

Artículo especial

Investigación clínica farmacológica en pediatría: consentimiento informado y asentimiento. ¿Qué lugar tiene la voluntad del paciente pediátrico? (Parte 2)

Dres. Patricia C. Cardoso*[#] y Pablo D. Calabró*

INTRODUCCIÓN

El respeto por las normas éticas en un proyecto de investigación comprende la hipótesis, el diseño, así como el proceso de consentimiento informado (CI)/asentimiento (A) del que la redacción del formulario es sólo una parte. Los principios enunciados en la Declaración de Helsinki,¹ y herramientas como la Guía en Investigación Clínica de productos medicinales en población pediátrica del 2000 e (ICH E 11), son insumos que facilitan el avance de las investigaciones dentro de un marco ético y legal aceptable, cuando se trata del desarrollo de productos medicinales.²

El CI/A es un desafío, puesto que a través de él no sólo toma conocimiento el paciente/tutor sino también los Comités de Ética, con lo cual es posible sumar la voluntad del paciente/tutor y de los Comités para el impulso y perfeccionamiento del proyecto desde su inicio hasta la obtención de resultados.

Sin el motor que representa la voluntad del paciente/tutor no es posible alcanzar resultados en casi ningún proyecto. La interpretación cabal del CI, no sólo como un documento sino como un proceso, es un punto de inflexión fundamental en investigación clínica.³

La Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH E6), desde 1996 provee un estándar unificado para la Unión Europea, Japón y Estados Unidos en cuanto a realización de estudios clínicos en diferentes países. Define al CI como un proceso por el cual un sujeto confirma voluntariamente su disposición a participar en un ensayo clínico, luego de haber sido informado de todos los aspectos relevantes para la decisión de participar y esta-

blece que debe documentarse en un formulario escrito, con firma y fecha.⁴

La Directiva 2001/20/EC de la Unión Europea, se aplica a todos los ensayos clínicos (fase I a IV) y también define al CI como la decisión por escrito, fechada y firmada, de participar en un ensayo clínico, adoptada voluntariamente, tras haber sido quien la adopta debidamente informado de su naturaleza, importancia, implicancias y riesgos y adecuadamente documentado, por una persona capaz de dar su consentimiento o, si se trata de una persona que no está en condiciones de hacerlo, por su representante legal. Si la persona no está en condiciones de escribir, podrá dar, en casos excepcionales, su consentimiento oral en presencia de al menos un testigo, tal como esté estipulado en la legislación de cada país.⁵

En nuestro país, la Disposición 5330/97 denominada "Buenas Prácticas de Farmacología en Investigación Clínica", sancionada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en 1997, establece al CI como "requisito indispensable para la autorización de un ensayo clínico", "será firmado por el paciente en presencia de por lo menos un testigo" (...) independiente (...) imparcial no influido por ninguna de las personas involucradas en el estudio clínico, que asiste al proceso (...), firmando y fechando dicho consentimiento".⁶

¿Cómo se obtiene el consentimiento informado?

Desde hace varios años y aún hoy existen iniciativas para mejorar la elaboración o desarrollo del CI.

La ICH E6 especifica cómo obtener y documentar el CI⁷ (véanse *Tablas 1 y 2*).

* Unidad de Toxicología.
Hospital de Niños
Ricardo Gutiérrez.

ANMAT. Dirección
de Educación de
Medicamentos.

Correspondencia:
Dra. Patricia Cardoso
pcardoso@anmat.gov.ar

TABLA 1. *Lineamientos para las Buenas Prácticas Clínicas (GCP) de la Conferencia Internacional de Armonización (International Conference on Harmonisation, (ICH), (E6)*

4.8, Consentimiento Informado (CI) de los sujetos de investigación:

- 4.8.1: Para obtener y documentar el consentimiento informado el investigador debe cumplir con los requerimientos regulatorios aplicables y debe adherir a las Buenas Prácticas Clínicas (GCP) y a los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Antes de comenzar el ensayo clínico, el investigador debe obtener la aprobación escrita/ opinión favorable del Comité de Ética Independiente (CEI) en cuanto al CI escrito y cualquier otra información escrita que se provea a los participantes.
- 4.8.2: Tanto el CI como cualquier otra información provista deben ser revisadas cuando se disponga de nueva información que pueda ser relevante para el consentimiento del participante e informar a éste o a su representante legal.
- 4.8.3: Ni el investigador ni el personal de investigación deben ejercer coerción o influencia indebida en el sujeto para que participe o continúe participando en el ensayo clínico.
- 4.8.4: Ninguna de las informaciones orales o escritas concernientes al ensayo clínico, incluida la forma de CI escrito, debe contener cualquier lenguaje que cause la renuncia o semejar la renuncia a cualquier derecho legal del participante o de su representante legal, o que libere o semeje liberar de responsabilidad por eventual negligencia al investigador, a la institución, al patrocinante o a sus agentes.
- 4.8.5: El investigador o una persona designada por él deben informar en forma completa al participante o, si él es incapaz de proveer el CI, al representante legal, acerca de todos los aspectos pertinentes del ensayo clínico incluida la información escrita, de acuerdo con la aprobación/ opinión favorable otorgada del CEI.
- 4.8.6: El lenguaje utilizado en la información oral y escrita acerca del ensayo clínico, incluido el formulario de CI escrito, debe ser de igual modo no técnico así como práctico y debe ser entendible para el participante o su representante legal y, cuando corresponda, para el testigo imparcial.
- 4.8.7: Antes de que pueda obtenerse el CI, el investigador o una persona designada por él deben proveer al participante o a su representante legal el tiempo suficiente y la oportunidad para preguntar acerca de los detalles del ensayo clínico y decidir participar o no. Todas las preguntas acerca del ensayo deben ser respondidas a la satisfacción del participante o su representante legal.
- 4.8.8: Previamente a la participación del sujeto en el ensayo, el formulario de CI escrito debe ser firmado y personalmente fechado por el sujeto o su representante legal y por las personas que condujeron la discusión del CI.
- 4.8.9: Si un participante o su representante legal son incapaces de leer, un testigo imparcial debe estar presente durante toda la discusión del CI.
Luego de que el formulario de CI y cualquier otra forma de información escrita sean provistos a los participantes, léidas y explicadas al participante o a su representante legal, y luego de que éstos hayan consentido en la participación del ensayo y si el paciente es capaz de hacerlo, haya firmado y personalmente fechado el formulario de CI, el testigo deberá firmar y fechar ese formulario. Al hacerlo, el testigo da fe que la información contenida en él y en cualquier otra información escrita fue precisamente explicada y aparentemente comprendida por el participante o su representante legal y que el participante o representante legal otorgaron libremente el CI.
- 4.8.10: Qué explicaciones deben incluir tanto la discusión del CI y su forma escrita como cualquier otra información escrita que serán provistas al participante [véase Tabla 2].
- 4.8.11: Antes de participar en el ensayo, el participante o su representante legal deben recibir una copia de la forma escrita del CI firmado y fechado y de cualquier otra información escrita provista a los participantes. Durante la participación del sujeto en el ensayo, el participante o su representante legal deben recibir una copia del formulario de CI que se actualice, firmado y fechado, y una copia de cualquier enmienda a la información escrita provista a los participantes.
- 4.8.12: Cuando un ensayo clínico (terapéutico o no terapéutico) incluye participantes que pueden ser enrolados en el ensayo sólo con el consentimiento de un representante legalmente aceptable (por ejemplo: menores o pacientes con demencia grave), el participante debe ser informado acerca del ensayo de manera compatible con su entendimiento y, si estuviera capacitado, debería firmar y personalmente fechar el CI escrito.
- 4.8.13: Excepto para lo descrito en el punto 4.8.14, un ensayo no terapéutico (un ensayo en el que no hay un beneficio clínico directo anticipado para el participante) debe realizarse en participantes que personalmente otorgan consentimiento, firman y fechan el formulario escrito de consentimiento informado.
- 4.8.14: Los ensayos no terapéuticos pueden llevarse a cabo en participantes con el consentimiento de un representante legal a condición de que se cumplan las siguientes condiciones:
 - a. Los objetivos del ensayo no pueden ser alcanzados por medio de un estudio con participantes que pueden otorgar el CI personalmente.
 - b. Los riesgos previstos en el participante son bajos.
 - c. El impacto negativo sobre el bienestar del participante se reduce al mínimo y es bajo.

d. Se solicita expresamente la opinión favorable/aprobación del Comité de Ética Independiente (CEI) para la inclusión de estos pacientes y este aspecto es cubierto en la opinión favorable/aprobación escrita.

Tales ensayos, a menos que se justifique una excepción, deben realizarse en pacientes que portan una enfermedad o condición para las que el producto ha sido propuesto. Los sujetos de estos ensayos deben monitorearse estrechamente, con cancelación del estudio si parece indebidamente peligroso.

- 4.8.15: En situaciones de emergencia, cuando no es posible el CI previo del participante, debe solicitarse el consentimiento de su representante legal, si se encuentra presente. Cuando no es posible el CI del participante y su representante legal no se encuentra disponible, el enrolamiento del participante requiere medidas descriptas en el protocolo y/o por otra parte, con la aprobación/opinión favorable documentada del CEI, para proteger los derechos, seguridad y bienestar del participante y asegurar la adecuación a los requerimientos regulatorios aplicables. El participante o su representante legal deben ser informados acerca del ensayo tan pronto como sea posible dar el consentimiento para continuar, lo que requiere un CI apropiado.⁴

TABLA 2. *Lineamientos para las Buenas Prácticas Clínicas (GCP) de la Conferencia Internacional de Armonización (International Conference on Harmonisation (ICH), (E6)*

4.8, Consentimiento Informado (CI) de los sujetos de investigación:

- 4.8.10: Tanto la discusión del CI y su forma escrita, como cualquier otra información escrita que serán provistas al participante deben incluir explicaciones acerca de lo siguiente:
 - a. Que el ensayo implica investigación.
 - b. El propósito del ensayo.
 - c. Los tratamientos en el ensayo y la probabilidad de asignación aleatorizada para cada tratamiento.
 - d. Los procedimientos a realizar en el ensayo, incluidos los procedimientos invasivos.
 - e. Las responsabilidades del participante.
 - f. Aquellos aspectos del ensayo que son experimentales.
 - g. Los riesgos previstos razonables o inconvenientes para el participante y, cuando sea aplicable, a un embrión, feto o niño que lacta.
 - h. Los beneficios esperables razonables. Cuando no hay beneficios clínicos propuestos para el participante, él debe estar enterado de esto (véanse los puntos 4.8.13 y 4.8.14).
 - i. Las alternativas de procedimientos o cursos de tratamiento que pueden estar disponibles para el participante y sus potenciales e importantes beneficios y riesgos.
 - j. La compensación o tratamientos disponibles para el participante en la eventualidad de una lesión relacionada con el ensayo.
 - k. El pago prorrateado anticipado, si es que hay uno, al participante por participar en el ensayo.
 - l. Los costos anticipados, si es que hay alguno, para el sujeto por participar en el ensayo.
 - m. Que la participación del sujeto en el ensayo es voluntaria y que puede rehusar a participar o abandonar el ensayo en cualquier momento, sin ninguna penalidad o pérdida de beneficios a los cuales, por otra parte, él tiene derecho.
 - n. Que los monitores, auditores, el Comité de Ética Independiente (CEI) y las autoridades regulatorias tendrán permitido el acceso directo a los registros o archivos médicos originales para verificación de los procedimientos o datos del ensayo clínico respetando la confidencialidad en la medida que lo permitan las leyes y regulaciones aplicables y que, al firmar un formulario escrito de consentimiento informado, el participante o su representante legal está autorizando tal acceso.
 - o. Que los registros que identifican al participante se mantendrán confidenciales y, en la medida que lo permitan las leyes o regulaciones aplicables, no estarán disponibles públicamente. Si los resultados del ensayo son publicados, su identidad permanecerá confidencial.
 - p. Que el participante o su representante legal serán informados de manera oportuna si luego existe disponible una información que pueda ser relevante en cuanto a la disposición del sujeto para continuar su participación en el ensayo.
 - q. Las personas a contactar para posterior información acerca del ensayo y los derechos del participante, y a quién contactar en la eventualidad de una lesión relacionada con el ensayo.
 - r. Las circunstancias previstas o razones por las que puede finalizar la participación del sujeto en el ensayo.
 - s. La duración esperable de la participación del sujeto en el ensayo.
 - t. El número aproximado de participantes comprendidos en el ensayo.⁴

El Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos en 1998 publicó recomendaciones para efectuar el documento de CI para ensayos clínicos en cáncer. Representantes de la Oficina para la Protección del Riesgo en Investigación (OPRR) del Instituto Nacional de Salud (NIH), de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), médicos investigadores y enfermeras, abogados de pacientes, miembros de Comités de Ética, expertos en comunicación y leyes, eticistas y representantes de la industria farmacéutica desarrollaron estas guías.⁸

En el mismo año, se publicó una guía de consentimiento desde el Comité del Centro para el Control y prevención de enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, para dar respuesta a la necesidad de detallar los puntos del CI para que contenga toda la información acerca del estudio y que los participantes puedan comprender tal información y decidir voluntariamente su participación.

La guía tiene por objetivo hacer al CI más entendible (fácil de leer y comprender), informativo y no coercitivo, explica cómo redactar el formulario y discutir su contenido y utiliza ejemplos de consentimientos aprobados en el CDC. Las principales recomendaciones a considerar fueron las siguientes:

Escribir a un nivel que sea semejante a la capacidad de lectura de los futuros participantes

Tendemos a asumir que si nuestros colegas pueden entender lo que hemos escrito, entonces otros también lo harán. Muchas veces esto es falso y en la mayoría de estos estudios también participan poblaciones que económicamente y educacionalmente se encuentran en desventaja. Su capacidad de lectura mostró ser equivalente o inferior a la correspondiente a 8º grado.

¿Para qué nivel de lectura debe escribirse el CI?

La Encuesta Nacional sobre el grado de alfabetización en adultos (National Adult Literacy Survey/NALS), realizada en Estados Unidos en 1993, halló que casi la mitad de todos los adultos norteamericanos sólo son capaces de leer y comprender lecturas de nivel muy básico. Este porcentaje fue mucho más elevado entre los receptores de beneficencia, adultos más ancianos, minorías ra-

ciales y étnicas, poblaciones en desventaja y del "interior" del país. Como agravante, la mayor parte de las personas que se encuentran en los niveles más bajos no perciben su problema, describiéndose a sí mismos como capaces de leer bien o muy bien. De esta encuesta se concluye que el promedio del nivel de lectura es de 8º grado o menor, lo que corresponde a un niño de 13 años.

¿Cómo se determina la "legibilidad" de un formulario de consentimiento?

Se desarrolló una fórmula de legibilidad electrónica (para idioma inglés) que utiliza la prueba de "legibilidad" de Flesch-Kincaid, o dos fórmulas manuales: "SMOG" e índice de nivel de "legibilidad" Fry Graph. Se basan en el número de palabras por oración y el promedio del número de sílabas por palabra. El CDC también revisó fórmulas de legibilidad en idioma español: Crawford (1984), Gilliam, Pena and Mountain (1980), García (1976) y Spaulding (1956 y 1951).⁹

Otras fuentes diferentes al CDC sostienen que la información relacionada con la salud ha demostrado ser más difícil de comprender que otros tipos de información. La capacidad de lectura de los pacientes varía ampliamente y en general corresponde a un nivel más bajo que la escolaridad que han alcanzado.

Para determinar la legibilidad de un documento podemos proceder a:

1. Administrar una prueba de comprensión basada en el documento de interés, a un grupo de lectores con nivel de capacidad de lectura conocido.
2. Medir "legibilidad" según el juicio de un experto literario.
3. Utilizar fórmulas de legibilidad.

Los dos primeros métodos son más costosos y requieren más tiempo, pero son más precisos que las fórmulas. Estas últimas serían una aproximación automática a los otros métodos.

La fórmula "SMOG", sólo aplicable a documentos en inglés, es la adoptada como método preferido por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos.

La validación en castellano de estas herramientas es, al menos, controvertida. Si bien algunos autores consideran al índice de nivel de "legibilidad" de Fry como validado para el castellano, el Instituto Navarro de

Salud Laboral estudió el tema y considera que su adaptación carece de validez debido a que toma como punto de partida el nivel de educación de la sociedad norteamericana, el que no sería comparable, por ejemplo, a la sociedad española. Indudablemente no es posible abstraer la lengua de las demás características propias de cada sociedad.

La prueba de “legibilidad” de Flesch-Kincaid, podría validarse sólo realizando grandes modificaciones y su uso sería sólo experimental. Con las fórmulas de Flesch y SMOG en castellano podrían llegar a obtenerse valores negativos, cosa que en inglés no sucede.¹⁰ Además, los índices automáticos de la escala de Flesch que se obtienen no serían válidos por la utilización de frases y palabras más largas que las del inglés, por lo que tampoco podrían emplearse sin una adaptación y validación previas.

Ninguna de las pruebas de “legibilidad” valora los documentos que presentan dibujos o información multimedial, hecho cada día más frecuente. Uno de los aspectos más importantes a tener en cuenta independientemente de la corrección gramatical que pueda resolver una fórmula, es que el documento puede ser también complejo en su estructura, léxico y peso relativo de cada parte, lo que dificulta su comprensibilidad.¹¹ El interés en lo referido a querellas legales en el marco de la relación médico-paciente es mucho mayor en la sociedad norteamericana que en otras. Ninguna fórmula tiene en cuenta la complejidad de términos médicos que, aunque con pocas sílabas, no resultan familiares, por lo que estas limitaciones pueden llevar a subestimar el nivel de lectura requerido para los documentos médicos.¹²

La familiaridad de las palabras demostró ser un factor principal para la comprensión del material escrito, por lo que la frecuencia de aparición de una palabra sería una buena estimación de su dificultad de comprensión.

La mayoría de los lectores de habla inglesa entienden palabras que se repiten en un texto con una frecuencia de 100 por millón o más. Las palabras poco comunes, que se repiten menos de 30 veces por millón, pueden representar serios problemas en la lectura, sobre todo si el participante no posee hábito de lectura.

Además de comprender las palabras, el

voluntario debe entender los conceptos vertidos acerca del ensayo clínico.

Flesch ha recomendado utilizar oraciones (idioma inglés) que en promedio contengan 15 a 17 palabras para lograr un máximo de “legibilidad”.

Además, la escritura en voz activa es más entendible que en voz pasiva (por ejemplo: “Se le está preguntando si desea tomar parte en este estudio” / v.a.: ¿Tomará parte en este estudio?). El uso de pronombres personales probablemente interesarán más al lector, esto es, utilizar “usted” en lugar de “el sujeto”.

En cuanto al tipo de letra, las letras mayúsculas deben utilizarse sólo cuando sea necesario debido a que al lector le puede resultar más dificultoso leer mucho texto en mayúscula; colocar demasiadas palabras por renglón puede provocar que el lector pierda la línea, y un espacio estrecho entre líneas crea un texto muy denso para leer.¹³

¿Cómo se escribe (o reescribe) un CI “legible”?

Entre las reglas propuestas—algunas aplicables sólo al idioma inglés (como intentar evitar las palabras con más de 3 sílabas)—se recomienda:

- Eliminar palabras polisilábicas, empleando un sinónimo o probando con una combinación de palabras menos complejas (en lugar de “investigadores”: “personas que realizan el estudio”), etc.
- Otorgar más importancia al nivel de lectura y comprensión que a la extensión.
- Limitar el uso de términos médicos/técnicos. Utilizar oraciones cortas. Limitar las ideas a una por oración.

Escribir a los futuros participantes, no poner palabras en sus bocas

Evitar escribir en primera persona, por ejemplo: “Yo entiendo lo que se me ha solicitado...”. Debido a que esta estructura parece colocar la responsabilidad sobre el participante para entender, antes que sobre el investigador para explicar.

En el caso del ejemplo anterior resulta un lenguaje más natural, fácil de leer y entender lo expresado del siguiente modo: “Nosotros le administraremos...”, “Usted puede estar en riesgo debido a...”.

Las oraciones semejan una conversación y pueden facilitar el diálogo entre los partici-

pantes y los investigadores, lo que es crítico en el proceso.

Expertos de los Comités de Ética Independientes (CEI) y de la Oficina para la Protección del Riesgo en Investigación (OPRR) de los Estados Unidos ven las construcciones en primera persona singular como coercitivas, por lo que no está permitido.

Evitar tres elementos problemáticos

- Palabras o frases proselitistas: releer el consentimiento para estar seguro de que no se subestiman los riesgos ni se sobrestiman los beneficios.
- Minimizar el uso de adverbios y adjetivos, ya que estos modificadores pueden resultar en una influencia no intencional sobre los futuros participantes (por ejemplo: información "vital" acerca de una enfermedad).
- Evitar errores de escritura.
- En nuestro país podría agregarse la necesidad de estar escrito no sólo en correcto español sino también con las expresiones idiomáticas y vocabulario de uso más frecuente en Argentina, en lugar de otros países hispanoparlantes.

Organizar la forma de consentimiento en secciones

El formato también influye en el entendimiento. La mejor manera de organizar el CI es la utilización de encabezamientos para separar los ítems, lo que aumentará la comprensión y disminuirá el riesgo de omisiones y redundancias: introducción; propósito de la investigación; procedimientos; riesgos y molestias; beneficios; confidencialidad; costo-remuneración; compensación (si corresponde); derecho a rehusar o a abandonar la participación; almacenamiento de muestras para futuras pruebas (si corresponde); tratamiento alternativo (si existiere); personas a contactar; consentimiento; renglones de firma, recuadros de aprobación, señalamientos.

Guía del formulario de Consentimiento Informado (CI) de acuerdo con cada sección

Introducción

- Aclarar que se trata de un estudio de investigación.
- Identificar a los patrocinantes e instituciones participantes en el estudio, es de-

cir, a todos los responsables (autoridades de salud, organizaciones e instituciones).

- Resumir el problema ocasionado por la enfermedad, el que debe ser lo suficientemente importante como para justificar su participación.
- Explicar la enfermedad: un investigador nunca debe asumir que el paciente conoce previamente lo suficiente.
- Explicar conceptos complejos, por ejemplo: diagnósticos de enfermedad, procedimientos o pruebas complejas, resistencia a múltiples medicamentos, etc.
- Responder a la pregunta implícita "¿Por qué yo?". La razón puede diferir entre los participantes del grupo que recibirá un medicamento y los participantes del grupo de control de un estudio.

Propósito de la investigación

- Explique la pregunta de investigación a ser respondida en el estudio. Aunque esta información puede incluirse en la introducción, es útil discutirla por separado. En algunas ocasiones, son necesarios el ciego y la asignación al azar para la validez del estudio, de lo contrario se puede producir un sesgo de selección o un sesgo en la respuesta. Una sugerencia del CDC es: "A causa de que no deseamos influir en su (enrolamiento/respuesta), existen algunos detalles en el propósito del estudio que no podemos decirle hasta que el estudio finalice. Pero al final de él, le enviaremos un informe de nuestros hallazgos y responderemos cualquier pregunta que usted tenga." Una alternativa puede ser informar que en algún momento del estudio el participante puede recibir placebo.

Procedimientos

(explica el diseño del estudio)

- Explique al futuro participante en forma temprana que su participación es completamente voluntaria. Esto también se puede incluir en la sección "derecho a rehusar o a abandonar la participación", o en ambas, lo que tal vez sea redundante pero acorde a la importancia del mensaje.
- Asignación al azar ("randomización"): es un procedimiento común y debe explicarse. Por ejemplo: "Usted tiene un 50% de probabilidades de estar en uno

de dos grupos de tratamiento”.

- Uso de placebo como control: en este caso, el consentimiento debe explicar qué es un placebo, por qué se utiliza y cómo funciona (por ejemplo: “En este estudio su niño participará en uno de dos grupos al azar. Los niños de un grupo recibirán el medicamento que nosotros deseamos probar. El otro grupo recibirá (comprimidos, jarabe, etc.) que tienen el mismo aspecto exterior que el medicamento, pero que no contienen ningún principio activo. El placebo es inofensivo y sirve para evitar conocer quiénes reciben el medicamento. Esto permitirá una prueba imparcial del medicamento y nos permitirá a nosotros decir si funciona”.
- “Doble ciego”: por ejemplo: “Nadie, ni usted ni nosotros, sabrá cuál de los tratamientos está recibiendo. Nuestros médicos, que realizarán el mismo examen a cada niño, no distinguirán un grupo de otro. Esto se mantendrá en secreto hasta el final del estudio, cuando todos sabremos quiénes recibieron cada tratamiento”.
- Extracción de muestras de sangre: este es un procedimiento común en los estudios de investigación, debiendo explicar la cantidad a ser tomada tanto en cm³ o ml, así como en medidas familiares: cucharadita de té o gotas): por ejemplo: “Si usted permite que su hijo participe en este estudio, nosotros extraeremos cerca de 1 ml (aproximadamente ... gotas) de sangre usando un estilete para pinchar su dedo”.
- Otras muestras: saliva, nasofaríngeas, etc.
- Procedimientos que no se realizarán: cuando sea pertinente.
- Cuestionarios/entrevistas: en caso de que se realicen, explique el tiempo que requerirán, la naturaleza de las preguntas y el hecho de que el participante puede declinar contestar cualquiera de ellas, por cualquier razón, sin sentir la necesidad de justificar sus razones.
- Compromiso de tiempo: es importante decirles a los futuros participantes cuánto tiempo llevará su participación en el estudio.
- Consentimiento para la revisión de la historia clínica/registros médicos: en algunas ocasiones puede ser necesaria esta solicitud (por ejemplo: “Nosotros necesi-

tamos chequear con los doctores quién ha sido la persona que atendió a su hijo. Ellos necesitan confirmar que en los certificados estén todas las vacunas que él/ella ha recibido y que no hemos perdido ninguna. Para permitirnos esto, al firmar este formulario le solicitamos que autorice a esos doctores compartir sus informes con nosotros”).

- Requerimientos de suspender durante el estudio: ciertos medicamentos que puedan confundir los resultados de la investigación o suspender alimentación (guardar ayuno) antes de ciertos estudios, etc.
- Condiciones para romper el código de cegamiento del paciente: en ensayos clínicos aleatorizados y ciegos existe siempre la posibilidad de necesitar averiguar qué tratamiento recibe el paciente antes de que el estudio finalice, por lo que debe explicarse esto para que se puedan comprender las reglas y no sorprenderse si esto ocurre.

Riesgos y molestias

El desafío es no sobrestimar ni subestimarlos y explicarlos de forma entendible, de modo que el paciente y sus padres sean capaces de realizar una elección informada. Incluso cuando estos riesgos sean mínimos o infrecuentes deberán ser descriptos; riesgos por la toma de muestras de sangre, etc., disposición a responder un cuestionario, potenciales efectos adversos por medicamentos, su gravedad y frecuencia, si estos datos se conocen. Potenciales efectos a largo plazo por medicamentos o procedimientos, posibilidad de riesgos imprevisibles.

Beneficios

Se debe explicar en forma clara, sin sobrestimar ni subestimar los beneficios que se pueden esperar.

Confidencialidad

Debe afirmar tanto la confidencialidad de los informes del estudio como la seguridad a un acceso restringido. Debe explicarse que la información puede ser revisada por la autoridad competente (en Argentina: ANMAT) y representantes del Comité de Ética y patrocinante (monitor, auditor) si lo hubiere, no revelando en ningún caso su identidad a terceros.

Costo-remuneración:**se refiere a tres aspectos financieros**

- Aclarar quién cubrirá los costos de procedimientos o tratamientos, lo que en general es efectuado por los responsables del estudio, hecho que el potencial participante y su familia deben saber.
- Remuneración por participar: podría ofrecerse como reintegro por su tiempo, inconvenientes o gastos por participar en el estudio. No es aceptable describir una remuneración como una maniobra de coerción. En Argentina, en general sólo se acepta en estudios de bioequivalencia en voluntarios sanos. Además, nunca debe constar en la sección "beneficios".
- Aclarar que el paciente no participa en los resultados comerciales de la investigación en caso de desarrollo de un producto para ser patentado.

Compensación

Por daños durante el estudio cuando involucra riesgo mayor al mínimo: quién se hará cargo del tratamiento y resarcimiento adecuados del paciente ante un daño ocurrido a causa de la investigación.

Derecho a rehusar o a abandonar la participación

Debe explicitarse que esto puede hacerse en cualquier momento y por cualquier motivo y que la decisión no implica perder la atención médica a la que la persona tiene derecho.

En algunas circunstancias puede existir la posibilidad de que el personal o equipo del estudio, en cumplimiento del protocolo, decida suspender la participación en el estudio sin el consentimiento del participante, por ejemplo, por no cumplir con el régimen de visitas, lo que también debe ser explicitado.

Tratamientos alternativos

Es indispensable que el participante disponga de esta información completa.⁹

La eventual provisión de medicación una vez finalizado el estudio y su costo, según la validez aceptada del tratamiento aún en desarrollo y la disponibilidad de tratamientos alternativos, en algunos casos particulares permite la realización de acuerdos de provi-

sión, a veces como protocolos de extensión de seguridad, otras veces como uso compasivo hasta que eventualmente la medicación esté disponible en el mercado.

Personas a contactar

El Instituto Nacional de Salud (NIH) considera conveniente que existan en el formulario del CI personas identificadas para ser contactadas ante cualquier pregunta que surja posteriormente, en especial acerca de tres ítems: investigación, derechos de la persona como participante de una investigación y daños relacionados con la investigación. Aconseja que más de una persona las responda debido al conflicto de intereses entre estas áreas: el investigador contesta mejor las preguntas acerca de la investigación y personas que no forman parte del equipo de investigación, las que podrían formar parte del Comité de Ética, las que atañen a los derechos del participante y los daños relacionados con la investigación.¹⁴

¿QUÉ ES EL ASENTIMIENTO?

La Declaración de Helsinki contempla que "... si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal".¹

Según la ICH E6, cuando un ensayo clínico (terapéutico o no terapéutico) incluye sujetos que pueden enrolarse en el ensayo sólo con el consentimiento de un representante legalmente aceptable (por ejemplo: menores, o pacientes con demencia grave), el sujeto debe ser informado acerca del ensayo de manera compatible con su entendimiento y, si estuviera capacitado, el sujeto debería firmar y personalmente fechar el Consentimiento Informado escrito.⁷

De acuerdo con la ICH E11, debe obtenerse un CI completo del guarda legal; todos los participantes deben ser informados en la forma más completa posible acerca del estudio en lenguaje y términos que sean capaces de comprender y, cuando sea apropiado, los participantes deben otorgar su asentimiento para participar en el estudio (la edad de asentimiento será determinada por el CEI o será consistente con los requerimientos legales locales). De acuerdo con el grado de ma-

durez intelectual, los participantes deberían firmar y fechar personalmente un formulario destinado al asentimiento por separado o el CI escrito. En todos los casos, los participantes deben ser informados acerca de su derecho a discontinuar su participación en cualquier momento.²

La Academia Estadounidense de Pediatría considera que la inclusión del niño en la discusión acerca del cuidado de su salud a través del asentimiento puede alentar su confianza y mejorar la relación médico-paciente-tratamiento y tal vez, el resultado a largo plazo.¹⁵

En nuestro país, la Disposición 5330/97 no especifica el asentimiento en el caso de los menores, aunque sí establece que se debe respetar la Declaración de Helsinki, que se refiere a éste.

En los Estados Unidos, la Regulación Federal establece que se tomen las provisiones adecuadas para solicitar el asentimiento en niños cuando, a juicio del CEI, los niños sean capaces de otorgarlo.

¿Qué es la "Díada de asentimiento"? Algunos autores denominan de esta forma al proceso de Consentimiento Informado de los padres (en Estados Unidos: Permiso) + asentimiento del niño.¹⁶

¿CUÁNDO Y CÓMO OBTENER EL ASENTIMIENTO?

El CEI del CDC de Estados Unidos requiere generalmente que el asentimiento se tenga en cuenta a partir de los 7 años, a menos que la capacidad de decisión se encuentre disminuida. Además, considera la necesidad de diferenciar el formulario de asentimiento según el grupo etario al que pertenezca el participante.¹⁷ (véase *Tabla 3*).

Una guía elaborada por el Instituto Nacional de Salud (NIH) de los Estados Unidos considera que los niños más pequeños pueden entender explicaciones muy concretas y, después de los 12 o 13 años, la mayoría puede comprender ideas abstractas; los dibujos pueden utilizarse frecuentemente para aclarar conceptos en niños y adultos y la comprensión y el razonamiento se alteran por ansiedad y trastornos físicos o emocionales.¹⁸

Luego de comunicar adecuadamente la información, uno de los mayores desafíos es evaluar el grado de comprensión de esa información por parte del niño. Algunos autores encontraron que los niños de 8 a 10 años no comprendían la información del asentimiento tan bien como los de 12 años.¹⁹

TABLA 3.

El CDC de los Estados Unidos considera al formulario de asentimiento de acuerdo al grupo etario al que pertenezca el participante:

- Niños de 7 a 11 años:

El formulario de asentimiento debe ser lo suficientemente simple como para que el niño entienda qué es lo que está aceptando. Debería explicar en forma breve:

- Que se le pregunta si quiere participar del estudio.
- El propósito del estudio.
- Una estimación acerca de cuánto tiempo involucra su participación.
- Qué ocurrirá si acepta participar (por ejemplo: extracciones de muestras de sangre).
- Los riesgos o molestias previstos y cualquier beneficio que pueda experimentar (enfaticar los riesgos o molestias y beneficios inmediatos, antes que posibilidades futuras o teóricas).
- Qué debería preguntar a sus padres o al médico o al investigador ante cualquier duda acerca de su participación.
- Que su participación es voluntaria y puede discontinuar su participación en cualquier momento.
- Que su padre/madre/tutor han estado de acuerdo con que participe.

- Adolescentes entre 15 y 17 años (recordar que en nuestro país se considera una edad menor a 21 años):

El formulario de asentimiento debe ser similar al formulario de CI utilizado en adultos.

- Niños entre 12 y 14 años:

Los investigadores deben utilizar su juicio para decidir cuáles de los elementos del CI deben ser los más apropiados para su población en estudio.¹⁸

¿Qué factores influyen en la evaluación de la comprensión?

- El poder del adulto entrevistador.

A causa de la experiencia previa de percepción de la figura de autoridad, los niños pueden ser renuentes a contradecir al adulto en una entrevista.

- *Factores propios del niño:*

- ♦ Edad y estadio de desarrollo (Piaget):
 - 2 a 7 años (estadio preoperacional): cognitivamente aún no ha desarrollado la habilidad de utilizar el razonamiento deductivo.

La inteligencia es de naturaleza intuitiva.

- 7 a 11 años (estadio de operaciones concretas): el niño puede ver el mundo desde la perspectiva de otros. La estructura cognitiva es lógica, pero depende de referentes concretos. Tiene un mejor entendimiento de tiempo y espacio. Es más verbal, capaz de expresar sus necesidades y preferencias y capaz de categorizar y organizar información.
- 12 años en adelante (estadio de operaciones formales): se caracteriza por la capacidad de utilizar el razonamiento deductivo y pensar de modo abstracto. Capacidad de comprender el concepto de probabilidad.

No todas las personas alcanzan el desarrollo de este estadio.

- ♦ Cognición social: es la capacidad para entender lo que otros sienten o piensan, los niños entre 6 y 8 años pueden no entender que la acción de una persona hacia un objeto o información (por ejemplo: sonreír) tal vez no demuestre sus verdaderos pensamientos y sentimientos acerca de ese objeto o información. El experimentador debe presentar idealmente una expresión gestual y tono de voz neutros.
- ♦ Valoración del riesgo: la percepción del riesgo es consecuencia de su valoración. Para los menores de 11 años puede ser difícil comprender aspectos del riesgo que requieran pensamiento hipotético, porque ello requiere pensamiento abstracto. En el estadio de operaciones concretas de Piaget (7 a 11 años), el razonamiento se establece en la realidad con pensamientos en eventos ac-

tuales más que en posibilidades.

- ♦ Gratificación: a los niños pequeños, además de que frecuentemente no pueden comprender las implicancias a largo plazo de sus conductas, les resulta difícil postergar la obtención de gratificaciones (cuando quieren algo, lo quieren ¡ya!). Esta satisfacción de necesidades podrá ser diferida en niños mayores según su personalidad, ambiente familiar y cultura en la que vive la familia. De todos modos, al entrevistar a los niños mayores es importante no ejercer "influencia indebida" en cuanto a ofrecer recompensas o beneficios excesivos, no garantizados o inapropiados, con el objeto de obtener su asentimiento. Tanto la "influencia indebida" como la "coerción" –exageración intencionada del peligro de la enfermedad o presiones injustificables– comprometen la voluntad, lesionando la autonomía alcanzada.
- ♦ Aquiescencia: es la tendencia de los niños a consentir con el entrevistador (particularmente cuando éste es percibido con un status elevado), con más proclividad a asentir que a expresar sus propios sentimientos y creencias. También presentarán esta tendencia si no comprenden las preguntas, por lo que éstas deben ser simples y no compuestas, dando a entender al niño que no hay respuestas de parte de él que deban ser "correctas" o "incorrectas".
- ♦ Distractibilidad: los niños pueden prestar atención a aspectos impredecibles como la ropa del entrevistador, los muebles, etc. Para mantener la atención el entrevistador puede modificar el ritmo de la entrevista, utilizar material visual, etc.
- ♦ Inteligencia.
- ♦ Personalidad y temperamento (extrovertido-introvertido).
- ♦ Experiencias previas (por ejemplo: pacientes con patología crónica).
- ♦ La respuesta "no sé" en niños: puede deberse a falta de comprensión de la pregunta, por falta de interés en responder, por no desear admitir que comprende, etc., por lo que debe evaluarse cuidadosamente.

- *Características del entrevistador*
La edad, sexo, apariencia, pueden influir en las respuestas del niño.
- *Técnicas de la entrevista*
Es importante utilizar preguntas abiertas antes que cerradas, lenguaje simple y acercamientos creativos para explicar conceptos como “confidencialidad” a los participantes más jóvenes. Deben evitarse preguntas con doble sentido o frases ambiguas, metáforas o analogías y colocar palabras en su boca. El entrevistador debe ser paciente, ya que a los niños les puede llevar un tiempo formular las respuestas.
- *Contexto de la entrevista*
El lugar de la entrevista debe ser privado, con mínimo riesgo de interrupciones y confortable para el niño.
Algunos niños pueden sentirse presionados a asentir en presencia de sus padres y es sumamente difícil determinar esta circunstancia.^{19,20}
El grado de independencia frecuentemente refleja la relación padres-hijo, de tal modo que un niño con mínima autonomía sólo acatará la voluntad de los padres. Por otra parte, algunos pueden argumentar acerca del riesgo de coerción por parte del investigador si los padres se encuentran ausentes.¹⁶

Los pacientes que experimentan dolor intenso no controlado o sufrimiento emocional agudo pueden ser incapaces de otorgar un asentimiento válido. Los pacientes gravemente enfermos pueden tener momentos de mayor lucidez y alerta; los investigadores deberán buscarlo para acercarse a ellos. Los pacientes a los cuales se les ha dicho recientemente que tienen cáncer pueden no ser competentes en ese momento para dar su asentimiento (o CI de los padres) debido a su estado emocional, pero pueden ser competentes tiempo después de conocer la información.

Una entrevista adecuadamente planeada no asegura la comprensión del paciente y sus padres, e incluso la repetición de la información por parte de ellos no asegura su entendimiento. Se recomienda corroborar la comprensión pidiendo, por ejemplo, que expliquen la información con sus propias palabras.

Idealmente debería otorgarse un período de tiempo antes de tomar una decisión para discutirlo, por ejemplo, con amigos o fami-

liares. Las Guías de la Asociación para la Industria Farmacéutica Británica lo recomiendan cuando es posible otorgar, por ejemplo, 24 horas.²¹ En la ICH E6, recomiendan “tiempo extenso y oportunidad para preguntar acerca de detalles del ensayo clínico y decidir si participar o no. Se deben satisfacer todas las dudas y preguntas del participante o su representante legal”.⁷

Una parte natural de la explicación del estudio debería ser la descripción de la diferencia entre la relación médico-paciente y la relación investigador-participante.²²

Esta guía establece que el investigador es el responsable de obtener el CI, pero no específica que no pueda ser delegado. Otros miembros del equipo, como una enfermera, pueden explicar el ensayo y responder las preguntas, pero un médico calificado, con responsabilidad por el tratamiento del paciente, debe obtener el CI/asentimiento. Esta calificación implica: familiaridad con el estudio, conocimiento de tratamientos opcionales, apreciación de la necesidad del CI, tener tiempo para una discusión completa con el paciente y sus padres, reconocer que las personas pueden no parecer lógicas y tener derecho a tomar decisiones aparentemente ilógicas y entender que las circunstancias personales, experiencia y personalidad del paciente pueden afectar la decisión tanto como las consideraciones médicas.²¹

CONCLUSIONES

La decisión de no participar o discontinuar la participación de los pacientes o sus padres no es una señal de que el médico ha fallado, pero puede indicar que se encuentran bien informados y toman una decisión libremente. Una gran proporción de pacientes que se niegan a ingresar puede advertir sobre un problema en el diseño del estudio.²² En muchos casos, los pacientes que abandonan el estudio a poco de su comienzo lo hacen por haber otorgado su consentimiento en condiciones deficientes. En cambio, los pacientes que dan su CI/asentimiento a conciencia plena obtienen los mayores beneficios por participar del estudio al mismo tiempo que brindan una mayor contribución al proyecto.

De todos modos, podría ser recomendable que un representante del CEI observe el proceso de consentimiento para proveer un

circuito de retroalimentación de información en cuanto a deficiencias o sugerencias para mejorarlo.²³

Es importante recordar siempre que el proceso de CI/asentimiento continuará siendo dinámico; el investigador deberá proveer información y los participantes podrán efectuar preguntas hasta el final del ensayo clínico. La disponibilidad del investigador/a y el fácil acceso a él/ella de parte del paciente y su familia en forma continua durante el desarrollo del proyecto y aún después representan la matriz fundamental para mantener una comunicación fluida y comprensible para el niño y su familia, necesaria para el éxito en cualquier proyecto de investigación clínica en pediatría. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. <en línea> <http://www.wma.net/s/policy/b3.htm> [Consulta: octubre 2004].
2. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Note for guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. <en línea> (ICH Topic E 11) CPMP/ICH/2711/99. London, 27 July 2000. <http://eudra.org/emea.html> [Consulta: octubre 2004].
3. Cardoso P, Calabró P. En: Investigación clínica farmacológica en pediatría: ¿es ético y legal experimentar en niños? Arch.argent.pediatr 2004; 103:46-50.
4. International Conference on Harmonisation Guideline for Good Clinical Practice (E6). (ICH Guideline For GCP). ICH of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 1996, 1 de Mayo.
5. The European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to implementation of good clinical practice -GCP- in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (Directive 2001/20/EC). Official Journal of the European Communities. 4 April 2001. Artículo 2°.
6. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 5330/97: Buenas prácticas de farmacología en investigación clínica. <en línea> <www.anmat.gov.ar> [Consulta: octubre 2004].
7. ICH Guideline For GCP. Punto 4.8.
8. National Institute of Health (NIH)'s Office for Protection from Research Risk (OPRR), Food and Drugs Administration (FDA), National Cancer Institute (NCI). Informed Consent: New Recommendations Aim to Simplify Documents, Improve Quality. <en línea> NIH News Release, October 22, 1998. <http://www.nih.gov/news/pr/oct98/nci-22.htm>, <http://www.cancer.gov> [Consulta: octubre 2004].
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Consent for CDC research. A reference for Developing Consent Forms and Oral Scripts. Nov 1998.
10. Idoate V. La comprensibilidad del consentimiento informado. Instituto Navarro de Salud Laboral. <en línea> <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol23/n1/salud2a.html> [Consulta: octubre 2004].
11. Blanco Pérez A, Gutiérrez Couto U. Legibilidad de las páginas web sobre salud dirigidas a pacientes y lectores de la población general. Rev Esp Salud Pública 2002; 76:321-331.
12. Paasche-Orlow M, Tatlor H, Brancati F. Readability Standards for Informed-Consent Forms as compared with actual readability. N Engl J Med 2003; 348:721-726.
13. Hochhauser M. The informed consent form: document development and evaluation. Drug Inform 2000; 34:1309-1317.
14. Office for Protection from Research Risks. Tips on Informed Consent. <en línea> <http://ohrp.osophs.dhhs.gov/humansubjects/guidance/ictips.htm> [Consulta: octubre 2004].
15. American Academy of Pediatrics, Committee on Bioethics. Informed consent, parental permission and assent in pediatric practice. Pediatrics 1995; 95:314-317.
16. Simar R, Johnson V. Pediatric Informed Consent, challenges for investigators. App Clin Trials 2002; 46-56.
17. CDC. General Guidelines for Developing Assent Forms for Participation in CDC Research Activities.
18. NIH. A guide to preparing and Conducting a Clinical Research Study. III. Informed Consent and Assent. <en línea> <http://www.cc.nih.gov/cc/protomechanics/chap_3.html> [Consulta: octubre 2004].
19. Smith-Jackson T. Child-Centered Safety Research I. The Proceeding of the XVI Annual International Occupational Ergonomics and Safety Conference 2002. <en línea> <http://education.umn.edu/kls/ecee/pdfs/ChildCenteredSafetyResearchIssues_SmithJackson.pdf> [Consulta: octubre 2004].
20. Gurland S, Grolnick W. Children's expectancies and perceptions of adults: Effect on rapport. Child Dev 2003; 74(4):1-13.
21. Wager E, Tooley P, Emanuel M, Wood S. How to do it: Get patients' consent to enter clinical trials. BMJ 1995; 311:734-737.
22. McDaniel D, Baker M, McDaniel T. Three ways to improve the consent process. App Clin Trials 2002; 60-62.