



ORIGINAL

Artículo bilingüe español / inglés

Rev Esp Podol. 2024;35(2):80-84

DOI: <http://dx.doi.org/10.20986/revesppod.2024.1695/2024>

## Evaluación de la mejoría de la onicomiosis tras 6 meses de tratamiento con ciclopirox al 8 % y distintas soluciones vehículo. Un estudio piloto observacional retrospectivo

*Evaluation of the improvement of onychomycosis after 6 months of treatment with ciclopirox 8 % and different vehicle solutions. A retrospective observational pilot study*

Diego León-Herce, Sara García-Oreja, María Villegas-Causapié, Valentina Silvana Orihuela-Farias, Francisco Javier Álvaro-Afonso y José Luis Lázaro-Martínez

Clínica Universitaria de Podología. Universidad Complutense de Madrid, España

### Palabras clave:

Onicomiosis, antifúngico tópico, índice de severidad, tratamiento.

### Resumen

**Introducción:** La onicomiosis se trata de una afección con una prevalencia entorno al 5.5 % de la población. Dentro de los tratamientos antifúngicos nos encontramos con tratamientos a nivel tópico y oral. Recientemente se han desarrollado nuevos tratamientos tópicos, como el ciclopirox P-3051, siendo la laca hidrosoluble de referencia. En España se encuentran comercializadas dos lacas con este principio activo y distintas soluciones vehículo en su composición: hidroxipropil-quitosano (HPCH) y Ciclotech®. El objetivo de este estudio fue comparar la evolución de las onicomiosis tras 6 meses de tratamiento con ciclopirox P-3051 y sus diferentes soluciones vehículo.

**Pacientes y métodos:** La muestra se compuso de 18 pacientes con onicomiosis de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid tratados entre enero de 2022 y diciembre de 2023. Se valoró cada onicomiosis mediante seguimiento fotográfico y el índice de severidad de onicomiosis (OSI) con una imagen al inicio de tratamiento y otra a los 6 meses.

**Resultados:** Tras la evaluación de los resultados, hubo una mejoría estadísticamente significativa ( $p = 0.012$ ) del OSI inicial y final en el total de los pacientes, independientemente del tratamiento recibido. Al realizar una comparación de las puntuaciones medias del OSI al inicio y al final del tratamiento entre los dos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.074$ ).

**Conclusiones:** Con el ciclopirox tópico al 8 % existe una mejoría del OSI a los seis meses de tratamiento antifúngico independientemente del vehículo que se use. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la eficacia del tratamiento tópico de la onicomiosis al usar ciclopirox 8 % con los distintos vehículos.

### Keywords:

Onychomycosis, topical antifungal, severity index, treatment.

### Abstract

**Introduction:** Onychomycosis is a condition with a prevalence of around 5.5 % of the population. Within the antifungal treatments we find topical and oral treatments. Recently, new topical treatments have been developed, such as ciclopirox P-3051, which is the reference water-soluble lacquer. Two lacquers are marketed in Spain with this active ingredient and different vehicle solutions in their composition: hydroxypropyl chitosan (HPCH) and Ciclotech®. The aim of this study was to compare the evolution of onychomycosis after 6 months of treatment with Ciclopirox P-3051 and its different vehicle solutions.

**Patients and methods:** the sample consisted of 18 patients with onychomycosis from the University Podiatry Clinic of the Complutense University of Madrid treated between January 2022 and December 2023. Each onychomycosis was assessed by photographic follow-up and the Onychomycosis Severity Index (OSI) with an image at the start of treatment and another at 6 months.

**Results:** After evaluation of the results, there was a statistically significant improvement ( $p = 0.012$ ) in the baseline and final OSI in all patients, regardless of the treatment received. A comparison of the mean OSI scores at baseline and at the end of treatment between the two groups showed no statistically significant differences ( $p = 0.074$ ).

**Conclusions:** With topical ciclopirox 8 % there is an improvement in OSI after six months of antifungal treatment regardless of the vehicle used. No statistically significant differences were found in the efficacy of topical treatment of onychomycosis using ciclopirox 8 % with the different vehicles.

Recibido: 11-11-2023

Aceptado: 30-01-2024



0210-1238 © Los autores. 2024.  
Editorial: INSPIRA NETWORK GROUP S.L.  
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC Reconocimiento 4.0 Internacional  
([www.creativecommons.org/licenses/by/4.0/](http://www.creativecommons.org/licenses/by/4.0/)).

Correspondencia:

Sara García Oreja  
sagarc14@ucm.es

## Introducción

La onicomiosis es la infección fúngica de las uñas, que supone la mitad de todas las patologías ungueales y que afecta aproximadamente al 5.5 % de la población mundial<sup>1,2</sup>. Los hongos dermatofitos como *Epidermophyton*, *Microsporum* y *Trichophyton* son los microorganismos hallados con mayor frecuencia en las onicomiosis (90 % de las onicomiosis), seguidos de los mohos no dermatofitos y las levaduras<sup>1-3</sup>.

Los signos clínicos más frecuentes son los cambios en la coloración y el engrosamiento de la lámina ungueal, onicolisis y aparición de hiperqueratosis subungueal<sup>2,4,5</sup>. Existen varios métodos diagnósticos para confirmar la presencia de infección fúngica, y los estudios más recientes señalan la combinación del cultivo microbiológico más la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) como la prueba de referencia, ya que mejora las tasas de detección de onicomiosis y puede ayudar a reducir los resultados falsos negativos<sup>2,4,6,7</sup>.

Además de la confirmación diagnóstica a través de las pruebas de laboratorio, existen clasificaciones numéricas que permiten evaluar y cuantificar la gravedad y la respuesta al tratamiento de las onicomiosis<sup>8-11</sup>. El Índice de Severidad de la Onicomiosis (OSI), introducido y validado por Carney y cols.<sup>8</sup>, es el único sistema de clasificación de puntuaciones (del 0 a 35 puntos) validado disponible, que permite evaluar de manera eficaz la gravedad de la onicomiosis. La clasificación OSI se basa en características clínicas específicas, como la zona afectada, la proximidad de la lesión y la presencia de dermatofitoma o hiperqueratosis de más de 2 mm, que se utilizan para clasificar la ONM como leve (1-5 puntos), moderada (6-15 puntos) o grave (16 o más puntos)<sup>10</sup>. Un estudio reciente publicado por Navarro-Pérez y cols.<sup>10</sup> informó, además, de que el OSI es una prueba con alta concordancia entre profesionales con distinta experiencia clínica, que muestra una mayor incidencia de onicomiosis grave en comparación con la clasificación visual, lo que permite guiar el tratamiento.

Existen múltiples tratamientos entre los que destacan los antifúngicos tópicos, los antifúngicos orales y las terapias coadyuvantes como el láser y la terapia fotodinámica<sup>2,3,12,13</sup>. Todos ellos presentan tasas de curación clínica y micológica muy heterogéneas entre los distintos estudios publicados, con tasas de curación completa que van del 6 % al 9 % con el tratamiento tópico más utilizado (ciclopirox), del 22 % al 46 % con los tratamientos orales (terbinafina e itraconazol) y del 11 % con el tratamiento láser<sup>2,3,12,13</sup>.

Por ello, recientemente han surgido nuevos tratamientos tópicos en forma de laca hidrosoluble como el ciclopirox P-3051, actualmente el tratamiento tópico de referencia<sup>14,15</sup>. Hoy en día, en España están comercializadas dos lacas con este principio activo (ciclopirox al 8 %) con distintas soluciones vehículo en su composición: hidroxipropil-quitosano (HPCH) y Ciclotech® (lauril sulfato sódico, hidroxipropil-beta-ciclodextrina y poloxámero-407)<sup>15-18</sup>.

Un ensayo clínico reciente comparó los resultados de eficacia entre ambas soluciones a través de la cura micológica y total sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambas soluciones vehículo<sup>16</sup>. Al tratarse de lacas de reciente aparición, bajo nuestro conocimiento no existe ningún estudio que compare la mejoría con ambos productos de manera objetiva y cuantificada mediante la escala OSI. Por ello, la realización de un estudio piloto que compare ambos tratamientos ayudaría a los profesionales a tomar decisiones terapéuticas en la práctica clínica diaria. Así, el objetivo principal de

este estudio es comparar la evolución de las onicomiosis a través del OSI tras 6 meses de tratamiento con ciclopirox al 8 % y distintas soluciones vehículo.

## Pacientes y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo recogiendo todas las historias clínicas de pacientes que presentaban onicomiosis entre enero de 2022 y diciembre de 2023 en el Servicio de Quiropodología de la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid.

Los criterios de inclusión del estudio fueron: pacientes mayores de 18 años, en los que se hubiera realizado un seguimiento mínimo de 6 meses en tratamiento con uno de los antifúngicos tópicos incluidos en el presente estudio (ciclopirox al 8 % con distintas soluciones vehículo), y con pacientes un resultado de cultivo micológico/PCR positivo en onicomiosis. Los criterios de exclusión del estudio fueron: comorbilidades del sistema inmunitario como *diabetes mellitus*, artritis reumatoide y VIH, pacientes con mala adherencia al tratamiento antifúngico tópico y pacientes que no acudieron a un seguimiento mensual.

Los productos incluidos en el estudio son los siguientes: ciclopirox 80 mg/g + HPCH (Onytec®, Laboratorio Almirall S.A); ciclopirox 80 mg/g + Ciclotech® (Dexulac®, Laboratorio Reig Jofre S.A). El tratamiento que se llevó a cabo fue según el protocolo establecido para el tratamiento de la onicomiosis en la Clínica Universitaria de Podología de la Universidad Complutense de Madrid, donde el tratamiento antifúngico tópico es aplicado a diario de manera domiciliar por el paciente y acude mensualmente para revisión y desbridamiento mecánico mediante el corte y fresado exhaustivo de la lámina ungueal afectada. Al tratarse de un estudio retrospectivo, la elección del tratamiento se realizó previo a la realización del estudio en base al criterio del profesional.

Las variables demográficas recogidas de las historias clínicas fueron: sexo, fecha de nacimiento, edad, número de historia clínica, organismo causal de la onicomiosis y tipo de tratamiento utilizado. La evolución de la onicomiosis fue analizada mediante un seguimiento fotográfico a través de la clasificación OSI según lo descrito por Carney y cols. antes del comienzo del tratamiento antifúngico y primer desbridamiento mecánico, y tras seis meses de tratamiento, ya que es el tiempo mínimo de tratamiento indicado en las fichas técnicas de ambos tratamientos<sup>8,17,18</sup>.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS® para Windows, versión 22.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, EE.UU.) utilizando para ello pruebas no paramétricas, dado que el test Shapiro-Wilks mostró que la muestra no presentaba una distribución normal ( $p < 0,01$ ). Para realizar el análisis estadístico de las variables cualitativas se ha utilizado la prueba de Chi cuadrado de Pearson; para la comparación de una variable cualitativa y una variable cuantitativa se ha utilizado el test de Wilcoxon Mann-Whitney; y para la comparación de dos variables cuantitativas se ha utilizado el test de Spearman. Se establecieron diferencias significativas en valores de alfa del 5 %, es decir, de  $p < 0,05$  para un intervalo de confianza del 95 % y valores beta que establecen una potencia del estudio del 80 %.

El estudio se realizó en base a los principios que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y a la legislación nacional vigente que

regulan las investigaciones en las que se usan pacientes como sujetos de la investigación<sup>19</sup>.

### Resultados

Se recogieron un total de 18 pacientes para la realización del estudio de los cuales catorce eran mujeres (77.8 %) y cuatro hombres (22.2 %). La edad media de todos los pacientes fue de 70.22 ± 8.948. Respecto al patógeno, los hongos dermatofitos fueron los más prevalentes encontrándose en 16 casos (88.9 %) mientras que 2 casos fueron causados por cándidas (11.1 %).

Del total de pacientes, 9 habían recibido tratamiento durante 6 meses con ciclopirox al 8 % + HPCH y los 9 restantes con ciclopirox 8 % + Ciclotech<sup>®</sup>.

Los resultados del OSI inicial y final del total de los pacientes pueden observarse en la Tabla I. Hubo una mejora estadísticamente significativa (p valor = 0.012) del OSI inicial y final en el total de los pacientes, independientemente del tratamiento recibido (Figura 1). Además, se observó un aumento de frecuencias en la clasificación leve y una disminución en los casos moderados, mientras que los casos graves se mantuvieron constantes.

Tabla I. Clasificación OSI antes del inicio y tras 6 meses de tratamiento en el total de pacientes.			
	Leve	Moderado	Grave
OSI inicial	6 (33.3 %)	8 (44.4 %)	4 (22.2 %)
OSI 6 meses	10 (55.6 %)	4 (22.2 %)	4 (22.2 %)

La Tabla II muestra la frecuencia y porcentaje de casos leves, moderados y severos antes del inicio y tras 6 meses de tratamiento por grupos.

Las puntuaciones medias del OSI antes del inicio de cada tratamiento y las puntuaciones medias del OSI tras 6 meses de cada tratamiento pueden observarse en la Tabla III. Al comparar las puntuaciones medias al inicio y al final del tratamiento entre los dos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p valor = 0.074).

### Discusión

En este estudio piloto realizado sobre una muestra de 18 pacientes en tratamiento por onicomiosis, observamos una mejora de la

Tabla II. Clasificación OSI antes del inicio y tras 6 meses de tratamiento por subgrupos de tratamiento.			
Ciclopirox 8 % + Hidroxipropil quitosano (Ony-Tec <sup>®</sup> )			
	Leve	Moderado	Grave
OSI inicial	4 (44.4 %)	2 (22.2 %)	3 (33.3 %)
OSI 6 meses	3 (33.3 %)	2 (22.2 %)	4 (44.4 %)
Ciclopirox 8 % + Ciclotech <sup>®</sup> (Dexulac <sup>®</sup> )			
	Leve	Moderado	Grave
OSI inicial	2 (22.2 %)	6 (66.7 %)	1 (11.1 %)
OSI 6 meses	7 (77.8 %)	2 (22.2 %)	0 (0.0 %)

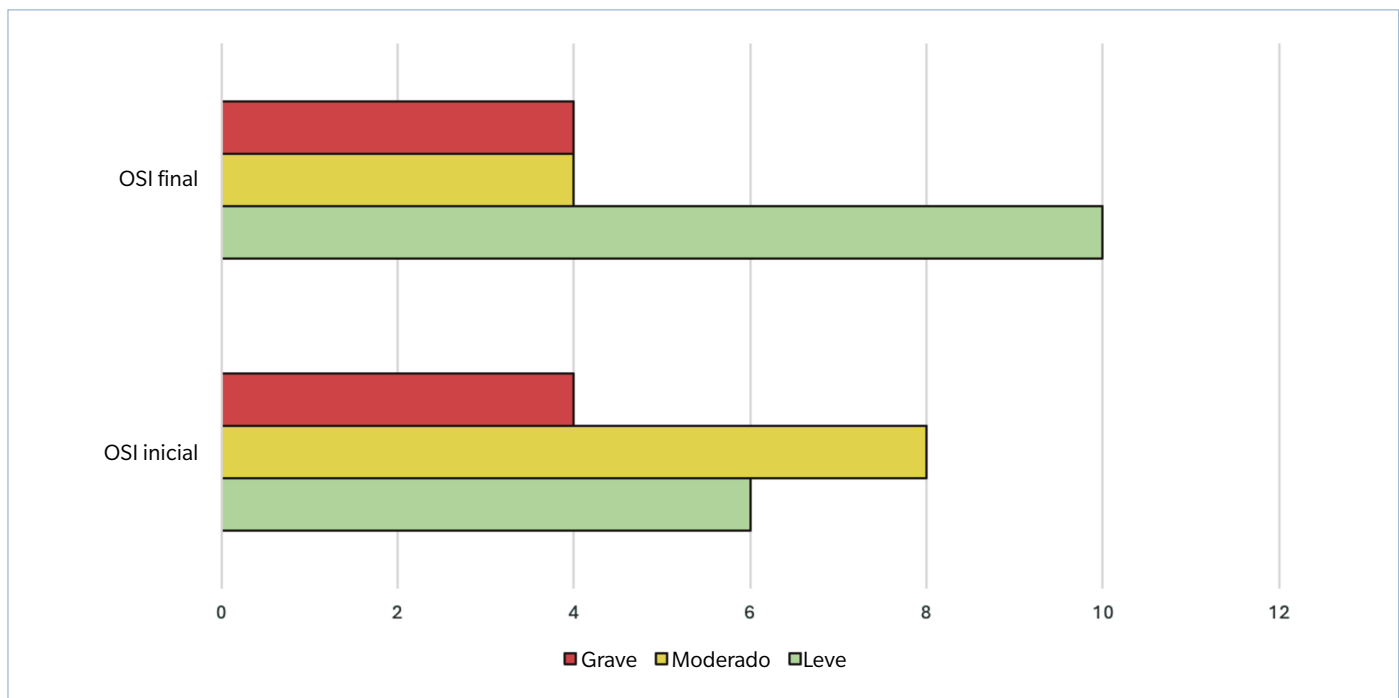


Figura 1. Clasificación OSI antes del inicio y tras 6 meses de tratamiento en el total de pacientes incluidos en el estudio.

**Tabla III. Puntuaciones del OSI al inicio a los 6 meses del tratamiento.**

		Ony-Tec®	Dexulac®
Inicio	Media (DE)	11.22 (9.54)	7.67 (5.57)
	Mediana (rango)	9 (1-25)	6 (4-22)
6 meses	Media (DE)	12.78 (11.14)	3.67 (2.59)
	Mediana (rango)	6 (1-30)	4 (1-9)

DE: desviación estándar.

clasificación OSI tras 6 meses de tratamiento con ciclopirox 8 % + HPCH y con ciclopirox 8 % + Ciclotech® ( $p = 0.012$ ). Estudios previos han validado el OSI como una clasificación con una elevada concordancia interobservadora (ICC = 0.899), independientemente de la experiencia clínica del clínico que lo use, descartando la posibilidad de existir un sesgo de medición en el estudio<sup>10</sup>. Zalacaín y cols.<sup>16</sup>, en un ensayo clínico realizado en una muestra de 381 pacientes, estudiaron la eficacia de estos tratamientos a través de tasas de curación completa, micológica y mejoría (cura micológica y reducción de los signos clínicos de onicomicosis  $\geq 20$  %), y no observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p = 0.839$ ) en las tasas de curación completa a las 52 semanas de tratamiento, que fueron de 10.48 % en el grupo tratado con ciclopirox 80 mg/g + Ciclotech® ( $p = 0.012$ ), y de 11.1 % en el grupo tratado con ciclopirox al 80 mg/g + HPCH. Tampoco encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en términos de cura micológica (tasa de curación del 32 % con ciclopirox 8 % + Ciclotech® y del 27 % con ciclopirox al 80 mg/g + HPCH) y mejoría (27.2% en el grupo tratado con ciclopirox 8 % + Ciclotech® y 20.6 % en el grupo tratado con ciclopirox al 80 mg/g + HPCH)<sup>16</sup>.

Además, independientemente del grupo de tratamiento, hubo aumento de frecuencias en la clasificación leve y una disminución en los casos moderados, mientras que los casos graves se mantuvieron constantes. Esto sugiere que ambos tratamientos resultan eficaces y son de elección en onicomicosis leves y moderadas, pero en casos graves deberían tenerse en cuenta otros tratamientos como los antifúngicos sistémicos. En el estudio de Zalacaín y cols.<sup>16</sup> solo incluyeron casos de onicomicosis distal de leve a moderada (con afectación de  $\geq 20$  % a  $\leq 60$  % de la lámina ungueal adherida al lecho distal sin afectación de la lúnula) debida a hongos dermatofitos. En una revisión reciente sobre el tratamiento de onicomicosis con ciclopirox 8 % + HPCH, los autores refirieron que este producto estaría indicado en casos de onicomicosis de leves a moderadas, causadas por hongos sensibles a ciclopirox sin afectación de la matriz<sup>15</sup>.

Bajo nuestro conocimiento este es el primer estudio que informa de las puntuaciones medias y cambios en la clasificación del OSI al inicio y tras 6 meses de tratamiento con estos dos productos, sin encontrar diferencias estadísticas entre ambos tratamientos.

Los resultados encontrados en cuanto a la frecuencia y porcentaje de casos leves, moderados y severos antes del inicio y tras 6 meses de tratamiento por grupos (Tabla II) puede parecer que indican que las mejoras fueron mayores en el grupo tratado con ciclopirox 8 % + Ciclotech®, al existir un mayor número de casos leves y mayor disminución de los casos moderados y severos al final del estudio, con respecto al otro grupo de tratamiento (0.061), lo que creemos que

pudo deberse a que inicialmente se incluyeron más casos graves tratados con ciclopirox 8 % + HPCH, lo que pudo suponer un sesgo en los resultados.

Las limitaciones que presenta este estudio son la pequeña muestra que se ha recogido para el mismo justificándose como que se trata de un estudio piloto. También, se trata de un estudio unicéntrico en un centro especializado en el tratamiento de onicomicosis, no pudiendo descartar obtener otros resultados en otro tipo de centros. Por último, el tiempo de seguimiento del mismo ha sido limitado a 6 meses, siendo tratamientos en los que la indicación es de mínimo 9 meses<sup>17,18</sup>.

Al tratarse de un estudio piloto sería interesante de cara a futuros estudios aumentar la muestra y el tiempo de seguimiento con el fin de obtener resultados más consistentes.

En conclusión, el presente estudio ha mostrado que existe una mejoría del OSI a los seis meses de tratamiento antifúngico con ciclopirox tópico al 8 %, independientemente del vehículo que se use. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la eficacia del tratamiento tópico de la onicomicosis al usar ciclopirox 8 % con los distintos vehículos.

#### Conflictos de intereses

Ninguno.

#### Financiación

Ninguna.

#### Contribución

Concepción y diseño del estudio: DLH, SGO.

Recogida de datos: MVC, VOF.

Análisis e interpretación de los resultados: DLH, SGO.

Creación, redacción y preparación del boceto inicial: DLH, SGO.

Revisión final: DLH, SGO, FJAA, JLLM.

## Bibliografía

1. Navarro-Pérez D, Tardáguila-García A, García-Oreja S, López-Moral M, García-Madrid M, Lázaro-Martínez JL. Onychomycosis associated with diabetic foot syndrome: A systematic review. *Mycoses*. 2023;66(6):459-66. DOI: 10.1111/myc.13577.
2. Gupta AK, Versteeg SG, Shear NH. Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(6):525-39. DOI: 10.1177/1203475417716362.
3. Gupta AK, Stec N, Summerbell RC, Shear NH, Piguat V, Tosti A, et al. Onychomycosis: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):1972-90. DOI: 10.1111/jdv.16394.
4. Navarro-Pérez D, García-Oreja S, Tardáguila-García A, León-Herce D, Álvaro-Afonso FJ, Lázaro-Martínez JL. Microbiological culture combined with PCR for the diagnosis of onychomycosis: Descriptive analysis of 121 patients. *Mycoses*. 2023;66(12):1045-9. DOI: 10.1111/myc.13648.
5. Gupta AK, Mays RR. The Impact of Onychomycosis on Quality of Life: A Systematic Review of the Available Literature. *Skin Appendage Disord*. 2018;4(4):208. DOI: 10.1159/000485632.
6. Gupta AK, Nakrieko KA. Onychomycosis Infections; Do Polymerase Chain Reaction and Culture Reports Agree? *J Am Podiatr Med Assoc*. 2017;107(4):280-6.
7. Gupta AK, Cooper EA, Wang T, Lincoln SA, Bakotic WL. Single-Point Nail Sampling to Diagnose Onychomycosis Caused by Non-Dermatophyte Molds: Utility of Polymerase Chain Reaction (PCR) and Histopathology. *J Fungi (Basel)*. 2023;9(6):671. DOI: 10.3390/jof9060671.
8. Carney C, Tosti A, Daniel R, Scher R, Rich P, DeCoster J, et al. A New Classification System for Grading the Severity of Onychomycosis: Onychomycosis

- Severity Index. *Arch Dermatol*. 2011;147(11):1277-82. DOI: 10.1001/archdermatol.2011.267.
9. Sergeev AY, Gupta AK, Sergeev Y V. The Scoring Clinical Index for Onychomycosis (SCIO index). *Skin Therapy Lett*. 2002;7(Supl. 1):6-7.
  10. Navarro-Pérez D, García-Oreja S, Tardáguila-García A, León-Herce D, Álvaro-Afonso FJ, Lázaro-Martínez JL. Inter-observer reliability of the Onychomycosis Severity Index depending on clinical experience: A review of 50 cases. *Mycoses*. 2024;67(1):e13694. DOI: 10.1111/myc.13694.
  11. Baran R, Hay RJ, Garduno JI. Review of antifungal therapy and the severity index for assessing onychomycosis: part I. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(2):72-81. DOI: 10.1080/09546630701243418.
  12. Foley K, Gupta AK, Versteeg S, Mays R, Villanueva E, John D. Topical and device-based treatments for fungal infections of the toenails. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):CD012093. DOI: 10.1002/14651858.CD012093.pub2.
  13. Fávero MLD, Bonetti AF, Domingos EL, Tonin FS, Pontarolo R. Oral antifungal therapies for toenail onychomycosis: a systematic review with network meta-analysis toenail mycosis: network meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(1):121-30. DOI: 10.1080/09546634.2020.1729336.
  14. Piraccini BM, Iorizzo M, Lencastre A, Nenoff P, Rigopoulos D. Ciclopirox Hydroxypropyl Chitosan (HPCH) Nail Lacquer: A Review of Its Use in Onychomycosis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(5):917-29. DOI: 10.1007/s13555-020-00420-9.
  15. Piraccini BM, Tosti A. Ciclopirox Hydroxypropyl Chitosan: Efficacy in Mild-to-Moderate Onychomycosis. *Skin Appendage Disord*. 2018;5(1):13-9.
  16. Zalacain-Vicuña AJ, Nieto C, Picas J, Martínez H, Bermejo R, Corrales A, et al. Efficacy and safety of a new medicated nail hydrolacquer in the treatment of adults with toenail onychomycosis: A randomised clinical trial. *Mycoses*. 2023;66(7):566-75. DOI: 10.1111/myc.13543.
  17. Prospecto Dexulac 80 mg/g barniz de uñas medicamentoso [Internet]. CIMA; julio de 2019. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/84423/P\\_84423.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/84423/P_84423.html).
  18. Prospecto Ony-Tec 80 mg/g barniz de uñas medicamentoso [Internet]. CIMA; noviembre de 2022. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/72143/P\\_72143.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/72143/P_72143.html).
  19. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4. DOI: 10.1001/jama.2013.281053.