

# CÓMO LEER Y GENERAR PUBLICACIONES CIENTÍFICAS. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

## ETHICAL ASPECT IN CLINICAL RESEARCH IN CHILDREN AND ADOLESCENT

Dra. Alejandra Jara G. <sup>1</sup> y Dra. María Angélica Palomino M. <sup>2</sup>

1.- Pediatra Endocrinólogo. Magister en Bioética ©. Profesora Asociada. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

2.- Pediatra Broncopulmonar Clínica Las Condes y Hospital Roberto del Río. Profesora Titular. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

### ABSTRACT

Clinical research obtains new knowledge for well-being of people and is ethically is justified for the common good. The objective of this article is to describe some of aspects of an ethical research, that must be valuable, valid, independently evaluated and must consider risks and benefits of participants. The respect of participants is an informed consent, autonomous, beneficiary, protective and with equitable access to the study, considering children and adolescents biologically and socially vulnerable.

**Key words:** research, ethic, pediatric.

### RESUMEN

La investigación clínica obtiene nuevos conocimientos necesarios para el bienestar de las personas y éticamente se justifica por el bien común. El objetivo de este artículo es describir algunos aspectos de una investigación ética, la que debe ser valiosa, válida, evaluada independientemente, considerando riesgos y beneficios de las personas participantes. El respeto por los participantes es un consentimiento informado, autónomo, beneficiario, protector y con acceso equitativo al estudio, considerando que los niños/as y adolescentes son vulnerables biológica y socialmente.

**Palabras clave:** investigación, ética, pediatría.

### INTRODUCCIÓN

La investigación biomédica tiene como expectativas encontrar nuevo conocimiento para beneficiar a las personas. Éticamente, la investigación en seres humanos se justifica con el argumento del bien común o progreso, para mejorar la salud y el bienestar y/o aumentar la comprensión de la biología humana. Los participantes de una investigación son sólo un medio para lograr este nuevo conocimiento y corren el riesgo de ser perjudicados en aras del bien de otros. <sup>(1)</sup>

La investigación se realiza con grupos de personas que han sido elegidas para participar, luego de la aprobación de un comité de ética.

El principio de **respeto** por las personas radica en el derecho del paciente o del voluntario sano a decidir libre e informadamente su participación en un estudio y se traduce en el consentimiento informado (CI) y el respeto por la autonomía. El principio de **beneficencia** se traduce en los esfuerzos por promover el bien del otro y la primera responsabilidad es la de cuidar el bienestar del sujeto de investigación. Este principio vela por lograr el máximo de beneficio con el mínimo de riesgo y sobre todo no dañar. El principio de **justicia** se traduce por un acceso equitativo de los participantes tanto a riesgos como a beneficios. Se incluye en este principio que

los beneficios derivados de la investigación deben ser aprovechados en primer lugar, por los sujetos que participaron en la investigación. <sup>(1)</sup>

Emmanuel describió los principios que debía cumplir la investigación. <sup>(2)</sup> En su ensayo titulado *¿Qué hace que la investigación clínica sea ética?*, describe los siete requisitos éticos necesarios para cumplir con esta premisa. (Tabla 1) La investigación debe tener valor social y científico evaluada independientemente, y debe considerar riesgos y beneficios de las personas participantes. El respeto por los participantes es un consentimiento informado, autónomo, beneficiario, protector y con acceso equitativo al estudio. Es responsabilidad de la sociedad no hacer mal uso de otros seres humanos; estos deben ser tratados éticamente, con selección equitativa, ofreciendo la oportunidad a todos los grupos de participar en la investigación a menos que existan buenas razones científicas o de riesgo que no permitan su elegibilidad. Los sujetos elegidos deben estar en condiciones de beneficiarse en caso de que la investigación proporcione un resultado positivo, asegurando a los individuos que la investigación propuesta sea compatible con sus valores, intereses y preferencias. <sup>(2)</sup>

**Sujetos vulnerables.** Vulnerabilidad es un concepto con múltiples significados, aplicables a diversos ámbitos: desde la posibilidad de ser herido hasta la intromisión en un sistema informático. La vulnerabilidad humana incluye una vulnerabilidad social-política, que deriva de la pertenencia a un grupo, género, localidad, medio, condición socio-econó-

### Correspondencia:

Dra. Alejandra Jara G.  
ajara@med.uchile.cl

Tabla 1. Principios de una investigación ética.

<b>1. Valor social o científico</b>	Se justifica para aportar con conocimiento y mejoras a la salud o bienestar de la población, sin duplicar ni exponer a riesgos o daños potenciales.
<b>2. Validez Científica</b>	El estudio debe generar conocimiento válido, aplicando la rigurosidad del método científico, para que produzca beneficio y se justifique el riesgo a las personas.
<b>3. Razón riesgo/beneficio favorable</b>	Los riesgos potenciales de los sujetos individuales se minimizan y los beneficios potenciales de los sujetos individuales y de la sociedad se maximizan.
<b>4. Evaluación independiente</b>	Evaluación del diseño del ensayo, la población sujeto propuesta y la razón riesgo/beneficio por individuos calificados y ajenos a la investigación, perteneciente a los Comité de Ética, que aprueben, emiendan o cancelen la investigación.
<b>5. Consentimiento informado</b>	Informar a los sujetos potenciales acerca del propósito de la investigación, sus riesgos y beneficios potenciales y las alternativas, de forma que las personas comprendan esta información y puedan tomar decisiones en forma voluntaria acerca de su participación en la investigación. Asegura que los individuos que participan en una investigación estén concientes de las condiciones que les permitan tomar una decisión autónoma.
<b>6. Resguardo del respeto al individuo</b>	El respeto a los sujetos debe ser demostrado mediante la posibilidad de permitirles cambiar de opinión y retirarse de la investigación sin sanción, la protección de su privacidad a través de la confidencialidad, la provisión de información acerca de riesgos o beneficios descubiertos en el curso de la investigación, la provisión de información acerca de los resultados de la investigación clínica y la vigilancia continua de su bienestar.
<b>7. Selección equitativa de los sujetos</b>	Selección de participantes cuidadosa que no seleccione a personas o poblaciones estigmatizadas o vulnerables para las investigaciones riesgosas, mientras que a los más favorecidos se les ofrezca participar en investigaciones de potencial más beneficioso

Adaptado de Ezequiel Emmanuel <sup>(2)</sup>

mica, cultura o ambiente y una vulnerabilidad antropológica, entendida como una condición de fragilidad propia e intrínseca al ser humano, por su ser biológico y psíquico <sup>(3)</sup>. En Chile, en el campo de lo social la vulnerabilidad surge unida a pobreza, fragilidad, abuso, desprotección, privación, falta de oportunidades, en riesgo, inequidad y/o explotación. Mideplan (Ministerio de Desarrollo Social) el año 2004 publica que la vulnerabilidad surge en el contexto de visualizar el fenómeno de la pobreza desde la perspectiva de las condiciones de ingreso económico, agregando también las dimensiones psicosociales, educacionales, laborales, y familiares que se expresan en desigualdad de oportunidades <sup>(4)</sup>. La JUNAEB (Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas) al año siguiente, la caracteriza como una condición dinámica que resulta de la interacción de una multiplicidad de factores de riesgo y de protección, que ocurren en el ciclo vital de un sujeto y que se manifiestan en conductas o hechos de mayor o menor riesgo social, económico, psicológico, cultural, ambiental y/o biológico, produciendo una desventaja comparativa entre sujetos, familias y/o comunidades <sup>(5)</sup>. Ser vulnerable implica fragilidad, una situación de amenaza o posibilidad de sufrir daño y tener la posibilidad de ser herido física o emocionalmente. Los seres humanos pueden volverse profunda, variable y selectivamente vulnerables en circunstancias específicas cuando sufren algún tipo de privación que los predispone a formas

de daño adicionales. Kottow propone llamarlo susceptibilidad al daño en la vulnerabilidad que todos compartimos. <sup>(6)</sup> Vulnerabilidad y susceptibilidad, son condiciones diferentes: la vulnerabilidad puede reducirse con medidas de protección para todos los miembros de la sociedad bajo un principio de justicia y la susceptibilidad es un estado determinado de necesidad que puede reducirse o neutralizarse con medidas específicas y activas a la necesidad en cuestión. La vulnerabilidad tiene que ver, pues, con la posibilidad de sufrir, con la enfermedad, con el dolor, con la fragilidad, con la limitación, con la finitud y con la muerte. <sup>(6)</sup>

**Sujetos de investigación clínica pediátrica.** Para que la investigación clínica pediátrica sirva, supone que los participantes de una determinada investigación, sean elegidos de entre individuos para quienes la investigación esté dirigida. Este grupo de sujetos comprende desde la edad antenatal, embrionaria y fetal, hasta el término de la adolescencia a los 18 años. Existen diferencias no sólo con los adultos, sino también dentro del mismo grupo pediátrico. Se consideran individuos vulnerables y por ende susceptibles de sufrir daño de cualquier índole. Ambas situaciones pueden estar condicionadas por dos fenómenos estrechamente relacionados que hacen de este grupo de personas tan diferente de otras. Se trata de los fenómenos de crecimiento y desarrollo en lo físico, psicológico y también moral. El crecimiento y desarrollo físico de un individuo es un fenómeno continuo que se inicia en el momento de la concepción y culmina con el término de la pubertad, alcanzando la madurez física y reproductiva. Ambos procesos son fenómenos simultáneos e interdependientes, que tienen características comunes a todos los individuos de la misma especie lo que los hace predecibles, pero presentan amplias diferencias entre ellos dadas por el carácter individual del patrón de crecimiento. Este patrón típico surge de la interacción de factores genéticos y ambientales, que establecen, por una parte, el potencial del crecimiento y por otra, la magnitud en que este potencial se expresa. La información genética establece en forma muy precisa la secuencia y los tiempos en que estos procesos deben ocurrir; si alguna noxa actúa impidiendo que un evento ocurra en los plazos establecidos, puede producir una alteración definitiva del crecimiento o desarrollo. Un ejemplo de ello es el hipotiroidismo, que si se inicia en la vida intrauterina y se prolonga durante los dos primeros años de vida postnatal, deja daño neurológico permanente, pero si esta misma noxa ocurre en otro momento del desarrollo, no produce la misma alteración. El patrimonio hereditario le procura a cada individuo un patrón de crecimiento y desarrollo específico, el cual puede ser modificado por factores ambientales. <sup>(7)</sup>

Erickson centró su teoría del desarrollo psicosocial en la adquisición de la identidad. Esta identidad del individuo se forma a través del paso por momentos claves de interacción social, que él llamó crisis del desarrollo. Cada una de estas crisis presenta una tarea -conflicto entre necesidades y demandas sociales- que la persona debe resolver y que determina una competencia. Cada una de las etapas vitales da pie al desarrollo de una serie de competencias. Si en cada una de las nuevas etapas de la vida la persona ha logrado la competencia correspondiente a ese momento vital, ese individuo experimentará una sensación de dominio que

Erikson conceptualiza como fuerza del ego. Haber adquirido la competencia ayuda a resolver las metas que se presentarán durante la siguiente etapa vital y permitirá el desarrollo individual. Cuando la persona logra resolver cada uno de los conflictos, crece psicológicamente. En la resolución de estos conflictos la persona halla un gran potencial para el crecimiento, pero también puede fracasar si no se logra superar el conflicto propio de esa etapa vital.<sup>(8)</sup>

**Consentimiento informado y asentimiento.** La competencia para consentir denota un estatus legal, que representa una elección informada, libre y autodeterminada basada en la comprensión y racionalidad, y es específica de la tarea y el contexto. La práctica tradicional es que los médicos determinen la competencia de los pacientes y se aborda generalmente como capacidad para la toma de decisiones. La confiabilidad de las evaluaciones de competencia no estructuradas ha sido deficiente porque los médicos pueden no saber qué estándar aplicar, y uno de ellos, la edad legal, puede ser demasiado influenciada. Los médicos tienden a juzgar a un niño como competente si la decisión de este se ajusta a sus propias ideas sobre el interés superior del niño. Los estándares legales generalmente aceptados para la competencia mejoran el juicio médico, aumenta el acuerdo entre evaluadores e incorporan 4 capacidades: comunicar una elección, comprender la información relevante, apreciar las consecuencias médicas de la situación y razonar sobre las opciones de tratamiento. Irma Hein, psiquiatra holandesa, en el 2014 publicó los resultados de la aplicación de la herramienta de evaluación de competencias MacArthur para la investigación clínica (MacCAT-CR), la que es considerada como el mejor instrumento de evaluación de competencias para adultos y que fue modificada para que fuese aplicable a los niños<sup>(9)</sup>. Los límites de edad establecidos por la ley internacional para considerar a un niño legalmente competente para dar su consentimiento informado en la investigación clínica varían ampliamente; los límites de edad más bajos son de 7 a 18 años. El límite de edad superior por encima de la cual los adolescentes se consideran adultos en la toma de decisiones médicas varía de 15 a 18 años. Un objetivo final de la investigación de Hein, fue proporcionar evidencia empírica sobre los límites de edad para presumir competencia para dar consentimiento de parte de los niños. Los resultados indican una fuerte correlación de la competencia con la edad. En niños menores de 9,6 años, la competencia es poco probable; en niños mayores de 11,2 años, la competencia es probable. En niños de 9,6 a 11,2 años, el consentimiento puede estar justificado cuando la competencia puede demostrarse en forma individual.<sup>(9)</sup>

El **asentimiento** lo podemos definir como “el acuerdo afirmativo de un niño para participar en la investigación”, definición que no considera la complejidad del proceso de asentimiento, como son los umbrales de edad arbitrarios que se utilizan a menudo como medidas indirectas de la capacidad de los niños para asentir, y a pesar que la edad protege a los niños de su propia falta de experiencia, tiene el potencial de ignorar las características cognitivas y psicosociales del niño. La evaluación del desarrollo general del niño generalmente se puede lograr mediante una discusión solo con el niño o junto con un padre o tutor legal para medir

la madurez y capacidad cognitiva. Se debe tener en cuenta el estado de salud actual del niño y cualquier experiencia previa en la toma de decisiones. En los casos en que la capacidad esté en duda, puede ser apropiado involucrar a un especialista en comportamiento infantil. Aún con estos antecedentes, es difícil plantear una definición precisa de asentimiento y que haya sido corroborada por una investigación. En el año 2017, Tait nos presenta un consenso a propósito de una definición más clara y completa de asentimiento que se logra establecer mediante la técnica de Murphy con un panel de expertos (10). Dado que sería imposible establecer definiciones individuales para todas las edades y niveles de desarrollo, para los propósitos del estudio se le pidió a los panelistas que consideraran a los niños mayores y menores de 11 años, ya que este límite “evolutivo” se corresponde con el paso del pensamiento concreto al operacional. La propuesta de Tait y el panel de expertos es que “El asentimiento es un proceso interactivo entre un investigador y un niño participante que implica la revelación de información cognitiva y emocionalmente apropiada con respecto, como mínimo, de por qué se le pide al niño que participe, una descripción de los procedimientos y cómo el niño podría experimentarlos, y un entendimiento de que la participación en el estudio es voluntaria. Los niños deben comprender que pueden rechazar la participación o retirarse del estudio en cualquier momento. El asentimiento requiere que el niño afirme explícitamente su acuerdo para participar de una manera que refleje su comprensión apropiada para su edad y que esté libre de influencia o coerción indebida. En ausencia de un acuerdo explícito, el mero hecho de que el niño no se oponga no puede interpretarse como asentimiento”.<sup>(10)</sup>

**Acceso a la ficha clínica con fines de investigación biomédica en Chile.** La ficha clínica es un documento que ha aportado al conocimiento o descripción de enfermedades, sin embargo el acceso a ella hoy tiene limitaciones que podrían restringir la publicación de estudios clínico-epidemiológicos y de casos clínicos indispensables para el conocimiento.<sup>(11)</sup> Los resguardos legales hoy en día protegen la privacidad y la confidencialidad de los datos personales y sensibles. El papel de los Comités de Ética de Investigación y de los Comités Editoriales es de la mayor importancia para mantener el debido respeto y observancia de las regulaciones éticas en la aprobación de proyectos de investigación y en las publicaciones de las investigaciones biomédicas.<sup>(12)</sup> El artículo 13 de la Ley 20.548 sobre derechos y deberes de los pacientes en su atención en salud, establece que aquellos no involucrados en atención de la salud del paciente no podrían acceder a la ficha clínica. Las excepciones son el titular de la ficha, su representante legal o sus herederos tras el fallecimiento del paciente, un tercero autorizado ante notario por el titular, los tribunales de justicia y los fiscales del Ministerio Público y abogados, previa autorización del juez.<sup>(13)</sup> La ley original no incluyó el acceso a la ficha para la investigación biomédica, clínica o epidemiológica; para ello era necesario obtener autorización notarial de parte del paciente, lo que significó un gran obstáculo para el avance del conocimiento en nuestro país.<sup>(12)</sup> El Ministerio de Salud de Chile MINSAL el año 2013 autorizó el uso de fichas clínicas con fines de investigación, siempre y cuando existiese consentimiento de

participación en una investigación científica, sin que este consentimiento necesite hoy ser ante notario. En estudios prospectivos solo será necesario el consentimiento informado del voluntario y la autorización del director de la institución o su representante. En estudios retrospectivos, si la información será utilizada en forma personalizada, es necesario obtener el consentimiento informado; si los datos serán obtenidos de una base de datos anónima con identificadores encriptados, el Comité de Ética puede autorizar la dispensa de este consentimiento, solo si se mantiene la confidencialidad de la declaración, se garantiza el anonimato del paciente ocultando los datos identificadores, y hay compromiso y responsabilidad del investigador, hay valor y validez científica de la investigación propuesta y se justifica social y científicamente. La creación de registros anonimizados permite realizar una investigación biomédica válida y útil respetando los principios éticos y la legalidad vigente. No exime someter la investigación a la aprobación del respectivo Comité de Ética.<sup>(12)</sup>

Los requisitos éticos para las publicaciones científicas tienen tres filtros: autores y autoridades que den su aprobación inicial, el Comité de Ética de Investigación y el Comité Editorial de las revistas biomédicas. En nuestro medio la recomendación general de la Asociación Chilena de Editores de Revistas Biomédicas (AChERB) es que en las publicaciones de estudios en seres humanos, se debe identificar a la institución o el Comité de Ética que aprobó el protocolo que originó la respectiva publicación.<sup>(12)</sup>

## CONCLUSIONES

El objetivo fundamental de la investigación clínica es evitar la incertidumbre de la intuición de los profesionales de la salud y ofrecer certezas en cuanto a diagnósticos, procedimientos, tratamientos y pronósticos. La investigación con seres humanos es compleja y se mueve entre el progreso de la ciencia y la protección a los individuos que participan en ella. El fin último de una investigación biomédica debe ser el mismo que el fin de la medicina: ayudar a aliviar el sufrimiento de los enfermos. Los límites deben estar dados por el respeto a la dignidad de las personas y la regulación ética permite disminuir el riesgo de afectarla. La responsabilidad de los investigadores y de las instituciones participantes es la base para proteger efectivamente a los pacientes. La investigación no es diferente en la edad pediátrica: el planteamiento de la interrogante debe ser validada con una investigación clínica con valor, validez metodológica, considerando los riesgos y beneficios, aceptando una evaluación independiente y respetando a los sujetos que participan en ella. La vulnerabilidad propia de los niños, niñas y adolescentes no será un impedimento para la investigación pediátrica de calidad y según la evaluación de sus capacidades y competencias cognitivas y psicológicas podemos considerar los procesos de consentimiento y asentimiento de parte de los participantes. Sin investigadores éticos no hay investigación ética.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## REFERENCIAS

- Gaudlitz H M. Reflexiones sobre los principios éticos en investigación biomédica en seres humanos. *Rev. chil. enferm. respir.* 2008;24(2):138-142.
- Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What Makes Clinical Research Ethical? *JAMA.* 2000;283(20):2701-2711
- Feito L. Vulnerabilidad. *Anales Sis San Navarra [Internet]* 2007 [citado 2020 Nov 30];30(Suppl 3):07-22
- Gobierno de Chile. Mideplan. Serie Chile solidario. Sistema de protección social 2004. Consultado 6 de diciembre 2020. Disponible en: <http://www.desarrollo-socialyfamilia.gob.cl/btca/txtcompleto/DIGITALIZADOS/Folletos%20Mide/m-64-2004.pdf>
- Cornejo A, Céspedes P, Escobar D, Núñez R, Reyes G, Rojas K. SINA E Sistema nacional para la asignación con equidad para las becas JUNAE B. Una nueva visión en la construcción de igualdad de oportunidades en la infancia. Santiago: Gobierno de Chile, Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas 2005. Consultado 6 diciembre 2020. Disponible en [https://www.junaeb.cl/wp-content/uploads/2013/02/libro\\_junaeb.pdf](https://www.junaeb.cl/wp-content/uploads/2013/02/libro_junaeb.pdf).
- Kottow, M.H, The Vulnerable and the Susceptible. *Bioethics*, 2003; 17:460-471
- Cattani Ortega, A. Características del crecimiento y desarrollo físico. *ARS MEDICA Revista De Ciencias Médicas*, 2017; 20(3),174-178. <https://doi.org/10.11565/arsmed.v20i3.580>
- Mansilla ME. Etapas del desarrollo humano. *Revista de Investigación en Psicología* 2014;3(2):105-116.
- Hein IM, De Vries MC, Troost PW, Meynen G, Van Goudoever JB, Lindauer RJ. Informed consent instead of assent is appropriate in children from the age of twelve: Policy implications of new findings on children's competence to consent to clinical research. *BMC Med Ethics.* 2015 Nov 9;16(1):76. doi: 10.1186/s12910-015-0067-z. PMID: 26553304; PMCID: PMC4640170.
- Tait AR, Geisser ME. Development of a consensus operational definition of child assent for research. *BMC Med Ethics.* 2017 Jun 9;18(1):41. doi: 10.1186/s12910-017-0199-4. PMID: 28599638; PMCID: PMC5466722.
- O'Ryan M. Investigación biomédica en Chile a la luz de la nueva legislación. *Rev Chil Infectol* 2013; 1: 7-9
- Oyarzún G M. Acceso a la ficha clínica con fines de investigación biomédica. *Rev. chil. enferm. respir. [Internet]*. 2015; 31( 4 ): 212-216.
- Ley 20.120-22-sep-2006 "Sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma y prohíbe la clonación humana". Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública. Gobierno de Chile. Biblioteca del congreso Nacional. Consultado 6 diciembre 2020. <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=253478>