LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA SIN BENEFICIO DIRECTO EN NIÑOS Y EL ESTÁNDAR DEL *MEJOR INTERÉS*

CLINICAL RESEARCH WITHOUT DIRECT PROFIT IN CHILDREN AND THE *BEST INTEREST* STANDARD

JUAN INIESTA SÁEZ Y MARIA LUISA DI PIETRO
Pontificio Istituto Giovanni Paolo II. Roma
juan.iniesta.saez@gmail.com ; mldipietro@rm.unicatt.it

RESUMEN:

Palabras clave: investigación con niños, mejor interés del niño, placebo.

Recibido: 06/06/2015
Aceptado: 02/04/2016

La experimentación clínica tiene un carácter ambivalente por los beneficios que promete y los riesgos que inevitablemente se contraen. Cuando los sujetos implicados son menores, las cuestiones éticas se complican. El calado ético de la cuestión se pone de manifiesto especialmente cuando se valoran ensayos clínicos en los que se expone a los niños a riesgos elevados (que pueden implicar incluso la vida del sujeto), dado que los niños que no tienen la capacidad legal para decidir sobre la cuestión, y cuando las grandes instituciones (empresas farmacéuticas, universidades o instituciones públicas) anteponen el 'progreso' de la investigación al bienestar de los menores. En estas páginas vamos a analizar sobre qué criterios se sustenta la investigación en niños, así como cuáles son los estándares que se deben aplicar en dicha actividad, y nos detendremos particularmente en la valoración del uso de placebo, especialmente cuando los niños implicados en un estudio no reciben un beneficio directo del mismo.

ABSTRACT:

Keywords: research with children, best interest of children, placebo.

Clinical research has an ambivalent nature for the benefits it promises and the risks we inevitably incur. When the subjects involved are minors, ethical issues become more complicated. The ethical importance of the matter is revealed especially when assessing clinical trials in which children are exposed to high risk (it can involve even the subject's live), because those children have no legal skill to decide about the question, and when the big institutions (pharmaceutical companies, universities or public institutions) give preference to research 'progress', over the welfare of the minors. In this paper we analyze on which criteria research involving children is uphold, as well as the standards that should be applied in this activity, and we will detain particularly in the valuation of the use of placebo, especially when the children involved in a trial do not receive a direct profit from it.

1. Introducción

1.1. La experimentación clínica en niños

La experimentación en niños es necesaria para llevar a cabo una atención médica adecuada a sus necesidades. Pero la inclusión de niños en los ensayos clínicos tiene unas connotaciones peculiares. Los menores no son capaces legalmente de dar su consentimiento a la experimentación. Serán los padres o los tutores los que, velando por el mejor interés del niño, presten su consentimiento a esa investigación.

Aquí surgen los puntos fundamentales en el debate de la experimentación con niños: ¿qué sucede si el test del nuevo fármaco o procedimiento no va en beneficio directo del niño que es objeto del mismo? ¿Se puede o debe apoyar un estudio gracias al cual se puedan beneficiar otros muchos infantes, pero no directamente aquél que participa en el ensayo?

Cuatro son los principios fundamentales[1] que condicionan la experimentación con menores, a la vista de los principales documentos sobre la materia. En primer lugar se debe cumplir que el *balance riesgos/beneficios* sea ampliamente *favorable*[2]. El estándar del riesgo mínimo se convierte en determinante, especialmente en la experimentación clínica con niños que no van a recibir un beneficio terapéutico directo.

En segundo lugar debemos señalar que, si toda investigación en humanos debe ser precedida del *consentimiento informado* dado libre y voluntariamente por el sujeto que se somete a la experimentación, en el caso de los niños que son legalmente incapaces de prestarlo, se debe requerir el consentimiento de los padres o representante legal antes de comenzar el proceso.

Moviéndonos en el mismo marco del principio de autonomía encontramos la cuestión del *respeto al posible rechazo por parte del niño a verse sometido a la experimentación*. Podríamos hablar de un "derecho de veto" por parte del que, a la postre, será el objeto de la intervención experimental.

Finalmente, un principio básico es el de *subsidiariedad*, según el cual sólo se expondrá al riesgo de la experimentación a los niños en el caso de que la misma investigación no se pueda llevar a cabo en otro grupo que no sean ellos mismos[3].

Por otro lado, la investigación en menores ha recibido un fuerte respaldo desde el ámbito legislativo[4], con medidas que han venido a subsanar la falta de medicación eficaz disponible. La obligación impuesta a la industria farmacéutica para que incluyan a menores en los ensayos clínicos, algo que era poco común por resultar poco rentable, garantiza que los niños reciben una atención más adecuada a sus necesidades.

La Declaración de Helsinki[5], en su última formulación de 2013, abre la puerta a la investigación en niños, aún en ausencia de un beneficio directo, bajo dos condiciones: que a la investigación que se plantea se le pueda presumir una utilidad colectiva, mediante una considerable ampliación de los conocimientos médicos sobre la situación específica del grupo al que pertenece la persona envuelta en la investigación; y que los riesgos e inconvenientes para dicha persona sean francamente mínimos.

A partir de los principios indicados, y a la vista de lo señalado por la citada Declaración, dos son los principales problemas que encontraremos en la experimentación con niños que no reciben beneficio de la investigación:

a) el proceso de toma de decisión, por el que se decide que un niño participe en un estudio que no le reportará ningún beneficio,
b) la eticidad de la utilización de placebos en niños enfermos y que no se beneficiarán, durante el experimento, del potencial curativo del nuevo fármaco.

1 Cfr. Nationale Ethikkommission im Bereich Humanmedizin/ Commissione Nazionale d'Etica per la Medicina (en adelante NEK/ CNE), *La ricerca sui bambini*, Berna (Suiza) 2009, 3.1.

2 Cfr. Glantz, L.H., "Nontherapeutic research with children: Grimes v Kennedy Krieger Institute", en *American Journal of Public Health* 92/7 (2002) 1070-1073, 1072. Para una presentación del problema, cfr. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues, *Safeguarding children. Pediatric Medical Countermeasure Research*, 2013, 18-19.

3 Asociación Médica Mundial, *Declaración de Helsinki Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*, Fortaleza, 2013, n. 28.

4 Cfr. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, que incorpora al ordenamiento jurídico español la Directiva 2001/20/CE, especialmente en su artículo 4.

5 Asociación Médica Mundial, *Declaración de Helsinki,* cit., n. 28.

2. Los estándares de evaluación y de decisión

Dos factores son los que van a determinar la decisión en menores:

a) En primer lugar es necesario establecer *si la investigación se debe llevar a cabo o no en niños o en un determinado niño*. Para ello se debe valorar exhaustivamente el balance riesgos/beneficios (nos detendremos sobre el estándar del riesgo mínimo y más que mínimo).
b) Por otro lado, *el nivel de competencia del menor* le permitirá o no asentir a la realización del experimento. Por definición todos los niños son incompetentes, es decir, no pueden asumir decisiones médicas de manera autónoma, aunque en función de su edad pueden participar de una manera u otra en la decisión aplicando diferentes estándares como los del *menor maduro*, el *asentimiento informado* y *el mejor interés del niño.*

2.1. El estándar del minimal risk *y el* greater than minimal risk

La forma de objetivar los riesgos no es sencilla, y a la vez, los estándares de referencia van siendo revisados y replanteados por la literatura bioética. Así, al *estándar del "riesgo mínimo" (minimal risk),* en este ambiente de progresiva apertura y permisividad, se le está planteando como alternativa o al menos como complementaria la opción de valorar el *estándar del "riesgo mayor que mínimo"* (*greater than minimal risk*), que se seguiría afrontando sin un beneficio directo para el niño que se somete al estudio. Tanto uno como otro tienen el claro límite de poder caer en una valoración subjetiva, porque no es fácil determinar quién decide qué cantidad de riesgo es asumible. Por este motivo, la Comisión Nacional para el estudio de cuestiones bioéticas del gobierno estadounidense acuñó un nuevo estándar al hablar del *minor increase over minimal risk*[6].

La limitación que esta normativa impone a la experimentación con niños, con el objetivo de protegerlos, no ha estado tampoco libre de críticas por parte de algunos autores[7], que lo ven como un freno al avance científico. El peligro de este tipo de planteamientos, centrados en el riesgo asumible, es que se puede caer en una cosificación del menor: la experimentación puede derivar en una instrumentalización del niño a favor de terceras personas, lo que constituiría una violación de su dignidad personal.

En caso de una intervención que pretende la curación del menor, el interés de una investigación que supere el *minimal risk* sólo puede ser antepuesto a la libertad personal del menor en casos bien definidos[8]. Éste sería el caso de un niño de corta edad que debiera ser sometido a un tratamiento experimental para curar un cáncer. Dado que el menor no es capaz de comprender a grandes rasgos su enfermedad y las posibilidades terapéuticas, se podrá tutelar en mayor grado el bien objetivo del niño a la salud que su derecho a rechazar la actuación médica. En un caso tal, la participación en la investigación no es tanto una opción como algo conveniente desde el punto de vista del bien objetivo del menor, y así debe ser presentado a sus padres o tutores legales.

2.2. Consentimiento / asentimiento

En la experimentación clínica sobre niños, evidentemente, un factor determinante es la edad del menor. Por otro lado, la edad biológica, siendo un factor importantísimo, no es el único a tener en cuenta, en tanto en cuanto no es extraño el caso de niños que a una edad inferior se muestran más maduros o con una mayor capacidad de comprensión de la situación que otros algo mayores[9]. Debemos, por tanto, postular una adaptación del principio básico de autonomía para estos individuos.

6 La polémica surge, en concreto, del artículo que utiliza esa expresión en el "45 Code of Federal Regulations 46.406: Research involving greather than minimal risk and no prospect of direct benefit to individual subjects, but likely to yield generalizable knowledge about the subject's disorder or condition"; cfr. Bankert, E.A. —Admur, R.J., *Institutional review board: management and function*, Jones and Barlett Publishers, Sudbury (Massachusetts), 2006[2], 369.

7 Cfr. Iltis, A., "Pediatric research posing a minor increase over minimal risk and no prospect of direct benefit: challenging 45 CFR 46.406", en *Accountability in Research* 14 (2007) 19-34.

8 Cfr. NEK/CNE, *La ricerca sui bambini*, cit., 4.12.

9 Cfr. Sánchez Jacob, M., "El menor maduro", en *Boletín de Pediatría* 45 (2005) 156-160, 157.

Esta adaptación del concepto de autonomía, como sugiere el documento del NEK/CNE[10], no debe ser considerada irrelevante para la investigación sobre menores, sino que más bien sería necesario adecuar dicho concepto en la bioética pediátrica. Deberíamos hablar de dos formas de consenso que entran a formar parte de la concreción para cada caso del principio de autonomía: el *consentimiento* sustitutivo que tienen que dar los padres o representantes legales, y el permiso o *asentimiento* que pueden dar los niños en la medida de su capacidad de discernimiento. El *consentimiento* del primer tipo debe orientarse siempre hacia el interés y el bien del niño (algo que parece obvio, pero que en la práctica cotidiana no es tan fácil de determinar). Surge el debate, candente en el mundo de la bioética pediátrica, del estándar del "mejor interés del niño", y del intento de objetivar cuál puede ser ese mejor interés, que en la percepción del niño no siempre coincide con el que los padres o los investigadores. Por su parte, el *asentimiento* del niño debe ser requerido tan pronto como el menor se encuentre en grado de comprender y aceptar la intervención. Ya señalábamos el "derecho a veto" del menor, es decir, que la voluntad del niño, por línea de principio, se debe respetar, sobre todo si se trata de una intervención no-terapéutica[11].

En cierto modo, esta diferenciación encuentra su reflejo también en el marco normativo español[12], que viene a regular que para la participación de sujetos menores de edad es requisito siempre necesario la autorización de los padres o tutores, aunque distingue según edades, de modo que de los 12 a los 18 años se tiene en cuenta el asentimiento del menor, y en menores de 12 años se pide que al menos sean informados de forma adecuada, aunque no sea precisa la obtención del asentimiento.

2.2.1. El consentimiento informado de los padres

De lo dicho hasta ahora, podemos comprender la importancia del respeto a la autonomía de cada persona, y por ello, de la obtención del consentimiento informado. Si es un requisito importante en la práctica clínica, con mayor razón en la experimentación, en la que los resultados que pueda arrojar son inciertos. Y si el consentimiento es importante en cualquier acto que involucre a sujetos competentes, con más razón lo será en aquella actuación que tiene por sujeto a los niños, que deben ser especialmente protegidos dada su vulnerabilidad[13].

Para considerar como válida la obtención del consentimiento informado, debemos mirar a cuatro cuestiones[14]: el consentimiento se tiene que dar *libre y voluntariamente*, debe ser precedido de un aporte de *información suficiente* para tomar la decisión, la *comprensión* del sujeto debe ser suficiente para realizar una elección informada, y la persona que da el consentimiento debe ser *competente*.

Es necesario recordar que aquí hablamos del consentimiento de los padres, dado que los menores no son considerados legalmente capaces. Por eso, es de gran importancia tener en cuenta que la voluntad es la de los padres, que intenta traducir el asentimiento del menor si éste está en condiciones de prestarlo, e intenta tener en cuenta el mejor bien para el niño. Del mismo modo, al hablar de la competencia, no nos referimos a la del menor (se supone que no la tiene), sino al grado de competencia que tenga el adulto responsable en el momento en el que es informado, que puede ser momento de urgencia o de ambiente tranquilo, momento de "shock" o de haber tenido tiempo para asumir la noticia de la enfermedad del niño y la necesidad/posibilidad de actuar sobre la misma.

10 Cfr. NEK/CNE, *La ricerca sui bambini*, cit., 4.4.

11 Cfr. Wendler, D.S., "Assent in paediatric research: theoretical and practical considerations", en *Journal of Medical Ethics* 32 (2006) 229-234; cfr. Gracia, D., Jarabo, Y., Martín Espíldora, N., Ríos, J., "Toma de decisiones en el paciente menor de edad", en *Medicina Clínica* 117 (2001) 179-190, 183.

12 Cfr. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, artículo 9§3.c.

13 Cfr. Galende Domínguez, I., "La investigación clínica en menores: aspectos éticos y legales", en *Pediatría Integral* 10 (2007) 884-892, 887.

14 Cfr. McKecknie, L., Gill, A.B., "Consent for neonatal research", en *Archives of Disease in Childhood: Fetal & Neonatal* 91 (2006) 374-376.

a) Voluntariedad

En la libertad a la hora de tomar una decisión por parte de los padres o tutores del menor pueden influir factores como la falta de tiempo, la obligación moral que los padres sientan hacia los profesionales sanitarios o hacia la sociedad y una tendencia comprensible en los padres desesperados por la situación de sus hijos que les lleva a intentar casi cualquier cosa[15]. Todos estos son factores que se debe intentar minimizar, de modo que el consentimiento sea dado en plenas facultades.

b) Información y comprensión

Existen estudios en los que la recepción de información y la comprensión por parte de los padres se ha valorado como insuficiente[16]. Cuando el reclutamiento en los ensayos clínicos es urgente, son más frecuentes tanto la falta de información como la dificultad de comprensión, por lo que la validez del consentimiento podría cuestionarse. Sin embargo, los propios padres aseguran en la mayoría de los casos que se sienten contentos con la cantidad de información recibida[17]. En cualquier caso, disponer de un tiempo más prolongado para la toma de decisiones se muestra como un factor fundamental para que los padres manifiesten un verdadero consentimiento a los ensayos[18].

c) Competencia

La situación de estrés puede hacer que los padres no sean "emocionalmente competentes" para dar su consentimiento. Se puede dar la circunstancia de que se añada a una situación de mucha tensión emocional, como es la enfermedad de un hijo, un plus de estrés, por el requerimiento del consentimiento en un tiempo breve. Esta circunstancia no es nada extraña, por ejemplo, en los servicios de Neonatología[19].

Vemos cómo estas condiciones, que consideramos básicas para la validez del consentimiento informado, en las circunstancias señaladas de urgencia y de fuerte carga emocional pueden ponerse en peligro. Ante ello, cabe preguntarnos por la percepción que los padres o representantes de los menores tienen a este respecto.

De hecho, algunos autores han buscado situarse desde la perspectiva de los padres para averiguar cuál ha sido la razón que les ha llevado a permitir o a denegar la participación de su hijo en un ensayo clínico[20]. Las tres motivaciones principales que sienten los padres para involucrar a sus hijos en ensayos clínicos son: el beneficio que pueda aportar a otros niños, el propio beneficio personal (aquí se puede dar una "deficiencia" de la comprensión de la aleatorización —dando por hecho que su hijo recibirá la sustancia o intervención activa—), y motivos de neutralidad, puesto que los padres no conciben realmente el peligro que se puede dar (de nuevo hay una falta de comprensión, dado que no captan que la mayoría de experimentaciones tiene un riesgo asociado).

Por el contrario, quienes se niegan a enrolar a sus hijos en los estudios que se les proponen, lo hacen en base a que el riesgo del estudio es percibido como demasiado alto, a una creencia inherente anti-experimentación, o bien a la aproximación de los clínicos hacia los padres (existe el peligro de que los padres pierdan su confianza en los profesionales sanitarios si éstos no son capaces de empatizar con ellos[21]).

15 Cfr. *Ibid*., 374.

16 Cfr. Harth, S.C., Thong, Y.H., "Parental perception and attitudes about informed consent in clinical research involving children", en *Social Science & Medicine* 41 (1995) 1647-1651.

17 Cfr. Burgess, E. —Singhal, N. —Amin, H., *et al.*, "Consent for clinical research in neonatal intensive care unit: a retrospective survey and a prospective study", en *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 88 (2003) 280-286, 282-283.

18 Cfr. Snowdon, C., Elbourne, D., Garcia, J., "It was a snap decision: parental and professional perspectives on the speed of decision about participation in perinatal randomized controlled trials", en *Social Science and Medicine* 62 (2006) 2279-2290, 2287; cfr. Eder, M.L., Yakomoski, A.D., Wittmann, P.W., *et al.*, "Improving informed consent: suggestions from parents of children with leukemia", en *Pediatrics* 119 (2007) e849-859, cfr. Lebet, R., Fineman, L.D., Faustino, E.V.S., "Asking for parents' permission to enroll their child into a clinical trial: best practices", en *American Journal of Critical Care* 22 (2013) 351-356, 354.

19 Cfr. McKecknie, L., Gill, A.B., "Consent for neonatal research", cit., 374.

20 Cfr. *Ibid*., 375-376.

21 Cfr. Melo-Martín, I. de, Ho, A., "Beyond informed consent: the therapeutic misconception and trust", en *Journal of Medical Ethics* 34 (2008) 202-205.

Podemos entender que en los motivos que mueven a unos a participar en la experimentación y a otros a negarse a hacerlo, se ven teñidos de un tono de desinformación. Un proceso de obtención del consentimiento que sea verdaderamente informado no puede cerrar los ojos ante esta realidad. Uno de sus objetivos debe de ser, por lo tanto, asegurarse de que los padres o representantes de los menores sean verdaderamente conscientes de lo que implica la experimentación, de los beneficios que pueden derivarse de la misma, así como de los potenciales riesgos a los que se someterían los niños.

A este respecto, un organismo especialmente indicado para velar por la calidad de esta información es el Comité Ético de Investigación Clínica, cuya aprobación del estudio es esencial para la realización del ensayo clínico, que de otro modo no puede llevarse a cabo[22].

Los padres agradecen un proceso de información y seguimiento detenidos. "Una comunicación clara con los padres siempre hará aumentar la confianza y la ayuda ante potenciales disputas"[23].

2.2.2. El asentimiento del menor

En la toma de decisiones que afectan a menores, el consentimiento paterno es requisito indispensable, pero no es la única opinión a tener en cuenta. También el menor debe ser escuchado, en las medidas de sus posibilidades y de su capacidad de comprensión y de elaboración de juicios en lo que le afecta a él como primer interesado. Nos encontramos ante la cuestión del *menor maduro*. Este término se utiliza "para designar a los adolescentes menores de edad desde el punto de vista legal, pero con capacidad suficiente para involucrarse en la toma de decisiones, tanto médicas, como de otro tipo"[24].

El grado de competencia moral, que no legal, no es el mismo si tratamos con neonatos, con niños pequeños o con adolescentes que prácticamente han alcanzado la mayoría de edad[25]. Tampoco lo es para los niños de una misma edad, porque el nivel de desarrollo no es exactamente el mismo, por lo que conviene mirar a cada caso en particular.

A la hora de plantear un protocolo de investigación, todas estas diferencias deben ser tenidas en cuenta. De este modo, para la obtención del consentimiento informado previo a la participación del menor en el ensayo clínico, su opinión deberá ser escuchada, según su capacidad. Como indica la Academia Americana de Pediatría, "conforme al desarrollo de los niños, éstos deberían convertirse gradualmente en los custodios principales de su salud personal y los interlocutores principales en el proceso de decisión, asumiendo la responsabilidad de sus padres"[26].

Obviamente, el consentimiento de los padres, imprescindible desde un punto de vista legal y no sólo ético, siempre viene requerido. Pero además, debemos contar con el asentimiento del menor. En la siguiente tabla, valoramos cómo considerar la opinión del menor ante su participación en un proyecto de investigación[27], de acuerdo con las distintas edades (Tabla 1).

Aunque los límites de edad para encuadrar a los menores en un grupo u otro varían en los distintos autores[28], se comprende bien la idea de fondo de que conforme el menor va ganando en madurez y por lo tanto en comprensión de su situación, tanto más debe ser tenida en cuenta su opinión.

Por ello, es muy conveniente incluir entre los diversos elementos que deben constar en los módulos de consentimiento informado una referencia, personalizada para cada caso según las circunstancias de complejidad del estudio y de capacidad de los menores involucrados, al asentimiento prestado por el niño para la realización de la investigación sobre su persona.

22 Cfr. Real Decreto 223/2004, cit., artículo 15.

23 McKecknie, L., Gill, A. B., "Consent for neonatal research", cit., 376.

24 Sánchez Jacob, M., "El menor maduro", cit., 156.

25 Cfr. *Ibid*., 157.

26 American Academy of Pediatrics Committee on Bioethics, *Informed consent, parental permission and Assent in pediatric practice*, 1995.

27 Galende Domínguez, I., "Ética e investigación clínica en Pediatría", cit., 4.

28 Cfr. *Ibid*.; cfr. Sánchez Jacob, M., "El menor maduro", cit., 159.

Tabla 1. Grado de participación del menor en relación a su edad

Distribución por edad	**Permiso de los padres. Consentimiento**	**Asentimiento del menor**
Recién nacidos	**Único e imprescindible**	No factible
Pre-escolar	Imprescindible	Al menos sí/no
Escolar	Necesario	Con información adaptada al menor. Valorar el rechazo (sobre todo en no terapéuticos)
Adolescentes	Legalmente requerido	Imprescindible. Respetar siempre la negativa

2.3. El mejor interés del niño

El estándar del mejor interés del niño surge en el ámbito jurídico, y en un segundo momento pasa al ámbito médico, y en concreto a las unidades de Neonatología, a la hora de dirimir sobre el no inicio o suspensión de tratamientos. El estándar del *mejor interés del niño* "sirve como base para las decisiones sobre pacientes que no han alcanzado la capacidad para tomar decisiones, incluyendo lactantes y niños pequeños"[29].

La cuestión fundamental a la hora de manejar este estándar como criterio de decisión clínica es que, dado que el propio niño no puede expresar cuál entiende que es su mejor interés, sobre todo si se trata de un neonato o un menor de muy corta edad, son otros, bien los padres, bien los médicos, bien otras personas a las que se confía la decisión, los que determinan cuál creen que es el interés del menor, y esto no siempre coincide con lo que el mismo niño u otras personas pensarían. Una cuestión clave, que encontramos a la raíz del nacimiento de este estándar, es quién es el sujeto legitimado para decidir qué actuación responde al mejor interés del menor. Si en un principio, la opinión general era que tal decisión correspondía tomarla a los padres, cada vez más se presenta como un derecho que la legislación se debe asegurar que protege, incluso frente a los padres, y por ello corresponde al legislador velar por él.

El *mejor interés del niño*, presentado por diversos autores, es un estándar que comienza a manejarse con asiduidad por la Academia Americana de Pediatría en los años 80 y 90 del pasado siglo, y que encuentra su mayor apoyo en el hecho de que la Convención para los Derechos del Niño, desarrollada bajo el amparo de la ONU, hace uso del mismo[30].

Nos encontramos ante un estándar que no está exento de críticas. Se ha señalado que es un criterio que puede caer en el subjetivismo, ya que sus contenidos concretos son difíciles de delimitar. De hecho una ventaja del mismo, que a la vez es parte de su debilidad, es su plasticidad, ya que es un estándar que exige adecuarse a cada caso en particular.

A su vez, es un criterio individualista, que mira exclusivamente a los intereses del menor, pero no tiene en cuenta a todas las personas que lo rodean, sean sus familiares[31], sean otros niños que estén en circunstancias parecidas. Además, se considera un estándar vago y abierto a abusos en su aplicación.

No debemos obviar que, merced al cambio de mentalidad desarrollado en los últimos años, en los que prima la autonomía por encima de otros valores como puede ser el de compartir las decisiones con la familia, se ha realizado un cambio de perspectiva según el cual el entorno del menor cada vez es menos valorado como fuente de criterio para tomar una decisión que le incumbe a él. Se ha pasado de una perspectiva concéntrica, en la que el menor forma el núcleo de una estructura en la

29 American Academy of Pediatrics Committee on Bioethics, "Guidelines on foregoing life-sustaining medical treatment", en *Pediatrics* 93 (1994) 532-536, 535.

30 Cfr. González Melado, F.J., *El mejor interés del niño con SMA I. Reflexión sobre los tratamientos de soporte vital en niños con atrofia muscular espinal tipo I,* Cantagalli, Siena, 2014, 206-209.

31 Cfr. Downie, R.S., Randall, F., "Parenting and the Best Interests of Minors", en *Journal of Medicine and Philosophy* 22 (1997) 219-231.

que también intervienen la familia y la autoridad competente, a una perspectiva triangular, en la que cada elemento resulta aislado, y según la cual se favorece que el menor exprese sus derechos como un agente externo a la familia de la que forma parte[32].

Afortunadamente, lo más habitual continúa siendo que se tenga en cuenta la opinión de los padres, y que el mejor interés de éstos sea identificable al del menor[33] (nadie como ellos para conocer de cerca la situación en la que vive el niño). No en vano, el acto de informar a los padres permanece como una obligación moral y legal y es un derecho básico de los mismos[34]. La opinión de los padres se considera importante, y en determinados casos la más relevante. Sin embargo, en ocasiones sus decisiones se basan en sus propios deseos[35], no tanto en el bien del niño desde un punto de vista clínico, y los especialistas deberán asistirles en estas difíciles decisiones (sobre todo, en el ámbito de la neonatología).

Para salir en defensa del estándar del *mejor interés del niño*, autores como Kopelman y Malek publican diversos artículos en los que intentan demostrar su validez y concretar su contenido objetivo. Así, el primero, a través de diversos artículos[36], intenta hacer frente a las críticas vertidas contra este estándar, enumerando las ventajas que, a su juicio, aporta el estándar del *mejor interés del niño*: 1) es un estándar "paraguas", usado de modo diverso en diferentes contextos, 2) tiene rasgos objetivos y subjetivos, 3) va más allá de la intuición sobre una jerarquización de los beneficios y riesgos potenciales en las decisiones que incumben a otros, pero incluye también evidencias, establece derechos, deberes y límites para un cuidado aceptable, y 4) puede tener diferentes usos profesionales, médicos, morales y legales. Por su parte, Malek[37] delimita un total de trece intereses fundamentales sobre los cuales poder valorar objetivamente cuál es el interés del menor.

A pesar de sus esfuerzos, estos autores no consiguen responder a las críticas que se plantean contra el *mejor interés del niño*, que lo tachan de autodestructivo, de individualista, de ser difícilmente cognoscible y vago, así como de poder abrir la puerta a abusos. Kopelman no define quién debe tomar las decisiones y apela al consenso, que no siempre será posible alcanzar, para la toma de medidas, y no cierra la puerta a la posibilidad de que se abuse del estándar. Por su parte, Malek elabora una lista de intereses que se podrían considerar tan subjetivos como cualquier otra creencia o preferencia que manifestase cualquiera de los sujetos implicados en la toma de decisiones.

A la vista de estas dificultades, sería conveniente plantear un cambio de perspectiva, y anteponer el principio de beneficencia al de autonomía. Habría que preguntarse, antes que por el interés (lo que puede derivar en una visión utilitarista), por cuál puede ser el *mejor bien del niño*, y trataríamos de este modo de un bien que no se limita a 'beneficiarle' a él, sino a todo su entorno, que se vería participando de un modo nuevo en la toma de decisiones. Dentro de este entorno, la familia debe jugar un papel fundamental[38]. Y en el ámbito de la experimentación clínica, en el que nos movemos, no podemos obviar el bien de quienes se puedan ver favorecidos por la investigación.

3. El uso de placebo en los ensayos clínicos pediátricos

En el campo de la investigación son muchos y variados los modos en los que un ensayo clínico se puede llevar a cabo. De todos ellos, el que se considera el *gold*

32 Cfr. González Melado, F.J., *El mejor interés del niño con SMA I…*, cit., 225-227.

33 Cfr. Larcher, V., "Ethical considerations in neonatal end-of-life care", en *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 30 (2012) 1-6, 3.

34 Cfr. Guimaraes, H., Rocha, G., Bellieni, C., *et al*., "Rights of the newborn and end-of-life decisions", en *The Journal or Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 25(s1) (2012) 76-78, 76.

35 Cfr. *Ibid*., 77.

36 Cfr. Kopelman, L.M., "The best-interest standard as a threshold, ideal, and standard of reasonableness", en *The Journal of Medicine and Philosophy* 22 (1997) 271-289; cfr. Id., "Children and bioethics: uses and abuses of the best-interests standard", en *The Journal of Medicine and Philosophy* 22 (1997) 213-217; cfr. Id., "The best interest standard for incompetent or incapacitated persons of all ages", en *Journal of Law, Medicine and Ethics* 35 (2007) 187-196; cfr. Id., "Using the Best interests Standard to decide whether to test children for untreatable, late-onset genetic diseases", en *Journal of Medicine and Philosophy* 32 (2007) 375-394.

37 Cfr. Malek, J., "What really is in a child' s best interest? Toward a more precise picture of the interests of children", en *The Journal of Clinical Ethics* 20 (2009) 175-182.

38 Cfr. González Melado, F.J., *El mejor interés del niño con SMA I…*, cit., 236-250.

standard es el estudio randomizado a doble ciego, que implica en muchas ocasiones el empleo de placebo.

El hecho de que se realice este tipo de diseño añade un punto más de problematicidad al campo de los ensayos clínicos pediátricos, en razón del uso correcto o no que se haga del placebo (en términos técnicos y éticos), y de la dificultad de comprensión que los propios menores o sus familiares pueden tener del efecto placebo y su influencia en los resultados de los estudios. En las próximas páginas exponemos estas cuestiones, no sin antes recordar que además de su utilización en la experimentación clínica, el placebo puede también ser empleado en el ámbito terapéutico.

3.1. Placebo y efecto placebo

El *placebo* se puede definir como aquella sustancia —o procedimiento— inerte, o sea, que "careciendo por sí misma de acción terapéutica, produce algún efecto curativo en el enfermo, si éste la recibe convencido de que esa sustancia posee realmente tal acción"[39].

Debemos distinguir entre placebo "puro", que se ajusta a la definición que acabamos de dar, o sea, que su característica principal es ser un procedimiento o una sustancia terapéuticamente inerte (el ejemplo más típico y más utilizado es la solución salina o las 'píldoras' de glucosa), y placebo "impuro", que "incluye sustancias o métodos que tienen una actividad farmacológica conocida, pero de la que no se puede esperar que tenga un efecto directamente terapéutico sobre la enfermedad o a las dosis elegidas"[40]. Un ejemplo de este segundo tipo de placebo es la utilización de ciertos antihistamínicos o expectorantes ante un cuadro de catarro[41].

Por *efecto placebo*[42] se entiende la reacción positiva del sujeto a la sustancia inerte. Si la sustancia que se está confrontando con el placebo no muestra una mayor eficacia que éste, su capacidad terapéutica se deberá esencialmente al efecto placebo (la eficacia del fármaco se debe a la sugestión, y no a sus presuntas propiedades curativas).

Lo característico del efecto placebo es que tiene un origen intrigante en la interacción entre mente y cuerpo, ya que tiene que ver con acontecimientos mentales complejos en los que se conjugan expectativas, creencias, la confianza y esperanzas del sujeto de la investigación[43], que dan lugar a respuestas orgánicas.

Junto al efecto placebo, debemos tener en cuenta que en la utilización de sustancias o procedimientos inertes se pueden producir, además de la reacción buscada, efectos adversos, reacciones secundarias (de naturaleza similar o diversa a las que se producen por la administración de la sustancia activa), que reciben el nombre de *efecto nocebo*[44]. Y es que la misma influencia que tiene la sustancia inerte para producir una respuesta positiva, la tiene para inducir reacciones inesperadas en sentido negativo. A esto debemos añadir el efecto negativo que en una experimentación puede tener el hecho de privar (por la administración de la intervención placebo) del tratamiento o procedimiento activo al sujeto[45].

3.2. Experimentación en niños y uso de placebo

Cuando nos encontramos que el ensayo clínico con placebo se realiza en niños, el dilema ético se complica[46]. Al afrontar la experimentación en niños, debemos tener en cuenta que, por razón de la edad y por no haber alcanzado el pleno desarrollo de sus capacidades cognitivas, será muy frecuente el caso en que el niño no es capaz de comprender la estructura y las intenciones

39 Cfr. Ruiz Canela, M., "Placebo", en Simón, C. (Ed.), *Nuevo diccionario de bioética,* Monte Carmelo, Burgos, 2012², 651-653.

40 Cfr. Fässler, M., Gnädinger, M., Rosemann, T., *et al.*, "Use of placebo interventions among Swiss primary care providers", en *Biomedcentral Health Services Research* 9 (2009) 144.

41 Cfr. Arroll, B., "Non-antibiotic treatments for upper-respiratory tract infections (common cold)", en *Respiratory Medicine* 99 (2005) 1477-1484.

42 Cfr. Villagrán Moreno, J.M., "Ensayos clínicos en psiquiatría: ¿Es ético el uso del placebo? (El punto de vista del psiquiatra investigador)", en *ICB digital (Sociedad Española de Farmacología Clínica)* 35 (2005) 3.

43 Cfr. Benedetti, F., "The placebo response: science versus ethics and the vulnerability of the patient", en *World Psychiatry* 11 (2012) 70-72.

44 Cfr. Asai, A., Kadooka, Y., "Reexamination of the ethics of placebo use in clinical practice", en *Bioethics* 27 (2013) 186-193, 187; cfr. Miller, F.G., Colloca, L., "The placebo phenomenon phenomenon and medical ethics: rethinking the relationship between informed consent and risk-benefit assessment", en *Theoretical and Medical Bioethics* 32 (2011) 229-243, 233.

45 Cfr. Di Pietro, M.L., Cutrera, R., Teleman, A.A., Barbaccia, M.L., "Placebo-controlled trials in pediatrics and the child's best interest", en *Italian Journal of Pediatrics* 41 (2015) 11, 4.

46 Cfr. NEK/CNE, *La ricerca sui bambini*, cit., 4.14.

de un estudio diseñado con un control mediante placebo. Así mismo, la cuestión del respeto de la autonomía del paciente (y en concreto de un paciente con muchas peculiaridades en este sentido, como es el menor) por medio del consentimiento informado es crucial[47].

Respecto a la primera cuestión, vemos que conceptos como "doble ciego", aleatorización y placebo en ocasiones son difíciles de comprender incluso por los padres o representantes del menor, que perciben como problemática la idea de que el niño pueda estar siendo privado de un tratamiento que le podría confortar en la enfermedad[48]. De este modo, incluso estudios que *a priori* parecen bien diseñados, por este desconocimiento, dan lugar a que los niños y/o sus padres sean poco menos que engañados en sus expectativas (es un claro ejemplo de *therapeutic misconception*).

No en vano, es de los padres o de los tutores de quienes depende que el menor se vea involucrado en la experimentación. Cuando se da una situación en la que no existe un tratamiento que se haya demostrado eficaz, lo que justifica el empleo del placebo, la preocupación por la enfermedad les puede llevar a infravalorar los riesgos propios de la experimentación. Es por ello que pueden no decidir necesariamente en vistas al *mejor interés del niño*. Por esta razón, las comisiones éticas encargadas de aprobar los estudios deberán estar especialmente alerta y prestar una especial atención a los potenciales riesgos antes de autorizar un estudio con placebo.

No es extraño que el recurso a los ensayos clínicos pediátricos aleatorizados se efectúen en los casos de las denominadas "enfermedades raras"[49]. En el diseño de estos estudios se debe de prestar una escrupulosa atención al balance de riesgos y beneficios. Venimos subrayando cómo uno de los principios que siempre se deben de tener en cuenta en el diseño de un estudio con placebo, y especialmente uno que involucre a niños, es que el riesgo sea aceptable. Esto parece claro. Sin embargo en la práctica clínica no siempre se observa esto. Se ha llegado a plantear la realización de estudios para enfermedades complicadas en los que estos límites entre lo admisible y lo excesivo parecen borrarse.

Este es el caso, por ejemplo, que se da en el intento de tratar enfermedades como la lipofuscinosis neuronal ceroidea infantil tardía[50]. En esta enfermedad que forma parte del grupo de "huérfanos terapéuticos" y afecta al sistema nervioso central, se ha propuesto la terapia génica como posible solución. En este caso, sería necesario someter al grupo de control, como al grupo tratado, a una trepanación, una cirugía "falsa", en la que se imitase la trepanación que sirve para llevar a cabo esa terapia, pero en la que no se inoculase el vector cargado con el gen que serviría de tratamiento. En el mismo artículo, se pone de manifiesto que éste no sería el único modo de realizar un ensayo experimental sobre esta patología y que a la vez blindase el "doble ciego", lo que deslegitima aún más este diseño concreto[51]. Aquí los riesgos son extremadamente altos (son los derivados de una cirugía tan complicada, con la necesidad de anestesia general para la operación y para los periódicos controles radiográficos) para justificar este tipo de intervención.

Parece una aberración pensar que los padres puedan llegar a consentir en la participación de sus hijos en un estudio de esta magnitud. Sin embargo, dado que se trata de enfermedades raras y fatales, no es de extrañar que los padres o representantes consientan con prácticas tan arriesgadas, en la búsqueda de mantener alguna esperanza.

Quizás planteen menos problemas otros estudios en los que el placebo, al igual que la sustancia activa, se administra por vías menos complejas, como puede ser una inyección periódica[52]. Sin embargo, cabe pregun-

47 Cfr. Miller, F.G., Colloca, L., "The placebo phenomenon and medical ethics…", cit., 238-241.

48 Cfr. NEK/CNE, *La ricerca sui bambini*, cit., 4.14; cfr. McKechnie, L., Gill, A.B., "Consent for neonatal research", cit., 375.

49 Si bien, somos conscientes de que en el caso de estas "enfermedades raras" el volumen de pacientes es por definición bajo, y a menudo los estudios no son de doble ciego, sino observacionales y de seguimiento.

50 Cfr. Melo-Martín, I. de, Sondhi, D., Crystal, R.G., "When ethics constrains clinical research: trial design of control arms in 'greater than minimal risk' pediatric trials", en *Human Gene Therapy* 22 (2011) 1121-1127.

51 Cfr. *Ibid*.

52 Cfr. Moran, A., Bundy, B., Becker, D.J., *et al*., "Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomized, doble-blind, placebo-controlled trials", en *Lancet* 381 (2013) 1905-1915. Este estudio no se limitó al ámbito pediátrico, sino que también involucró a adultos de hasta 45 años. Sin embargo, también sobre los niños se utilizó el método descrito de recibir inyecciones periódicas durante un año.

tarse si es adecuado permitir que un niño se someta a la molestia (que quizás no suponga un riesgo excesivo, pero desde luego, no le supone beneficio alguno) de recibir durante todo un año unas inyecciones con suero salino. La validez científica no es el único criterio que debe tenerse en cuenta para aprobar la realización de un estudio, sino que también habrá que mirar a este tipo de cuestiones éticas[53].

Sea como fuere, a pesar de la necesidad de investigar, los estudios con placebo, como todo estudio en una población vulnerable como es la infantil, debe ser llevado a cabo con una especial cautela, y siempre teniendo en cuenta que la prioridad debe ser siempre la búsqueda del bien del niño que se somete al estudio, antes que el mero aumento de conocimientos sobre su situación.

De no anteponer la salud del niño al afán de conocimientos, se puede exponer al menor a un riesgo que se ha considerado inaceptable incluso en el caso de los adultos, como ha sucedido con el estudio de fármacos antihipertensivos: en los adultos se ha abandonado la práctica del estudio con placebo ante la posibilidad de combinar fármacos con distinto mecanismo de acción ante esta enfermedad crónica, mientras en los niños aún se siguen diseñando estudios que utilizan el placebo para el grupo de control[54].

4. Conclusión

Ante un proyecto de experimentación con menores, especialmente en los casos en que éstos no obtendrán un beneficio directo de su participación, hemos visto a lo largo de estas páginas cuáles deben ser los criterios que rijan dicha actividad, y cómo es fundamental valorar minuciosamente el grado de riesgo a que se expone *innecesariamente* al niño.

El menor de edad debe ser respetado y protegido de un modo especial, y cualquier tentativo de cosificarlo atentaría contra su dignidad personal. Si esto es así para cualquier sujeto humano, con cuánta mayor delicadeza se tiene que afrontar el caso de un individuo que es incapaz (al menos legalmente) de dar o retirar su consentimiento. Desde esta perspectiva, postulamos que los factores que condicionan la validez del consentimiento, que en este caso es el consentimiento sustitutivo dado por los padres o representante legal del menor, deben ser respetados escrupulosamente. Asimismo, en la medida de su capacidad de comprensión y de expresión, la opinión del menor será tenida en cuenta.

A la hora de tomar las decisiones pertinentes, es necesario contar también con el entorno familiar del niño. Éste no es un individuo aislado en la sociedad, sino que forma parte de una estructura familiar que vela por su interés, o mejor aún, por el *bien del menor*, que será el horizonte hacia el que mire cualquier decisión que se tome por parte de los profesionales sanitarios o de cualquier otro ente implicado en la experimentación.

Hemos visto cómo el uso del placebo en la misma puede condicionar bastante la legitimidad del ensayo. Partiendo del hecho de que no siempre es fácil para el entorno del menor y para él mismo comprender conceptos como placebo y efecto nocebo, hemos de ser escrupulosos en la presentación de la información y en la toma de medidas para no caer en la administración de una terapia sub-estándar, con la intención de primar el aumento del conocimiento en la materia al bienestar y la posible sanación del niño. Factores utilitaristas no pueden justificar una intervención de este género, en la que el menor no solamente no sale beneficiado, sino que puede resultar incluso perjudicado.

Referencias

American Academy of Pediatrics Committee on Bioethics, "Guidelines on foregoing life-sustaining medical treatment", en *Pediatrics* 93 (1994) 532-536.

American Academy of Pediatrics Committee on Bioethics, *Informed consent, parental permission and Assent in pediatric practice*, 1995.

Arroll, B., "Non-antibiotic treatments for upper-respiratory tract infections (common cold)", en *Respiratory Medicine* 99 (2005) 1477-1484.

53 Cfr. Weijer, C., Dickens, B., Meslin, E.M., "Bioethics for clinicians…", cit., 1154.

54 Cfr. Flynn, J.T., "Ethics of Placebo Use in Pediatric Clinical Trials. The Case of Antihypertensive Drug Studies", en *Hypertension* 42 (2003) 865-869.

Asai, A., Kadooka, Y., "Reexamination of the ethics of placebo use in clinical practice", en *Bioethics* 27 (2013) 186-193.

Asociación Médica Mundial, *Declaración de Helsinki Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*, Fortaleza, 2013.

Bankert, E.A., Admur, R.J., *Institutional review board: management and function*, Jones and Barlett Publishers, Sudbury (Massachusetts), 2006[2].

Benedetti, F., "The placebo response: science versus ethics and the vulnerability of the patient", en *World Psychiatry* 11 (2012) 70-72.

Berg, J.W., "Children and placebos", en Kodish, E. (Ed.), *Ethics and research with children*, Oxford Univestity Press, 2005, 294-309.

Burgess, E., Singhal, N., Amin, H., *et al.*, "Consent for clinical research in neonatal intensive care unit: a retrospective survey and a prospective study", en *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 88 (2003) 280-286.

Di Pietro, M.L., Cutrera, R., Teleman, A.A., Barbaccia, M.L., "Placebo-controlled trials in pediatrics and the child's best interest", en *Italian Journal of Pediatrics* 41 (2015) 11.

Downie, R.S., Randall, F., "Parenting and the Best Interests of Minors", en *Journal of Medicine and Philosophy* 22 (1997) 219-231.

Eder, M.L., Yakomoski, A.D., Wittmann, P.W., *et al.*, "Improving informed consent: suggestions from parents of children with leukemia", en *Pediatrics* 119 (2007) e849-859.

Fässler, M., Gnädinger, M., Rosemann, T., *et al.*, "Use of placebo interventions among Swiss primary care providers", en *Biomedcentral Health Services Research* 9 (2009) 144.

Flynn, J.T., "Ethics of Placebo Use in Pediatric Clinical Trials. The Case of Antihypertensive Drug Studies", en *Hypertension* 42 (2003) 865-869.

Galende Domínguez, I., "La investigación clínica en menores: aspectos éticos y legales", en *Pediatría Integral* 10 (2007) 884-892.

Glantz, L.H., "Nontherapeutic research with children: Grimes v Kennedy Krieger Institute", en *American Journal of Public Health* 92/7 (2002) 1070-1073.

González Melado, F.J., *El mejor interés del niño con SMA I. Reflexión sobre los tratamientos de soporte vital en niños con atrofia muscular espinal tipo I,* Cantagalli, Siena, 2014.

Gracia, D., Jarabo, Y., Martín Espíldora, N., Ríos, J., "Toma de decisiones en el paciente menor de edad", en *Medicina Clínica* 117 (2001) 179-190.

Guimaraes, H., Rocha, G., Bellieni, C., *et al.*, "Rights of the newborn and end-of-life decisions", en *The Journal or Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 25(s1) (2012) 76-78.

Harth, S.C., Thong, Y.H., "Parental perception and attitudes about informed consent in clinical research involving children", en *Social Science & Medicine* 41 (1995) 1647-1651.

Iltis, A., "Pediatric research posing a minor increase over minimal risk and no prospect of direct benefit: challenging 45 CFR 46.406", en *Accountability in Research* 14 (2007) 19-34.

Kopelman, L.M., "Children and bioethics: uses and abuses of the best-interests standard", en *The Journal of Medicine and Philosophy* 22 (1997) 213-217.

— "The best-interest standard as a threshold, ideal, and standard of reasonableness", en *The Journal of Medicine and Philosophy* 22 (1997) 271-289.

— "The best interest standard for incompetent or incapacitated persons of all ages", en *Journal of Law, Medicine and Ethics* 35 (2007) 187-196.

— "Using the Best interests Standard to decide whether to test children for untreatable, late-onset genetic diseases", en *Journal of Medicine and Philosophy* 32 (2007) 375-394.

Larcher, V., "Ethical considerations in neonatal end-of-life care", en *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 30 (2012) 1-6.

Lebet, R., Fineman, L.D., Faustino, E.V.S., "Asking for parents' permission to enroll their child into a clinical trial: best practices", en *American Journal of Critical Care* 22 (2013) 351-356.

Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Malek, J., "What really is in a child' s best interest? Toward a more precise picture of the interests of children", en *The Journal of Clinical Ethics* 20 (2009) 175-182.

McKecknie, L., Gill, A.B., "Consent for neonatal research", en *Archives of Disease in Childhood: Fetal & Neonatal* 91 (2006) 374-376.

Melo-Martín, I. de, Ho, A., "Beyond informed consent: the therapeutic misconception and trust", en *Journal of Medical Ethics* 34 (2008) 202-205.

Melo-Martín, I. de, Sondhi, D., Crystal, R.G., "When ethics constrains clinical research: trial design of control arms in 'greater than minimal risk' pediatric trials", en *Human Gene Therapy* 22 (2011) 1121-1127.

Miller, F.G., Colloca, L., "The placebo phenomenon and medical ethics: rethinking the relationship between informed consent and risk-benefit assessment", en *Theoretical and Medical Bioethics* 32 (2011) 229-243.

Moran, A., Bundy, B., Becker, D.J., *et al*., "Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomized, doble-blind, placebo-controlled trials", en *Lancet* 381 (2013) 1905-1915.

Nationale Ethikkommission im Bereich Humanmedizin/ Commissione Nazionale d'Etica per la Medicina (en adelante NEK/CNE), *La ricerca sui bambini*, Berna (Suiza) 2009.

Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues, *Safeguarding children. Pediatric Medical Countermeasure Research*, 2013.

Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Ruiz Canela, M., "Placebo", en Simón, C. (Ed.), *Nuevo diccionario de bioética,* Monte Carmelo, Burgos, 2012[2].

Sánchez Jacob, M., "El menor maduro", en *Boletín de Pediatría* 45 (2005) 156-160.

Snowdon, C., Elbourne, D., Garcia, J., "It was a snap decision: parental and professional perspectives on the speed of decision about participation in perinatal randomized controlled trials", en *Social Science and Medicine* 62 (2006) 2279-2290.

Villagrán Moreno, J.M., "Ensayos clínicos en psiquiatría: ¿Es ético el uso del placebo? (El punto de vista del psiquiatra investigador)", en *ICB digital (Sociedad Española de Farmacología Clínica)* 35 (2005) 3.

Weijer, C., Dickens, B., Meslin, E.M., "Bioethics for clinicians: research ethics", en *Canadian Medical Association* 156 (1997) 1153-1157.

Wendler, D.S., "Assent in paediatric research: theoretical and practical considerations", en *Journal of Medical Ethics* 32 (2006) 229-234.