

Aceptación en investigación pediátrica

¿Qué queremos decir por “aceptación” en el contexto de la investigación que afecta a los niños? ¿Por qué la obtenemos? ¿Cuál es su propósito? ¿A qué niños hay que pedirles la aceptación? ¿Cuándo no hay que hacer caso de la falta de aceptación? Éstas son algunas de las preguntas respecto a la aceptación en la investigación pediátrica que siguen siendo objeto de debate. Kimberly et al¹ encontraron una amplia variabilidad en los requerimientos de aceptación y quizá se espera esta variabilidad cuando hay tantas cuestiones fundamentales pendientes de resolver. Este comentario presenta una breve revisión de los hallazgos de Kimberly, examina las bases y la justificación para requerir la aceptación, resume el debate sobre la edad apropiada a la cual hay que pedir el consentimiento al niño e ilustra la controversia tanto en el aspecto de la información que se ofrece con el consentimiento como las expectativas de la toma de decisiones. Concluye con una afirmación, que toda nuestra pauta de aceptación es imperfecta, y ofrece sugerencias para centrar la investigación futura.

EL ESTUDIO KIMBERLY

Kimberly et al revisaron los documentos de permiso informado, asentimiento y consentimiento de tres ensayos clínicos multicéntricos que incluían a niños¹. Los documentos de consentimiento informado estándar fueron enviados a los Comités Éticos de Investigación (CEI) de 55 instituciones diferentes y estos CEI requirieron cambios muy diferentes. El estudio de Kimberly se centró en los requerimientos de aceptación y la cantidad de compensación en las instituciones participantes y encontró una variabilidad considerable en ambos campos.

Como ejemplo de la inconsistencia observada en los requerimientos de aceptación, la edad a la cual los CEI requerían a los investigadores que obtuvieran la aceptación variaba enormemente. En el estudio de hipertensión, la edad a la cual se requería la aceptación osciló entre los 6 y los 15 años; en el estudio del dolor, los límites fueron entre 6 y 12 años; y en el estudio de insuficiencia respiratoria, los límites fueron entre 7 y 12 años (véase la figura 2 en la referencia bibliográfica 1). No se explica por qué algunos CEI consideraron que era apropiado que un niño de 6 años de edad diera su aceptación mientras que otros consideraron que la aceptación no era apropiada hasta los 15 años de edad.

LA BASE DE LA ACEPTACIÓN

El Belmont Report destaca tres principios éticos fundamentales de la protección del sujeto en investigación: respeto a las personas, beneficencia y justicia². El infor-

me sigue para aclarar que “el respeto por las personas incorpora al menos dos convicciones éticas: primero, que los individuos deben ser tratados como agentes autónomos, y segundo, que las personas con una autonomía disminuida tienen derecho a protección. Por lo tanto, el principio de respeto de las personas se divide en dos requerimientos morales separados: el requerimiento de reconocer la autonomía y el requerimiento de proteger a quienes tienen una autonomía disminuida”.

Esta afirmación se ha interpretado de dos formas. Por un lado, algunos argumentan que debido a que los adolescentes más maduros tienen muchas de las cualidades y de las capacidades mentales que asociamos con los agentes autónomos, hay que requerir la aceptación sólo para estos individuos. Los niños más pequeños que están menos avanzados cognitivamente deben ser protegidos, por lo que no se necesita su aceptación para participar en investigación³.

Por otro lado, algunos creen que el principio de respeto de las personas requiere que todos los individuos, independientemente de su capacidad cognitiva, participen en la toma de decisiones hasta donde sean capaces. Aunque los niños más pequeños no son capaces desde el punto de vista del desarrollo de una comprensión similar al adulto de los protocolos de estudio complejos, son capaces de tener un cierto grado de comprensión. Por lo tanto, incluso los niños muy pequeños deben participar en las discusiones acerca de la aceptación⁴. Si se consideran individuos con una autonomía emergente y un desarrollo cognitivo y emocional progresivamente creciente, los niños deben participar en todas estas discusiones, aunque el contenido y el propósito de la aceptación deben variar dependiendo de la etapa del desarrollo del niño.

LA EDAD DE LA ACEPTACIÓN

Las interpretaciones divergentes comentadas antes han llevado a los investigadores y los expertos en ética a estar en desacuerdo sobre la edad apropiada a la cual debe solicitarse la aceptación. Como un ejemplo de esta controversia, Kimberly encontró que algunos CEI requerían documentación sobre la aceptación en niños de tan sólo 6 años, mientras que otros no requerían documentación de la aceptación en niños menores de 15 años para el mismo protocolo de investigación (véase la figura 2 en la referencia bibliográfica 1).

El debate sobre la edad adecuada a la que deberíamos requerir la aceptación ha sido feroz desde la publicación del Belmont Report. En 1977, la National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research (la Commission) recomendó que debería requerirse una afirmación activa en todos los ni-

ños por encima de los 7 años y la objeción de un niño de *cualquier edad* debería ser vinculante⁵. La Commission observó que la objeción de un niño puede no tenerse en cuenta cuando la investigación ofrece la perspectiva de un beneficio directo para los participantes que es importante para la salud o el bienestar del niño y sólo está disponible en el contexto de la investigación, y no debe requerirse la aceptación en los niños incapacitados. Veinte años después de la afirmación de la Commission, la American Academy of Pediatrics (AAP) continúa apoyando el uso de los 7 años como edad para la aceptación⁶.

Sin embargo, otros creen que requerir la aceptación a niños tan pequeños es inapropiado y han argumentado que la edad de la aceptación debería aumentarse de forma importante. Cuando los investigadores consideran la aceptación como un proceso de casi consentimiento, se centran necesariamente en lo que comprenden los niños. De acuerdo con este modelo, los investigadores no deberían ser obligados a obtener la aceptación de los niños que son incapaces de lograr un grado mínimo de comprensión. De acuerdo con datos empíricos sobre lo que los niños comprenden durante la discusión de la aceptación, algunos desean elevar la edad de solicitarla incluso hasta los 14 años³.

Para ofrecer orientación a los investigadores y crear normas institucionales, muchos CEI han adoptado edades de corte estrictas para requerir la aceptación. Sin embargo, existe una variabilidad considerable en la edad de la aceptación en diferentes instituciones⁷. Aunque las políticas de creación de una edad institucional de aceptación son atractivas, estos sistemas no suelen corregir los matices del proceso de la aceptación. Además, estas políticas pueden dar lugar a decisiones que parecen tener poco sentido, como requerir documentación de la aceptación en un estudio con insuficiencia respiratoria que posiblemente no podrían participar en estas discusiones debido a la sedación intensa y la ventilación mecánica¹. Aunque las edades de corte claras parecen más fáciles desde la perspectiva de muchos investigadores (“simplemente dime qué niños deben firmar con su nombre en el formulario”), estas políticas no resuelven las diversas necesidades de los niños en distintas etapas de desarrollo y pueden llevar a los investigadores a centrarse en los formularios de aceptación más que en el proceso de aceptación.

ENTREGA DE INFORMACIÓN EN LA ACEPTACIÓN

También ha sido objeto de debate el contenido apropiado de las conversaciones sobre la aceptación. Algunos argumentan que el proceso de la aceptación debería reflejar el proceso del consentimiento informado y que los investigadores deberían revelar toda la información que van a discutir con los posibles participantes adultos en la investigación. La Commission afirmó: “Los requerimientos de explicación para la aceptación y el permiso son los mismos que los del consentimiento informado”²⁵. En el contexto de la investigación, esto incluiría la revelación de información que incluye el propósito de la investigación, la duración del proyecto de investigación, los procedimientos de la investigación, los riesgos y las molestias, los posibles beneficios, las alternativas, el grado de confidencialidad, la información de contacto

para las personas que pueden responder a futuras preguntas o con quién se puede contactar en caso de lesiones relacionadas con la investigación, el coste para los participantes, el número diana aproximado de participantes, además de una explicación de que el estudio es de investigación y no de tratamiento y el carácter voluntario de la participación en la investigación⁸. En la investigación que incluye a adultos, parte de la discusión sobre el consentimiento informado incluye la explicación de la naturaleza y la cantidad de la compensación que se da a los participantes en la investigación. Sin embargo, en la investigación que incluye a niños, la posición de la AAP es que a los niños no se les debe decir nada de la compensación hasta después de su participación en el estudio, ya que la promesa de una compensación podría influir indebidamente en la elección del niño⁶. Sin embargo, pocos CEI siguen la recomendación de la AAP y los autores han discutido algunas de las dificultades éticas de esta política^{9,10}.

Por el contrario, los requerimientos de aceptación pueden interpretarse como menos robustos que los del consentimiento informado. Más que incluir todos los aspectos de la revelación del consentimiento informado, la aceptación se puede interpretar como simplemente “ayudarle [*al niño*] a conseguir una conciencia apropiada a su desarrollo”¹¹. Esta interpretación podría limitar sustancialmente la información discutida en el proceso de la aceptación dependiendo de lo que el investigador o el CEI crean que es una información “apropiada para el desarrollo”. Por ejemplo, al contrario que el proceso del consentimiento informado, una cuarta parte de los CEI no requieren a los investigadores que revelen a los posibles sujetos pediátricos los riesgos que son graves aunque raros⁷. Como mínimo, la mayoría están de acuerdo en que la discusión sobre la aceptación debería contener al menos una visión global de los procedimientos básicos del estudio, una revelación de que la participación es voluntaria y una explicación de que lo que se le pide al niño es que esté de acuerdo con la investigación y no con la propia atención médica.

Para corregir las diferencias del desarrollo en la población pediátrica, algunos han propuesto una pauta de aceptación más fluida. Este sistema permitiría un rango de definiciones de la aceptación. En los niños pequeños, se podría ofrecer sólo una información mínima y preguntarle al niño sobre sus sentimientos respecto a su participación, mientras que en los adolescentes más maduros el proceso de aceptación podría ser similar al consentimiento informado^{12,13}. Estos sistemas pueden abarcar el amplio rango de posibles participantes pediátricos en la investigación, pero también pueden considerarse menos prácticos y los investigadores necesitan orientación para implementar una pauta tan compleja.

ACEPTACIÓN ACTIVA FRENTE A FALTA DE NO ACEPTACIÓN

El control sobre la toma de decisiones puede interpretarse de forma similar como con un significado marcadamente diferente. Algunos sostienen que deberíamos requerir la afirmación activa de un niño antes de su reclutamiento en un estudio^{5,6}, mientras que otros han argumentado que deberíamos adoptar un estándar de falta de no aceptación³. Los que apoyan esto último afirman

que la mayoría de los niños son incapaces de comprender los protocolos de investigación de forma suficiente para calificar su aceptación como con significado³, mientras que los que proponen lo primero afirman que tiene valor la aceptación activa del niño aunque todo lo que entienda el niño sea que tendrá que soportar algunas molestias con el fin de ayudar a los demás^{4,12}.

LA ACEPTACIÓN COMO UN PROCESO

El hallazgo de Kimberly de una amplia variabilidad en la documentación de la aceptación es notable, pero debido al diseño del estudio, los autores no fueron capaces de examinar las propias conversaciones sobre la aceptación. Como en el caso del consentimiento informado, obtener simplemente la firma en una hoja de papel no garantiza que se haya producido una discusión apropiada. La aceptación, como el consentimiento informado, requiere una discusión continuada que no acaba con la firma con el nombre de uno¹².

LA IMPERFECCIÓN DE NUESTRO CONCEPTO DE ACEPTACIÓN

Proteger los derechos de los niños, evitarles daños y favorecer su creciente autonomía son objetivos loables. La Comisión intentó contrapesar estos ideales con el beneficio real que algunos niños reciben de su participación en estudios. El reconocimiento de que los niños generalmente tienen derecho a participar en la toma de decisiones que les afectan directamente fue un paso importante hacia delante en la medicina y la investigación pediátricas.

Lo que parece faltar en la discusión actual sobre los requerimientos de la aceptación es comprender que precisamente porque los niños pueden tener derecho a participar esto no implica que tengan la obligación de hacerlo. Especialmente en Estados Unidos, existe un cambio importante hacia la toma de decisiones autónoma en la medicina de adultos. A pesar de esta tendencia, la comunidad médica reconoce que, cuando un paciente elige no tener información, los médicos pueden necesitar respetar estos deseos¹⁴. En el caso de los pacientes pediátricos y los posibles participantes pediátricos en investigación, parecería razonable que, si un niño no quiere información, se respetara este deseo. De hecho, muchos niños (incluyendo a muchos adolescentes) eligen delegar en sus padres cuando deben tomar estas decisiones y prefieren seguir ignorando muchos aspectos de su enfermedad y de los riesgos de su participación en el estudio¹⁵.

Además, parece que hemos perdido la visión de la naturaleza social de la vida de un niño. Los niños no son individuos autónomos, desprovistos de contexto social. De hecho, la familia y otras interacciones sociales suelen ser centrales para la comprensión por el niño de sus experiencias y cualquier política que no contemple las características sociales de los niños no les servirá bien. El proceso de la aceptación debería ser lo bastante flexible como para permitir diferentes modelos de comunicación en diferentes familias y debería apoyar las relaciones dentro de la familia^{12,16}. En la discusión de la investigación en niños con enfermedades terminales, Bluebond-Langner et al observan que: “Los niños respe-

tan y actúan para conservar el orden social en sus familias. Las regulaciones que no tienen en cuenta estas realidades no son útiles para facilitar la implicación de los niños en la toma de decisiones o para potenciar toda la autonomía que poseen. De hecho, pueden hacer daño si se aplican de forma entusiasta”¹⁵.

Hasta que seamos capaces de desarrollar un concepto de aceptación centrado en el niño, no seremos capaces de alcanzar el consenso. Las políticas de consentimiento deben ser lo bastante rígidas para ofrecer protección y respeto por los niños, a la vez que lo bastante flexibles para permitir diversos grados cognitivos y emocionales y tratar apropiadamente las diversas preferencias de nuestros posibles sujetos pediátricos de investigación.

DIRECCIONES FUTURAS

Antes de que seamos capaces de estar de acuerdo sobre 1) los elementos apropiados para las conversaciones sobre la aceptación; 2) si la ausencia de no aceptación es adecuada para proteger los intereses de los niños, y 3) a qué edad los investigadores deberían obtener la aceptación de un niño, debemos reconocer primero que niños diferentes tendrán necesidades y deseos distintos. Cualquier política debe corregir estas diferencias si tiene que servir adecuadamente a los niños. Esto no quiere decir que los padres deberían ser libres para mantener a sus niños en la oscuridad sin una causa justa; en cambio, yo afirmo que el propio niño debe dirigir su grado de implicación. Algunos niños pueden querer escuchar todos los aspectos de los protocolos de los estudios mientras que otros pueden preferir estar ausentes en estas conversaciones. Algunos niños pueden desear ser participantes activos en el proceso de toma de decisiones mientras que otros pueden estar más cómodos delegando en sus padres. Respetar los derechos de los padres y tratarlos con respeto requiere permitirles participar hasta el punto en que se sientan más cómodos.

El informe del Institute of Medicine destaca que “la orientación y la formación de los investigadores y los miembros de los comités éticos institucionales deberían aclarar que las regulaciones federales permiten la discreción —basada en la madurez del desarrollo de los niños— sobre la forma como se presenta la información a los niños y la forma como se documenta la aceptación. Los investigadores y los miembros de los comités éticos institucionales deberían aplicar este conocimiento para determinar qué procedimientos servirán mejor a los objetivos del consentimiento para protocolos de investigación y poblaciones concretas”¹² (Recomendación 5.7). Esta recomendación es admirable, aunque yo afirmaría que estas determinaciones deberían basarse no sólo en la madurez del desarrollo del niño, sino también en sus deseos personales.

La investigación sobre las capacidades de los niños para otorgar la aceptación que sea similar al consentimiento de un adulto se ha centrado en qué aspectos de los protocolos de investigación son capaces de comprender los niños¹⁷. Sin embargo, la capacidad para dar el consentimiento para participar en la investigación comprende cuatro elementos: 1) la capacidad para comprender el protocolo de investigación (incluyendo el riesgo, los beneficios, el propósito de la investigación, las diferencias entre la investigación y la atención clíni-

ca, y el carácter voluntario de la participación); 2) la capacidad para captar las ramificaciones de la participación en el estudio y la capacidad para apreciar cómo podrían verse afectadas la propia vida y la atención médica por la participación en el estudio; 3) la capacidad para decidir acerca de si participar o no, y 4) la capacidad de tomar una decisión y decirlo claramente¹⁸. Los estudios futuros deben basarse en el trabajo previo y mostrar un cuadro más claro de las capacidades de los niños para comprender los protocolos de investigación a diferentes edades del desarrollo y cronológicas. Sin embargo, la investigación debe resolver también las capacidades de los niños en otros aspectos de la capacidad (es decir, apreciación, razonamiento y elección). Esta información no dictará los requerimientos de aceptación, aunque este conocimiento es necesario para informar a la comunidad de investigación pediátrica.

Aunque hay mucho para aprender estudiando los documentos de permiso y de aceptación, debemos ilustrar las propias conversaciones. Aunque los formularios son una parte importante del permiso y del proceso de aceptación, son simplemente un aspecto. El trabajo futuro debe centrarse en cómo presentar mejor la información a los niños de forma que sean capaces de elegir cuánta información precisarán y que los investigadores puedan aprender cómo formar mejor a sus posibles sujetos de investigación jóvenes. La investigación debería valorar también las situaciones y los momentos óptimos para ofrecer la información. ¿Dónde llevaremos a cabo estas discusiones? ¿Quién deberá estar presente (padres, investigadores, psicólogos infantiles, especialista en la vida del niño, etc.)? ¿Con qué antelación hay que hablar a los niños de los procedimientos del estudio (por ejemplo, hay que esperar hasta el último minuto para decirle a un niño pequeño que se le va a obtener una muestra de sangre)?

Finalmente, los investigadores y los CEI deberían decidir claramente antes del reclutamiento en el estudio si es necesaria la aceptación por parte de los niños para un protocolo concreto y hasta qué punto la objeción de un niño a participar se respetará. No es apropiado solicitar la opinión de un niño cuando sus puntos de vista no se tendrán en cuenta¹¹, por lo que los investigadores no deberían confundir a los posibles sujetos de la investigación preguntándoles sus opiniones cuando su no aceptación no se tendrá en cuenta. Integridad, honestidad y claridad son fundamentales en las relaciones entre médico y paciente y entre investigador y sujeto independientemente de la edad.

DECLARACIÓN DE INTERESES Y AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue financiado por una beca de The Greenwall Foundation Faculty Scholars Program in Bioethics.

ALEXANDER A. KON, MD
Department of Pediatrics; Program in Bioethics. University of California, Davis. Estados Unidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kimberly MB, Hoehn KS, Feudtner C, Nelson RM, Schreiner M. Variation in standards of research compensation and child assent practices: a comparison of 69 institutional review boards – approved informed permission and assent forms for three multicenter pediatric clinical trials. *Pediatrics*. 2006;117:1708-13.
2. National Institutes of Health. The Belmont Report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research [consultado 7/3/2006]. Disponible en: <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>
3. Wendler D, Shah S. Should children decide whether they are enrolled in nonbeneficial research? *Am J Bioeth*. 2003;3(4):1-7.
4. Nelson RM, Reynolds WW. We should reject passive resignation in favor of requiring the assent of younger children for participation in nonbeneficial research. *Am J Bioeth*. 2003;3(4):11-3.
5. Research involving children: report and recommendations of the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. *Fed Regist*. 1978;43(9):2084-114.
6. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics*. 1995;95:286-94.
7. Whittle A, Shah S, Wilfond B, Gensler G, Wendler D. Institutional review board practices regarding assent in pediatric research. *Pediatrics*. 2004;113:1747-52.
8. Code of Federal Regulations: Title 45 (Public Welfare). Department of Health and Human Services. Part 46: protection of human subjects (45 CFR 46) [consultado 7/3/2006]. Disponible en: www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.htm
9. Weise KL, Smith ML, Maschke KJ, Copeland HL. National practices regarding payment to research subjects for participating in pediatric research. *Pediatrics*. 2002;110:577-82.
10. Wendler D, Rackoff JE, Emanuel EJ, Grady C. The ethics of paying for children's participation in research. *J Pediatr*. 2002;141:166-71.
11. American Academy of Pediatrics, Committee on Bioethics. Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. *Pediatrics*. 1995;95:314-7.
12. Understanding and agreeing to children's participation in clinical research. En: Field MJ, Berman RE, editores. *Ethical conduct of clinical research involving children*. Washington, DC: National Academies Press; 2004. p. 146-210.
13. Rossi WC, Reynolds W, Nelson RM. Child assent and parental permission in pediatric research. *Theor Med Bioeth*. 2003;24:131-48.
14. Lo B. Resolving ethical dilemmas: a guide for clinicians. 2.^a ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
15. Bluebond-Langner M, DeCicco A, Belasco J. Involving children with life-shortening illnesses in decisions about participation in clinical research: a proposal for shuttle diplomacy and negotiation. En: Kodish E, editor. *Ethics and research with children: a case-based approach*. New York, NY: Oxford University Press; 2005. p. 323-43.
16. Geller G, Tambor ES, Bernhardt BA, Fraser G, Wissow LS. Informed consent for enrolling minors in genetic susceptibility research: a qualitative study of at-risk children's and parents' views about children's role in decision-making. *J Adolesc Health*. 2003;32:260-71.
17. Miller VA, Drotar D, Kodish E. Children's competence for assent and consent: a review of empirical findings. *Ethics Behav*. 2004;14:255-95.
18. Grisso T, Appelbaum PS. Assessing competence to consent to treatment: a guide for physicians and other health professionals. New York, NY: Oxford University Press; 1998.