

## **3. LOS GRANDES CAPÍTULOS ABIERTOS DE LA BIOÉTICA**

Intentaré presentar en este apartado los tres grandes temas que por una razón u otra han de considerarse todavía abiertos por la viva discusión científica, ética y jurídica que comportan y por el hecho de que seguirán acompañándonos hasta bien entrado el siglo XXI. Deseo poner de manifiesto que hasta este momento la participación de la opinión pública en general ha sido mínima en nuestro país, al igual que en otros países de la Unión Europea. No quiero con ello indicar que sean problemas desconocidos por el gran público sino más bien que éste ha sido prácticamente ignorado y mantenido desinformado en la toma de grandes decisiones que tienen importantes repercusiones sociales al adquirir rango de ley. Hubiera sido deseable someter algunas de ellas a referendun.

### **3.1. ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **Introducción. El Código de Nüremberg**

La necesidad de investigar en sujetos humanos sin instrumentalizarlos, buscando el bien del enfermo tiene una larga tradición desde Avicenna (980-1037) y Maimonides (1135-1204) hasta la Segunda Guerra Mundial, cuando la investigación con sujetos humanos en Estados Unidos cambió de manera substancial. La relación del médico con el paciente exige buscar el bien de éste a quien se ofrece lo mejor posible a pesar de posibles riesgos. Es gloria de la medicina el que muchos médicos han sido los primeros en querer experimentar en si mismos aquello que consideran beneficioso para el paciente y puede resultar peligrosa. Recordemos a Edward Jenner (1749-1823) y la vacuna antivariólica; a James Young Simpson (1811-1870), obstetra de Edimburgo quien buscando un anestésico que pudiera substituir al éter, inhaló cloroformo en 1847; recordemos también la fina sensibilidad y angustias de Louis Pasteur antes de decidirse a aplicar a humanos la vacuna antirrábica, o a Werner Frossman que en 1929 introdujo, bajo control radiográfico, un catéter en el ventrículo derecho de su corazón para demostrar la posibilidad y seguridad de la técnica. Podríamos encontrar casos aislados de abuso de la confianza depositada por el paciente en su médico que lo ha instrumentalizado para fines de investigación pero para encontrar un hito importante en el que la relación del médico con el paciente sufre un cambio notable, hay que llegar a principios del Siglo XX cuando el rol del médico que intenta curar y cuidar al paciente deja paso al médico investigador con un conflicto de deberes el bien del paciente frente al progreso científico, que puede beneficiar a muchos.

Pero fue la investigación médica, en tiempo de la Segunda Guerra Mundial la que introdujo en la medicina, a escala social, la concepción pragmática de justificar la investigación con sujetos humanos orientada al bien de otros, distintos al paciente. Así, la investigación programada, en la que intervienen equipos médicos, fue orientada a conseguir no tanto el bien del paciente sino el mayor bien para el mayor número de miembros de las fuerzas armadas, sometidos a riesgos de determinadas infecciones<sup>1</sup>.

Resulta sorprendente que los mismos que se horrorizaron de los experimentos de los médicos nazis pudieran mostrarse acríticos en relación a los que llevó a cabo el "Committee on Medical Research" supervisado por el "Office of Scientific Research and Development", creado por el Presidente Franklin Delano Roosevelt, oficina que tenía también a su cargo la investigación sobre armamento. La diferencia fundamental entre los métodos de los médicos alemanes y americanos consistió substancialmente en que estos últimos no llegaron a caer en los horrores eugenistas y de superioridad de raza..Sin embargo, hay que decirlo, no tuvieron

inconveniente alguno en utilizar como sujetos de experimentación a deficientes mentales institucionalizados. La necesidad del consentimiento a participar como sujeto experimental en un estudio no tenía importancia frente a las exigencias de la guerra y eficiencia de las tropas americanas. En el caso de los médicos alemanes y en el caso de los americanos así como en otros lugares las guerras han sido ocasión de importantes descubrimientos médicos (recordemos el descubrimiento de los grupos sanguíneos que hicieron posible las transfusiones sanguíneas sin apenas riesgo o el tratamiento de las fracturas abiertas) y también momentos tristes para el ideal médico del respeto debido a las personas.

El juicio de Nüremberg contra un grupo de médicos que realizaron experimentación humana en campos de concentración nazi tuvo como corolario la elaboración de una normativa para salvaguardar los derechos básicos fundamentales y el bienestar de los sujetos humanos, que participan en trabajos de investigación. Esta normativa conocida como Código de Nüremberg (1947) contiene los principios fundamentales de la investigación médica en sujetos humanos que se hallará en la base de todas las demás precisiones y normativas que se han elaborado o promulgado posteriormente: Helsinki (1964) adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, (revisada en la 29ª Asamblea Tokio, (1975); de nuevo en la 35ª, (Venecia 1983), en la 41ª, (Hong Kong 1989); en la 48ª en Somerset West (República de Sudáfrica, 1996). Será revisada de nuevo en Helsinki en este año 2000.

Transcribimos los dos primeros artículos del Código de Nüremberg por su extraordinaria importancia:

- 1) El consentimiento voluntario del sujeto es absolutamente esencial. Esto significa que la persona en cuestión debe tener capacidad legal para dar el consentimiento; debe estar en condiciones que le permitan el libre ejercicio del poder de elección, sin la intervención de ningún elemento de presión, fraude, engaño, coacción, extralimitación de poder o cualquier otra forma de coacción o compulsión; debe tener el conocimiento y la comprensión suficiente de los elementos en juego de la investigación, que le permitan una decisión lúcida y con conocimiento de causa. Esta última condición requiere que antes de tomar una decisión afirmativa, el potencial sujeto de experimentación ha de conocer la naturaleza, duración y propósito de la misma; el método que va a utilizarse y los medios que se pondrán en práctica; todos los inconvenientes y peligros razonablemente previsibles; y los efectos sobre su salud o persona que posiblemente pueden derivarse de su participación en la investigación.
- 2) El experimento debe ser tal, que de resultados fructíferos para el bien de la sociedad, inalcanzables por otros métodos o medios de estudio, y no de naturaleza aleatoria e innecesarios.

## **Comités de Ética en la Investigación**

Es en la Declaración de Tokio de 1975, donde por vez primera se introduce la necesidad de un control ajeno al supuesto buen criterio de los investigadores. "El diseño y la ejecución de cada procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental que debe remitirse a un comité independiente (subrayado nuestro) especialmente designado para su consideración, observaciones y consejos". Puede apreciarse el carácter no imperativo de la función de este comité, distinto del que tienen en el momento actual los denominados Institutional Review Boards, que tienen capacidad para aprobar o rechazar un ensayo clínico. De la excelencia de su trabajo, de carácter local (hospital o centro de investigación) depende la obtención de fondos y el prestigio del centro, a través de la calidad y publicación de los trabajos.

Aunque en los Estados Unidos el primer documento federal que exigía el requisito de un comité de revisión se publicó el 17 de Noviembre de 1953, no fue hasta Febrero de 1966, que el Public Health Service del DHEW (Department of Health, Education and Welfare) a través de los National Institutes of Health (NIH), -creados en el año 1930- determinó los principios que deberían regular las investigaciones sobre seres humanos para poder obtener fondos públicos. Como puede suponerse los deseos de actuar conforme las directrices éticas de respeto al paciente con obtención del consentimiento informado del mismo, quedaron reforzados<sup>2</sup>.

La necesidad de controlar el rigor científico y la salvaguarda de los derechos de los pacientes en las investigaciones con sujetos humanos recibió un fuerte espaldarazo, tras la sorpresa que causó en los medios científicos y público en general el artículo de Henry Beecher, profesor de anestesiología de la Facultad de Medicina de Harvard, publicado en Junio de 1966 en el "New England Journal of Medicine": Ethics and Clinical Research. En este artículo describía sin identificar por sus nombres a los investigadores 22 casos en los que se había puesto en peligro la salud o la vida de sujetos humanos en nombre de la ciencia<sup>3</sup>.

La sociedad americana se sintió profundamente afectada con la publicación de cuatro trabajos de investigación, que cayeron como jarrón de agua fría al constatar que también en Estados Unidos, a pesar de normativas y controles, la amenaza contra la dignidad de los sujetos humanos de investigación no era ciencia ficción. Estos estudios fueron el "Jewish Chronic Disease Hospitals Study" (1963). En este estudio se inyectaron células cancerosas a 22 pacientes crónicos y debilitados, con la finalidad de estudiar la naturaleza del rechazo de los trasplantes. Los médicos no comunicaron a los pacientes la naturaleza de estas inyecciones; el "Willobrook State School Study". En esta institución para personas con deficiencia mental, se infectó deliberadamente a niños con el virus de la hepatitis, bajo condiciones controladas. El objetivo era conocer mejor la historia natural de la enfermedad y comprobar los efectos de la gamma globulina. Los investigadores adujeron en su defensa que la mayoría de niños de la institución se contagiaban espontáneamente; el tercer estudio fue el "San Antonio Contraceptive Study". Ensayo a doble ciego con contraceptivos orales (1971): Once mujeres de una muestra de 76 quedaron embarazadas y de éstas 10 con placebo y una usando anticonceptivo. La mayoría eran mujeres chicanas 2 pobres y multíparas. No se les comunicó la naturaleza del estudio. La publicación del artículo Racism and Research: The Case of the Tuskegee Syphilis Study en el año 1978 fue la gota de agua que hizo desbordar el vaso. Con el advenimiento de la penicilina en los años 40, hubieran podido tratarse mejor un grupo de pacientes afectos de sífilis en Tuskegee, Alabama. Un estudio que había comenzado en 1932 con estos pacientes, 400 personas de raza negra quiso continuarse en nombre de la ciencia y no se les ofrecieron antibióticos. El estudio continuó hasta el año 1972 cuando se tuvo un conocimiento completo del caso<sup>4</sup>.

Estos y otros experimentos similares que fueron patronizados por el Gobierno de los durante la Segunda Guerra Mundial, continuaron durante dos décadas una vez finalizada la guerra. Sirvan de ejemplo los estudios que se llevaron a cabo en pacientes hospitalizados sobre los efectos de sustancias radioactivas como el plutonio sin contar con su consentimiento informado. Cuando estos hechos salieron a la luz pública se reforzaron los controles investigaciones con sujetos humanos en las dos agencias subordinadas al Congreso de los Estados Unidos los "National Institutes of Health" (NIH) y la "Food and Drug Administration" (FDA) que tienen autoridad para regular la investigación y otorgar o no fondos para ello.

En el año 1974, el Congreso de los Estados Unidos aprueba el "National Research Act" por el que crea la "National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and

Behavioral Research" con el mandato de que recomendara directrices éticas para la investigación al Secretario del Departamento de Salud, Educación y Bienestar (DHEW), Joseph Califano, quien en el año 1978, creó el "Ethical Advisory Board" con la finalidad de revisar las propuestas de investigación en sujetos particularmente vulnerables (mujeres, niños, enfermos mentales, prisioneros, moribundos, fetos).

La mencionada comisión acaba su mandato en 1978 con la redacción del Informe Belmont, que propone como principios fundamentales en la investigación en sujetos humanos: el respeto a las personas, el principio de beneficencia y el de justicia. Las aplicaciones prácticas son el consentimiento informado, el balance positivo entre beneficios y riesgos y la selección equitativa de los sujetos de experimentación.

Una nueva comisión "President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research" continúa el trabajo de la anterior, con menos presiones desde la perspectiva política de su trabajo. Mientras la primera comisión tenía como objetivo principal el recomendar líneas para una política social, la "President's Commission" tuvo ante todo como principal objetivo la clarificación y el análisis ético de los problemas de modo asequible al pueblo americano. Aunque esta comisión fue aprobada en el año 1978, sus miembros no fueron nombrados hasta el 1979. Su trabajo comenzó el 14 de Enero de 1980, y concluyó en Marzo de 1983, habiendo publicado nueve informes.

En 1981 se publican las "Normas y regulaciones del Departamento de Salud y Servicios Humanos sobre la investigación en fetos, mujeres embarazadas, fecundación in vitro y prisioneros". Se revisan dos años más tarde, cuando se le añaden las normativas para la investigación en niños. Estas normativas tienen rango de ley federal y exigen que la investigación sea aprobada por un comité ético independiente del promotor e investigador que recibe el nombre de Institutional Review Board o Comité Institucional de Revisión, equivalente a lo que serían más tarde en España los Comités Éticos de Investigación Clínica<sup>5</sup>.

## **Comités Éticos de Investigación Clínica**

En 1982 se publican las Directrices Internacionales para la Investigación Biomédica e sujetos humanos OMS y CIOMS, Ginebra, revisadas en 1993 y, de nuevo en 1999, pendiente de publicación, según nuestros informes del aprobado final de los miembros que han participado en ella.

La "Food and Drug Administration" (FDA) publica en 1982 una nueva versión de las obligaciones de promotores y monitores de Ensayos Clínicos que actualiza las publicadas 10 años atrás. Estas normas, junto con las obligaciones de los investigadores (publicada el año 1978) son conocidas como "Good Clinical Practice", Normas de Buena Práctica Clínica, si bien la misma FDA no utiliza esta denominación.

En 1989 se publican las Normas de la Comunidad Europea sobre la Buena Práctica Clínica que consideran los aspectos éticos y las medidas de control de calidad de un proyecto de investigación clínica.

En el año 1990 se publica en España la Ley del Medicamento, determinando que no se podrá realizar ningún ensayo clínico si un informe previo de un Comité Ético de Investigación Clínica, independiente de los promotores e investigadores, debidamente acreditados por la autoridad sanitaria competente, la cual lo comunicará al Ministerio de Sanidad y Consumo y que la Administración Sanitaria vele por el cumplimiento de las Normas de Buena Práctica Clínica (art. 64,1 y 65,7).

Puesto que la Ley del Medicamento incorpora los elementos más substanciales de los Comités Institucionales de Revisión (IRB's) americanos, ahorraremos al lector repeticiones y nos centraremos en lo que nos afecta a nosotros directamente.

La Ley del Medicamento en su artículo 50 define el ensayo clínico como "...toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su administración o aplicación a seres humanos, orientada hacia alguno de los siguientes fines:

- a) Poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución y metabolismo y excreción en el organismo humano.
- b) Establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada.
- c) Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad.

Respecto a los Comités éticos de Investigación Clínica establece en su artículo 64: "El Comité ponderará los aspectos metodológicos, éticos y legales de protocolo propuesto, así como el balance de riesgos y beneficios anticipados, dimanantes del ensayo".

Según esto la función de estos comités tiene una parte realmente difícil: ponderar los aspectos metodológicos y balance de riesgos y beneficios y otra relativamente más fácil, a nuestro parecer, que es la de ponderar otros aspectos éticos y legales.

### **Aspectos científicos**

Los miembros del Comité ético de Investigación Clínica (CEIC) deben estar cualificados para revisar proyectos de investigación valorando en primer lugar si se dispone de suficientes datos

científicos, ensayos farmacológicos y toxicológicos en animales, que garanticen que los riesgos que implica en la persona el ensayo propuesto son admisibles (Art. 60). Otros aspectos que tienen que considerar son: ponderar si el problema que se plantea es importante o banal y si el diseño experimental propuesto es adecuado a los objetivos previstos, Las dificultades que pueden presentarse son de planificación; diseño y ejecución; procesamiento de datos, su análisis e interpretación. Finalmente, la publicación.

### **Aspectos éticos y legales**

La lúcida y libre participación de voluntarios o pacientes en un ensayo clínico requiere una información correcta y suficiente y una suficiente comprensión de beneficios y riesgos.

Para aprobar una investigación el comité velará para que se cumplan las siguientes condiciones: 1ª) que se minimicen los riesgos, 2ª) que éstos sean razonables, en función de los beneficios que se esperan y la importancia de los conocimientos que puedan esperarse razonablemente, 3ª) la selección de los sujetos ha de ser equitativa, 4ª) se pedirá el consentimiento a cada persona, 5ª) este consentimiento informado se documentará debidamente, 6ª) el proyecto de investigación ha de incluir el seguimiento y control para garantizar la seguridad de los sujetos y el secreto profesional, 7º) seguro que cubra, de acuerdo con la ley, a los participantes en la investigación:

La iniciación de un ensayo clínico "con productos en fase de investigación clínica" o para nuevas indicaciones de medicamentos ya autorizados o cuando no exista interés terapéutico para el sujeto del ensayo sólo podrá realizarse si previamente se ha concertado un seguro que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del mismo puedan resultar para la persona en que hubiere de realizarse." (Art. 62,1)

"Cuando por cualquier circunstancia, el seguro no cubre enteramente los daños responderán solidariamente de los mismos, aunque no medie culpa, el promotor del ensayo, el investigador principal del ensayo y el titular del hospital o centro en que se hubiere realizado, incumbiéndoles la carga de la prueba. Ni la autorización administrativa ni el informe del Comité Ético les eximirán de responsabilidad." (Art. 62,2)

"Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud de la persona sujeta al ensayo, durante la realización del mismo y el año siguiente a su terminación, se han producido como consecuencia del ensayo. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto del ensayo está obligado a probar el daño y nexo entre el ensayo y el daño producido." (Art. 62,3)

#### **Algunas observaciones importantes para los CEIC**

Se han de considerar como sujetos vulnerables que requieren especial protección los pacientes mentales; los niños; las minorías étnicas; los estudiantes que pueden recibir compensaciones académicas si participan en un determinado estudio; los pobres; las mujeres embarazadas...

Con referencia a los niños y otros aspectos concretos de los sujetos vulnerables a la Ley del Medicamento no entra en detalles pero al incorporar las normas de Buena Práctica Clínica, conviene saber que existe en Estados Unidos legislación sobre el particular, que viene recogida en las adiciones que se hicieron en el año 1983 a las Normas y Regulaciones del Departamento de Salud y Servicios Humanos del Título 45 del Código de Regulaciones Federales de los EE.UU., parte 46.

No podemos entrar en el análisis de estas normativas pero conviene retener el concepto de riesgo mínimo, sobre todo cuando se aplica a los niños. Significa que los riesgos o daños que se prevén en la investigación propuesta no son mayores ni en magnitud ni en probabilidad, que los peligros ordinarios que se encuentran en la vida diaria o en los tests rutinarios físicos o psicológicos. Este concepto tiene una dificultad adicional cuando el riesgo mínimo, o el riesgo mayor que el mínimo, no presenta la perspectiva de beneficios directos a los individuos. Desde la perspectiva ética, una corriente importante de pensamiento se inclina a pensar que ni padres ni tutores legales pueden dar el consentimiento vicariante en casos de niños o de personas con retraso mental. Las normas mencionadas establecen matizaciones importantes para no cerrar la puerta a estas investigaciones.

### **Normas de Buena Práctica Clínica (BPC)**

Estas normas son una serie de medidas de carácter administrativo que deben ser observadas para que el informe de un ensayo clínico sea aceptado por las autoridades sanitarias (específicamente por la Food and Drug Administration) como demostración substancial de la seguridad y eficacia de un nuevo medicamento. Las exigencias básicas que debe reunir un ensayo clínico según estas normas son según estas normas<sup>6</sup>:

1. Información básica.
2. Protocolo y formulario de registro de casos.
3. Investigador y monitor adecuados.
4. Aprobación por Comité Ético y Consentimiento Informado.
5. Instalaciones clínicas adecuadas.
6. Monitorización correcta.
7. Registro de muestras.
8. Documentación del curso del ensayo.
9. Comprobación de los datos clínicos.
10. Procedimientos Operativos Standard.

La industria farmacéutica es la primera interesada en asegurarse de la seguridad, eficacia y aceptabilidad por las autoridades sanitarias. Téngase en cuenta que la inversión necesaria para desarrollar un nuevo fármaco se calcula en 250 millones de dólares<sup>7</sup>. De aquí que la observancia de estas normas, muy detalladas, permite garantizar, desde la vertiente más objetiva y razonablemente controlable, que el ensayo es éticamente correcto y que si el comité es competente y cumple su función es ético y desaparece o disminuye la dificultad en la denominación que la Ley del Medicamento eligió: Comité Ético de Investigación Clínica en vez de Comité de Ética de la Investigación Clínica.

### **Investigación Clínica al margen del ensayo clínico**

Los 6 principios enunciados al iniciar este capítulo son válidos también para cualquier investigación con sujetos humanos y al igual que en los ensayos clínicos "deberán realizarse en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica en la que resultan afectados seres humanos, siguiéndose a estos efectos los contenidos en la declaración de Helsinki y sucesivas declaraciones que actualicen los referidos postulados". (Ley de Medicamento, art. 60, 2)

### **Composición del CEIC**

La Ley del Medicamento establece que además de farmacéuticos y farmacólogos clínicos

formen parte del CEIC personal de enfermería y personas ajenas a las profesiones sanitarias de las que al menos una será jurista (Art. 64.3 ).

Ni que decir tiene la dificultad que para el investigador clínico puede tener compatibilizar la objetividad y el interés científico con lo que considera el mayor bien del paciente.

Para finalizar este apartado subrayaremos dos principios que ningún CEIC puede olvidar:

1. Un protocolo, de ensayo clínico o de investigación, científicamente incorrecto o sin una base científica sólida, es éticamente inaceptable.
2. El respeto a la dignidad de la persona exige el respeto a la autonomía del paciente para decidir, debidamente informado, participar o no en un ensayo o investigación clínica y de revocar en todo momento su consentimiento.

Será probablemente a partir del año 2001 cuando se presenten problemas graves y tensiones entre los proyectos encaminados a la promoción de la salud y los intereses de la industria farmacéutica sobre todo en la producción de sustancias obtenidas por medio de recombinación genética. El rigor científico y ético de los CEIC se pondrá a prueba.

1. ROTHMAN, D.J. Human research: historical aspects. En: Reich, W. (Ed.) *Encyclopedia of Bioethics*, 1995; 2248-2258.
2. ABEL, F. y colab. Códigos deontológicos y normativas ético-jurídicas recientes. *Labor Hospitalaria*, 1986; 18 (202) (número monográfico).  
- Comités de Bioética: necesidad, estructura y funcionamiento. *Labor Hospitalaria*, 1993; 25 (229): 134-220.
3. BEECHER, H.K. Ethics and Clinical Research. *N. Engl. J. Med*, 1966; 274: 1354-60.
4. BRANDT, A.M.: *Racism and Research: The Case of the Tuskegee Syphilis Study*. *Hastings Center Report*, 1978; 8 (6): 21-29.  
KATZ, Joy: *Experimentation with Human Beings*. Russell Sage Foundation, N.Y. 1972.  
- Pág. 1007-1010: Willobrook State School Study. En esta institución para personas con retraso mental, se infectó deliberadamente a niños con el virus de la hepatitis, bajo condiciones controladas. El objetivo era conocer mejor la historia natural de la enfermedad y comprobar los efectos de la gamma globulina. Los investigadores adujeron en su defensa que la mayoría de los niños de la institución se contagiaban espontáneamente.  
- Pág. 9-65: Jewish Chronic Disease Hospital Study. Se inyectaron células cancerosas a 22 pacientes crónicos y debilitados, con la finalidad de estudiar la naturaleza del rechazo de los trasplantes. Los médicos no comunicaron a los pacientes la naturaleza de estas inyecciones.  
- Pág. 791: San Antonio Contraceptive Study. Ensayo a doble ciego con contraceptivos orales. Once mujeres de una muestra de 76 quedaron embarazadas y de éstas, 10 con placebo y una usando anticonceptivo. La mayoría eran mujeres "chicanas" pobres y múltiparas.
5. ABEL, F. Comités de Bioética: Necesidad, estructura y funcionamiento (Institutional Review Boards and Institutional Ethics Committees) *Folia Humanística* 1993; 31: 389-418. También en *Labor Hospitalaria*, 1993; 25 (229): 134-146.
6. VALLVÉ, C. *Buena práctica clínica. Recomendaciones Internacionales en Investigación Terapéutica*. Madrid: Farmaindustria, 1980, Serie Científica. Cita el artículo del Suppl. nº 2, 1982, 1983 del Institute of Medical Ethics: Research ethics committees in England and Wales: the institute's survey. London, 1986.  
  
EUROPEAN COMMUNITY (Commission of the). Good clinical practice for trials on medicinal products in the European Community. Commission of the European Community III/3976/88-EN. Rev. 1, 17-Febrero-1989.  
  
ICH Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practise. Brookwood Medical Publications Surrey U.K. 1997.
7. NAVARRO LIMA, A. El médico ante la prescripción. En: Derecho a la información de los ciudadanos en los prospectos de los medicamentos. Asociación Española de Derecho Farmacéutico. Madrid, 1999; 53-61, p. 55.