



La comprensión de los documentos de asentimiento en investigación con menores: una revisión sistemática

F. Calvo Rigual, J. Fons-Martínez, J. Díez-Domingo, C. Ferrer Albero
Servicio de Pediatría Hospital Lluís Alcanyís. Valencia. Fundació per al Foment de la Investigació Sanitària i Biomèdica de la Comunitat Valenciana (Fisabio). Facultat de Enfermeria. Universidad Católica Valencia San Vicente Mártir. Valencia.

OBJETIVO

La investigación con menores exige de estos un asentimiento para participar. El proyecto europeo i-CONSENT (H2020) estudia, mediante una revisión sistemática, su grado de comprensión de la información aportada por dichos documentos de asentimiento.

MATERIAL Y MÉTODO

Búsqueda sistemática con PubMed de artículos experimentales, observacionales y teóricos que incluyeran aspectos de comprensión del asentimiento en investigación con menores publicados los últimos diez años. Revisión de artículos resultantes de la búsqueda por parte de dos revisores (por título y resumen). De los artículos seleccionados se hizo un resumen y una lectura crítica, con asignación de calidad del artículo, utilizando el programa informático FLC 2.0 de OSTEBA.

RESULTADOS

La comprensión del menor fue estudiada en 18 publicaciones. Sus datos se resumen en la tabla 1.

Once de ellas se hicieron con menores sanos, y 7, en estudios de diferentes fases en niños con cáncer u otras enfermedades. Seis de las publicaciones eran ensayos clínicos, con diferentes intervenciones (refuerzo comunicativo, empleo de métodos multimedia, o comics). El lapso entre la firma del asentimiento y el estudio de comprensión fue muy diferente entre estudios (desde inmediato a la presentación del modelo de asentimiento hasta dos años más tarde). Los cuestionarios usados no estaban validados. El número de preguntas para valorar la comprensión oscilaba entre 1 y 69, con opciones de respuesta muy diferentes (sí/no, abiertas/cerradas, con escala visual analógica, con método Likert).

TABLA 1. Estudios sobre la comprensión del asentimiento, según la calidad de la evidencia.

Autor, año	Calidad	Tipo estudio	Nº sujetos	
Friedman 2016	Alta	Estudio experimental	39	
Lee 2013	Alta	Estudio observacional	123	
O'Lonergan 2011	Alta	Estudio experimental	170	
Unguru 2010	Alta	Estudio observacional	37	
Vitiello 2007	Alta	Estudio observacional	295	
Blake 2015	Media	Estudio experimental	120	
Coors 2016	Media	Estudio experimental	195	
Miller 2013	Media	Estudio observacional	20	
Miller 2014	Media	Estudio observacional	61	
Murphy 2007	Media	Estudio experimental	187	Búsqueda secundaria
Lally 2014	Media	Estudio experimental	120	Búsqueda secundaria
Poston 2016	Media	Estudio observacional	4	
Grootens 2015	Media	Estudio observacional	101	Búsqueda secundaria
Blake 2011	Baja	Observational studies/ clinical research	33	
Chappuy 2008	Baja	Observational studies/ clinical research	29	
Fisher 2016	Baja	Observational studies/ clinical research	60	
John 2008	Baja	Observational studies/ clinical research	73	
Ott 2013	Baja	Observational studies/ clinical research	33	Búsqueda secundaria

La mayoría de los estudios no informaba del año de la realización de las pruebas de comprensión.

Solo cuatro de los artículos incluyen una valoración del Coeficiente de Inteligencia de los niños o adolescentes estudiados, y en otro, un test de literalidad y capacidad numérica⁽¹⁾.

Cinco de las publicaciones fueron consideradas de calidad alta, 8 de calidad mediana, y 5 de calidad baja.

Los estudios de calidad **alta** mostraron los siguientes resultados:

Friedman⁽²⁾ estudió si el apoyo de dos o siete preguntas durante el proceso de asentimiento *on line* en adolescentes sanos, gays o bisexuales, para un estudio sobre conducta *on line*,

mejora la comprensión de la información de dicho asentimiento. Dos preguntas durante el proceso, referentes a voluntariedad y riesgos de la investigación, eran repetidas al final del proceso de asentimiento. La probabilidad de contestación correcta tenía un OR que oscilaba entre 3 y 10 en los grupos que las habían encontrado durante la fase de asentimiento, en relación al grupo que solo había leído el documento de asentimiento. Su conclusión era que un refuerzo mediante preguntas intercaladas en el proceso de asentimiento mejoraba su comprensión en aspectos concretos.

Lee⁽³⁾ evaluó la comprensión de un documento modificado en formato texto con imágenes de apoyo para un ensayo clínico de vacuna de Hepatitis B. La respuesta a un cuestionario de 6 preguntas con respuesta dicotómica (sí/no) mostró que el 56% de 123 jóvenes entre 12 y 17 años respondían todas las preguntas correctamente. Las cuestiones mejor comprendidas eran las referentes a aleatorización y posibilidad de retirada del estudio. La cuestión peor comprendida era la referente al cegamiento en la elección de la vacuna.

O'Lonergan⁽⁴⁾ estudió la diferencia de comprensión entre un modelo de Consentimiento Informado (CI) clásico (texto) o uno multimedia para unos hipotéticos estudios de pruebas de imagen. Un cuestionario de 8 preguntas tras el proceso de CI mostró una mejor comprensión entre los que habían utilizado el modelo multimedia ($p < 0,009$), especialmente en relación a los apartados de procedimientos del estudio y riesgos. El estudio se hizo de manera paralela a los padres, y tanto estos como los menores tenían una mejor impresión subjetiva de comprensión de la que mostró el cuestionario.

Si en los anteriores estudios eran modelos hipotéticos en población sana, Unguru⁽⁵⁾ estudió a niños con cáncer mediante un cuestionario de 69 preguntas y con ayuda de un entrevistador. Analizó el grado de comprensión sobre el ensayo clínico en el que estaban participando, y cuyo CI fue firmado más de 4 meses antes. En el aspecto de comprensión, el 70% de los menores referían que la información que se aportó en su momento era difícil o muy difícil de comprender, especialmente por el lenguaje utilizado.

Otro estudio con pacientes enfermos fue el realizado por Vitiello⁽⁶⁾ en un ensayo clínico en adolescentes con depresión. El cuestionario de comprensión del ensayo clínico realizado a las 6 semanas de la randomización encontró un alto nivel de comprensión. Solo la pregunta referente a lo que es un ensayo clínico mostró una mayor tasa de respuestas incorrectas.

Ya en estudios de calidad **media**, dos estudios de Miller y el de Poston utilizaron también pacientes oncológicos. Miller ha publicado dos estudios^(7,8). En el de 2013 utilizó una entrevista administrada verbalmente tras 6 días del proceso de CI para un ensayo clínico de fase I, con un cuestionario que trataba aspectos de comprensión y de toma de decisiones. En conjunto encontraron los investigadores una buena comprensión sobre voluntariedad y riesgos, aunque un apreciable porcentaje (30%) esperaba beneficios directos. En su artículo de 2014, también con entrevistas, encontraron una buena comprensión, con un valor de dificultad de comprensión de 1,94 (en una escala entre 1, muy fácil comprensión, y 10, muy difícil comprensión), comprensión que se cree facilitada con una buena comunicación con los investigadores.

Poston⁽⁹⁾ halló, con un cuestionario con resultados cuantitativos, una comprensión de 64 sobre 100 puntos posibles. El escaso número de participantes, cuatro, impide más conclusiones.

Blake⁽¹⁰⁾ desarrolló un ensayo clínico para ver si la comprensión de un CI multimedia era mejor que un modelo tradicional, para una hipotética vacuna VIH. No encontró diferencias de comprensión entre los distintos modelos de CI.

Un estudio parecido es el de Murphy⁽¹¹⁾, que comparaba la comprensión de un modelo de CI simplificado con imágenes frente a uno estándar para un hipotético estudio de vacuna VIH en adolescentes realizado en tres centros. El cuestionario de 19 preguntas fue pasado inmediatamente tras la lectura de viva voz del CI. A diferencia del estudio anterior, en este los adolescentes con el modelo estándar respondían correctamente a menos preguntas que los del modelo simplificado (mediana de 14 y 16 respuestas correctas sobre 19; $p = 0,005$). Las variables asociadas a mejor comprensión eran el coeficiente de inteligencia, el tipo de CI leído, y la procedencia del adolescente.

Del mismo grupo (ATN, *Adolescent Trial Network for HIV/AIDS Interventions*), es el artículo de Lally⁽¹⁾ que demuestra una mejor comprensión en aspectos concretos del CI (randomización y efectos adversos) cuando se completaba la información de un CI para un hipotético ensayo con una vacuna VIH con un folleto explicativo de estos temas con mensajes dobles (presentación de un concepto erróneo refutado con información factual).

Un comic puede ser también un vehículo de información para conseguir una aceptable comprensión de los aspectos básicos de una investigación, tal como muestra Grootens-Wieger⁽¹²⁾, en que un comic realizado por profesionales sobre un hipotético ensayo clínico hallaba, en niños sanos de 10 a 14 años, una comprensión mayor del 65% en los ocho apartados considerados imprescindibles en un consentimiento/asentimiento a menores (voluntariedad, posibilidad de fármaco inefectivo, retirada, randomización, placebo, efectos secundarios, anonimato, incerteza de beneficio).

Finalmente, y dentro de los estudios de calidad **media**, el artículo de Coors⁽¹³⁾ estudió la comprensión de un modelo específico de CI, el de un biobanco en una muestra de adolescentes con trastorno de uso de sustancias. En este caso, un modelo de CI mejorado tras un proceso de discusión, y centrado en los riesgos actuales mejoró la comprensión general mediante un cuestionario de 6 preguntas.

Los cinco estudios de calidad **baja** tienen algunos aspectos interesantes. Así, Blake⁽¹⁴⁾ proponía más hincapié en los conceptos de “randomización”, “placebo”, diferenciación entre práctica clínica e investigación, tras entrevistar a 33 adolescentes sanos. Chappuy⁽¹⁵⁾, en niños con cáncer o VIH, y también con entrevistas guiadas encontraba peor comprensión en aspectos de procedimientos, posibilidad de tratamientos alternativos, duración de la participación, derecho de retirada, y voluntariedad. Fisher⁽¹⁶⁾, en adolescentes de minorías de orientación sexual, y ante una hipotética vacuna de VIH, encontraba una aceptable comprensión tras la visión de un video informativo sobre riesgos, beneficios, y adherencia, y proponía, en una situación similar, la posibilidad de un autoconsentimiento informado.

En un estudio con niños sanos que habían participado en un estudio de una vacuna, realizado por John en 2008⁽¹⁷⁾, se concluía que la mayoría de niños entre 6-8 años no tenían la habilidad para comprender los factores que rodean un estudio de investigación, con marcadas diferencias individuales. La mitad de los 73 menores que participaron no sabían porqué se les hacía una extracción de sangre. Incluso después de explicárselo y realizarles la extracción, un 33% seguían sin saber la respuesta. No sucedió lo mismo con la posibilidad de retirarse del estudio, que fue comprendido por la mayoría desde un principio.

Finalmente, Ott⁽¹⁸⁾, del grupo de ATN, mediante entrevistas analizadas con un método basado en la teoría fundamentada (*grounded theory*) describía mejoría de la comprensión gracias a las propias entrevistas, aunque con comprensión incompleta de aspectos referidos a la randomización y de la necesidad del placebo.

La revisión de la bibliografía secundaria se centra en la revisión sistemática y el metaanálisis que realiza Thanh Tam en 2015⁽¹⁹⁾, con búsqueda bibliográfica hasta 2013, tanto de comprensión de CI en adultos como en niños. Los tres artículos de investigación que encuentran y en los que participan menores^(5,7,15) también están referenciados en este estudio.

En resumen, se encuentran resultados contradictorios en cuanto a comprensión al usar las nuevas tecnologías y modelos mejorados. Los refuerzos comunicativos parecen mejorar la comprensión.

Los aspectos de mejor o peor comprensión variaban entre estudios. Aspectos con peor comprensión hacían referencia a la naturaleza de un ensayo clínico, al cegamiento de los grupos, al concepto de placebo y a si había beneficios directos por participar. Aspectos con mejor comprensión eran la libertad de retirada, los procedimientos del estudio, la voluntariedad, y los riesgos. El concepto de randomización dio tasas de comprensión contradictorias entre algunos artículos.

CONCLUSIONES

La medición de la comprensión de los asentimientos en investigación con menores se realiza mediante cuestionarios o entrevistas, ninguno validado, y con un alto componente subjetivo.

Urge disponer de una herramienta validada, de aplicación en distintos tipos de ensayos clínicos, que permita medir la comprensión de los consentimientos informados (CI) y asentimientos en niños y adolescentes.

Los distintos escenarios (estudios de hipotéticos ensayos clínicos futuros a población sana, o ensayos clínicos en niños y adolescentes con enfermedades graves) probablemente requieran herramientas comunicativas diferentes por parte de los profesionales que intervengan, pero en todos ellos estará presente la importancia de una comunicación efectiva en el proceso del CI, así como modelos de CI más legibles, simplificados y con la suficiente información, para la mejora de su comprensión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lally M, Goldsworthy R, Sarr M, Kahn J, Brown L, Peralta L, et al. Evaluation of an intervention among adolescents to reduce preventive misconception in HIV vaccine clinical trials. *J Adolesc Health*. 2014; 55(2): 254-9.
2. Friedman MS, Chiu CJ, Croft C, Guadamuz TE, Stall R, Marshal MP. Ethics of online assent: comparing strategies to ensure informed assent among youth. *J Empir Res Hum Res Ethics*. 2016; 11(1): 15-20.
3. Lee S, Kapogiannis BG, Flynn PM, Rudy BJ, Bethel J, Ahmad S, et al. Comprehension of a simplified assent form in a vaccine trial for adolescents. *J Med Ethics*. 2013; 39(6): 410-2.

4. O'Lonegan TA, Forster-Harwood JE. Novel approach to parental permission and child assent for research: improving comprehension. *Pediatrics*. 2011; 127(5): 917-24.
5. Unguru Y, Sill AM, Kamani N. The experiences of children enrolled in pediatric oncology research: implications for assent. *Pediatrics*. 2010; 125(4): e876-83.
6. Vitiello B, Kratochvil CJ, Silva S, Curry J, Reinecke M, Pathak S, et al. Research knowledge among the participants in the Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46(12): 1642-50.
7. Miller VA, Baker JN, Leek AC, Hizlan S, Rheingold SR, Yamokoski AD, et al. Adolescent perspectives on phase I cancer research. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60(5): 873-8.
8. Miller VA, Baker JN, Leek AC, Drotar D, Kodish E. Patient involvement in informed consent for pediatric phase I cancer research. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014; 36(8): 635-40.
9. Poston RD. Assent described: exploring perspectives from the inside. *J Pediatr Nurs*. 2016; 31(6): e353-e365.
10. Blake DR, Lemay CA, Maranda LS, Fortenberry JD, Kearney MH, Mazor KM. Development and evaluation of a web-based assent for adolescents considering an HIV vaccine trial. *AIDS Care*. 2015; 27(8): 1005-13.
11. Murphy DA, Hoffman D, Seage GR, III, Belzer M, Xu J, Durako SJ, et al. Improving comprehension for HIV vaccine trial information among adolescents at risk of HIV. *AIDS Care* 2007; 19(1): 42-51.
12. Grootens-Wiegers P, De Vries MC, van Beusekom MM, van DL, van den Broek JM. Comic strips help children understand medical research: targeting the informed consent procedure to children's needs. *Patient Educ Couns*. 2015; 98(4): 518-24.
13. Coors ME, Raymond KM, Hopfer CJ, Sakai J, McWilliams SK, Young S, et al. Adolescents with substance use disorder and assent/consent: Empirical data on understanding biobank risks in genomic research. *Drug Alcohol Depend*. 2016; 159: 267-71.
14. Blake DR, Lemay CA, Kearney MH, Mazor KM. Adolescents' understanding of research concepts: a focus group study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011; 165(6): 533-9.
15. Chappuy H, Doz F, Blanche S, Gentet JC, Treluyer JM. Children's views on their involvement in clinical research. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50(5): 1043-6.
16. Fisher CB, Arbeit MR, Dumont MS, Macapagal K, Mustanski B. Self-Consent for HIV prevention research involving sexual and gender minority youth: reducing barriers through evidence-based ethics. *J Empir Res Hum Res Ethics*. 2016; 11(1): 3-14.
17. John T, Hope T, Savulescu J, Stein A, Pollard AJ. Children's consent and paediatric research: is it appropriate for healthy children to be the decision-makers in clinical research? *Arch Dis Child*. 2008; 93(5): 379-83.
18. Alexander AB, Ott MA, Lally MA, Sniecinski K, Baker A, Zimet GD. Adolescent decision making about participation in a hypothetical HIV vaccine trial. *Vaccine*. 2015; 33(11): 1331-7.
19. Tam NT, Huy NT, Thoa le TB, Long NP, Trang NT, Hirayama K, et al. Participants' understanding of informed consent in clinical trials over three decades: systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2015; 93(3): 186-98H.