



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



Revista de Bioética y Derecho

Perspectivas Bioéticas

www.bioeticayderecho.ub.edu - ISSN 1886-5887

DESDE EL MÁSTER

Consentimiento de Zelen y autonomía del paciente: una revisión narrativa

Zelen consent and patient autonomy: a narrative review

VALLE CORONADO VÁZQUEZ, JAVIER CEREZO ESPINOSA DE LOS MONTEROS *

OBSERVATORI DE BIOÈTICA I DRET DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA

La Revista de Bioética y Derecho se creó en 2004 a iniciativa del Observatorio de Bioética y Derecho (OBD), con el soporte del Máster en Bioética y Derecho de la Universidad de Barcelona: www.bioeticayderecho.ub.edu/master. En 2016 la revista Perspectivas Bioéticas del Programa de Bioética de la Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales (FLACSO) se ha incorporado a la Revista de Bioética y Derecho.

Esta es una revista electrónica de acceso abierto, lo que significa que todo el contenido es de libre acceso sin coste alguno para el usuario o su institución. Los usuarios pueden leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir o enlazar los textos completos de los artículos en esta revista sin pedir permiso previo del editor o del autor, siempre que no medie lucro en dichas operaciones y siempre que se citen las fuentes. Esto está de acuerdo con la definición BOAI de acceso abierto.

* Valle Coronado Vázquez. Médico de familia en el Servicio Aragonés de Salud. Coordinadora del Centro de Salud de Andorra (Teruel, España). E-mail: mvcoronado@msn.com.

* Javier Cerezo Espinosa de los Monteros. Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía (Sevilla, España). E-mail: javi_cere@yahoo.com.

* En esta sección tienen cabida las aportaciones de alumnos y ex-alumnos del Máster en Bioética y Derecho de la Universidad de Barcelona (www.bioeticayderecho.ub.edu/master).

Resumen

La obtención del consentimiento informado previo a la inclusión de los participantes en un ensayo clínico es un requisito ético-jurídico. En el diseño de Zelen la aleatorización es previa al consentimiento.

En esta revisión se describen los estudios con aleatorización de Zelen y se analizan según lo establecido en España por la Ley 41/2002 Básica de Autonomía del Paciente, el RD 1090/2015 y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

Se encontraron 78 estudios y se seleccionaron 23. El 61% eran "doble consentimiento". En el 17,3% se justificaba el uso de este consentimiento porque incrementaba el reclutamiento de pacientes.

El diseño de Zelen tiene varias limitaciones éticas. En los estudios revisados no aparecen argumentos claros para su utilización.

Palabras clave: consentimiento de Zelen; prealeatorización; ensayo controlado aleatorizado.

Abstract

Obtaining informed consent (CI) prior to the inclusion of participants in a clinical trial is an ethical-legal requirement. In the Zelen design randomization of subjects is prior to the application for consent to participate.

In this review the studies with random of Zelen are described and analyzed according to the established in Spain by the Law 41/2002 Basic of Autonomy of the Patient, the RD 1090/2015 and the Law 14/2007 of Biomedical Investigation.

78 studies were found and 23 were selected. 61% was a "double assent". In 17,3% there was justifying itself the use of this consent because it was increasing the patients' recruitment.

Zelen's design has several ethical limitations. In the studies analysed are no clear arguments for his utilization.

Keywords: Zelen design; pre-randomization; randomized controlled trial.

Introducción

Desde el punto de vista ético un proyecto de investigación debe ser metodológicamente correcto, lo que se basa en una relación beneficio/riesgo favorable.

Clásicamente se han considerado cuatro principios éticos aplicables a la investigación clínica: no maleficencia, justicia, autonomía y beneficencia. Estos se expresan en normas éticas como el balance beneficio/riesgo, la selección equitativa de la muestra y el consentimiento informado. Se ha establecido un orden lexicográfico entre ellos, de forma que el mayor peso moral lo tienen los principios de no maleficencia y justicia¹.

Entre los aspectos éticos más relevantes de los ensayos controlados aleatorizados (ECA) están la asignación aleatoria y el consentimiento informado².

La aleatorización es fundamental para eliminar posibles sesgos de selección. Para que el ECA sea éticamente aceptable es necesario que las estrategias terapéuticas o diagnósticas sean iguales en términos de eficacia y seguridad.

El fundamento ético del consentimiento informado (CI) no es exclusivamente el principio de autonomía, sino una articulación de los cuatro principios de la bioética³. Su finalidad es asegurar que los individuos participan en la investigación clínica sólo cuando ésta es compatible con sus valores, intereses y preferencias. Los requisitos específicos del mismo incluyen la provisión de información sobre los objetivos, riesgos, beneficios y alternativas a la investigación, una debida comprensión de esta información por parte del sujeto, y la toma de una decisión libre sobre la participación⁴.

Por lo tanto, la obtención del CI previo a la inclusión de los participantes en un ensayo clínico es un requisito ético-jurídico que precisa para su validez que el sujeto lo exprese libremente, después de haber recibido y comprendido toda la información.

El informe Belmont elaborado en Estados Unidos en 1978 establece claramente la distinción entre investigación clínica y práctica asistencial⁵.

En 1979 Beuchamp y Childress proponen los principios para la valoración ética de cualquier problema médico⁶. Ese mismo año Marvin Zelen⁷ publica en el *New England Journal of Medicine* un artículo en el que plantea un nuevo diseño para los ECA. Lo que argumenta por la reticencia de pacientes e investigadores a participar en los estudios debido a la regulación federal del CI, que requiere dar el consentimiento previamente a la inclusión en el ensayo⁸.

Zelen plantea la utilidad del nuevo diseño cuando es esperable un número elevado de abandonos del ensayo por desconocimiento del grupo de pertenencia o rechazo de la intervención.

Propone dos modificaciones a la práctica de la obtención del CI denominadas el 'simple' y 'doble' consentimiento. Figuras 1 y 2.

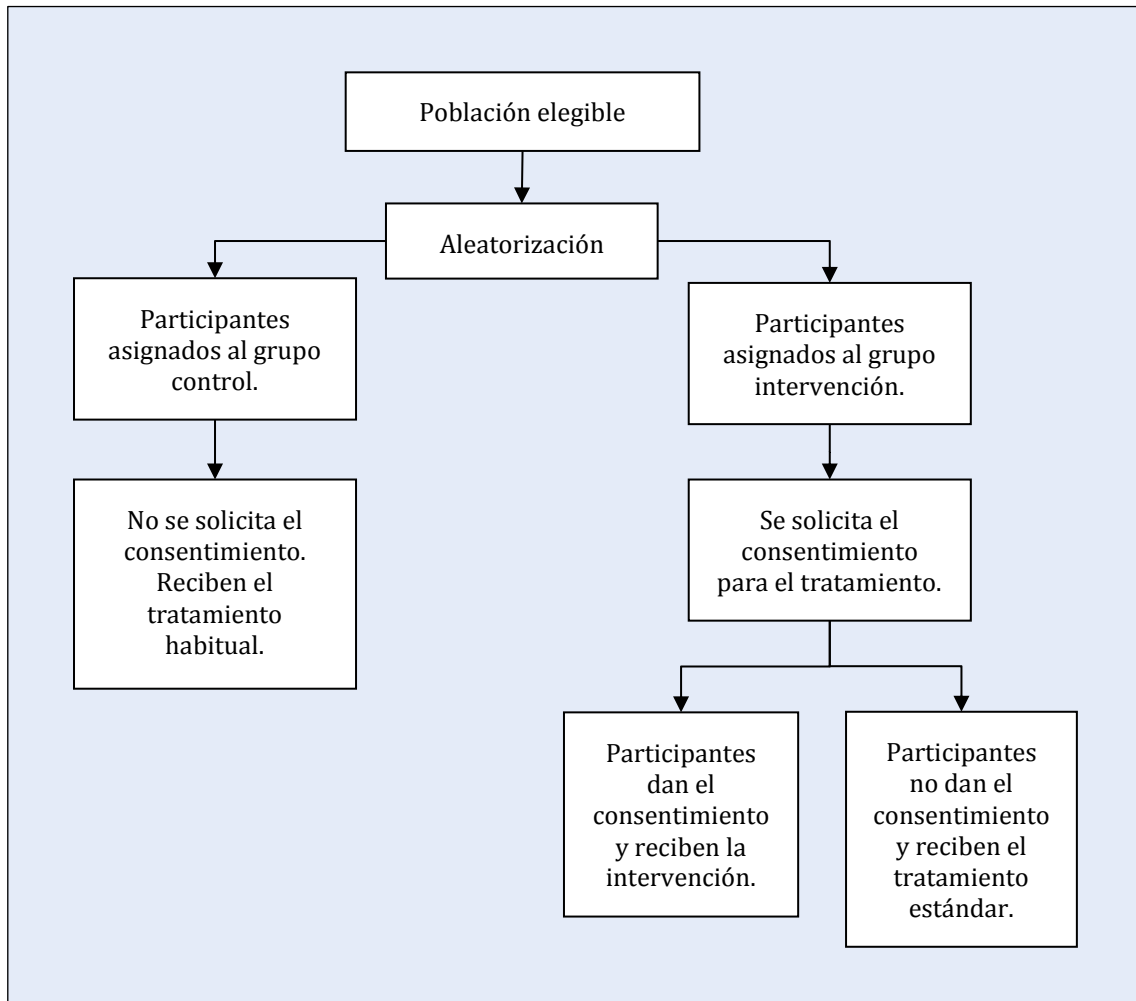


Figura 1. Simple consentimiento.

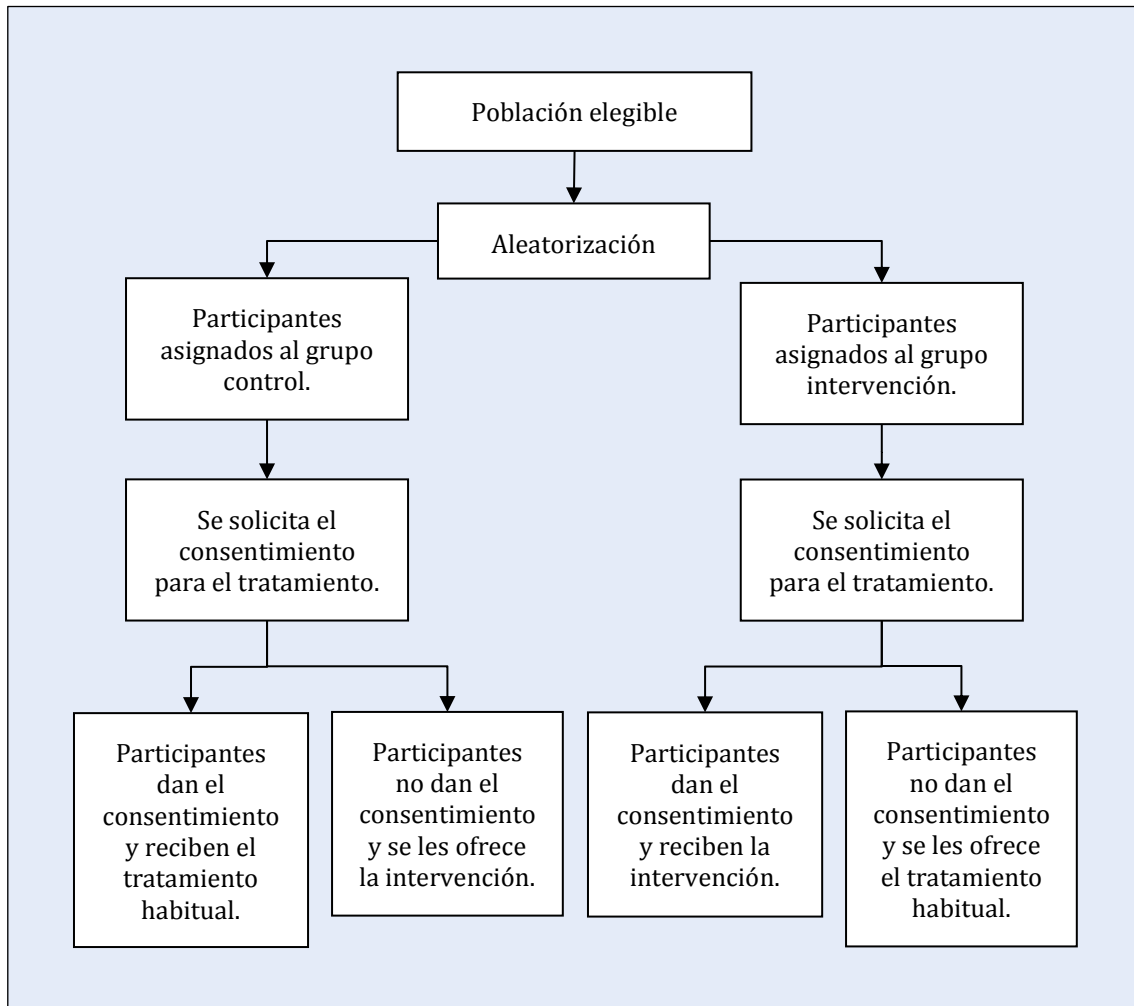


Figura 2. Doble consentimiento.

En el primero los sujetos son aleatorizados y el consentimiento solo se obtiene de aquellos asignados al grupo intervención. Al grupo control se le asigna el tratamiento habitual. Los que rechazan la intervención reciben el tratamiento usual. A ambos se les solicita autorización para el seguimiento y obtención de datos personales.

En el segundo se solicita el consentimiento a los pacientes de ambos grupos tras la aleatorización y se les da la opción de elegir entre tratamiento experimental o estándar.

Una de las ventajas de este diseño es su mayor validez externa al disminuir el número de pérdidas, pero tiene algunas desventajas estadísticas. Si los participantes rechazan el tratamiento en estudio recibirían el convencional, pero seguirían formando parte del grupo experimental (análisis por intención de tratar). De esta manera el grupo control estaría formado exclusivamente por sujetos que no reciben la medida que se investiga, mientras que en el grupo experimental pueden existir sujetos que reciben ambos tratamientos. Si la intervención es eficaz, su efecto se diluye al incluir dentro del grupo experimental a sujetos que reciben el tratamiento estándar,

aunque se podría compensar con un mayor tamaño muestral. Como consecuencia de lo anterior la verdadera magnitud de la diferencia entre las dos opciones de tratamiento está reducida en el grupo experimental, por lo que las decisiones se basarían en constatar una diferencia estadísticamente significativa y no en encontrar una diferencia clínicamente relevante⁹.

Mientras el sobrecruzamiento ocurre en los ECA convencionales, es probablemente mayor en el diseño de Zelen ya que los participantes que rechazan uno de los tratamientos no serían reclutados en un ECA normal, sin embargo en este se les ofrece un tratamiento alternativo.

Objetivos

Los objetivos de esta revisión son, en primer lugar describir las características de los estudios publicados desde el año 2002 en los que se utiliza el consentimiento de Zelen, valorando la adecuación y justificación de su uso. Y en segundo lugar, analizar los aspectos éticos y jurídicos de este tipo de consentimiento al amparo de lo que se establece en la Ley 41/2002 Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente¹⁰, el RD 1090/2015 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos¹¹ y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica¹².

Material y Método

Para buscar estudios secundarios y guías de práctica se utilizaron las siguientes fuentes de información con el término de búsqueda “Zelen design”:

Centres for Reviews and Dissemination (CRD), Red Internacional de Agencias de Evaluación (INAHTA), Cochrane Library, National Guideline Clearinghouse, Guidelines International Network, y sitios WEB de instituciones internacionales que elaboran informes de evaluación de prácticas médicas y de investigación como Euroscan, Health Evidence Network, Institute for Clinical Evaluative Services, National Institute of Clinical Excellence, The RAND Corporation.

Además, con el objeto de localizar documentos de consenso, se revisaron las páginas web de las siguientes sociedades científicas y comités:

- ◆ España: Asociación Española de Bioética y Ética Médica. Asociación de Bioética Fundamental y Clínica. Comité de Bioética de España.
- ◆ Otros países: American Society for Bioethics and Humanities. Canadian Bioethics Society. Sociedad Internacional de Bioética.

Se realizó una búsqueda en PUBMED de los ensayos clínicos y ECA desde el año 2002, utilizando los siguientes términos:

pre-randomization [All Fields] OR (zelen[All Fields] AND design[All Fields]) AND ("2002/01/01"[PDAT] : "2015/09/30"[PDAT]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]))

Como complemento a lo anterior también se examinaron las bases de datos CINAHL, EMBASE, ERIC, IME y SCIELO utilizando los términos "zelen AND design".

Además, se buscó en los índices disponibles en internet de las siguientes revistas:

- ◆ España: Cuadernos de Bioética, desde enero de 2005 hasta agosto de 2015. Revista de Bioética en Atención Primaria.
- ◆ Otros países: Bioethics, desde febrero de 2005 hasta octubre de 2015. BMC Medical Ethics, desde diciembre de 2010 hasta septiembre de 2015. European Journal of Bioethics, desde enero de 2010 hasta octubre de 2015. Journal of Medical Ethics, desde febrero de 2000 hasta octubre de 2015.

También se buscó investigación no finalizada en el registro clinicaltrials.gov. Finalmente, se realizó una búsqueda manual de las referencias de los documentos seleccionados.

Criterios de inclusión y exclusión: Se revisaron los resúmenes obtenidos en cada búsqueda y se incluyeron los ECA que utilizaban cualquiera de los diseños de Zelen, publicados en inglés o español desde el 1 de enero del 2002 hasta el 30 de septiembre del 2015. Se excluyeron los ensayos de cluster.

Análisis: Los datos recogidos de cada ensayo clínico fueron el año y lugar dónde se realizó el estudio, descripción del mismo, intervención en el grupo control, tipo de consentimiento utilizado, justificación para el uso del diseño de Zelen, y referencia al análisis por intención de tratar.

Resultados

La búsqueda dio como resultado ocho artículos en CINAHL, de los cuales solo dos cumplían los criterios de inclusión. PUBMED devuelve 54 estudios, de los que diez fueron incluidos para su análisis. En CRD (Centres for Reviews and Dissemination) se encontraron 3 artículos de los que se incluyeron 2.

En la base de datos Cochrane aparecen 13 artículos, excluyéndose 2. En el registro de ensayos clínicos de EEUU se han encontrado 3 ensayos en curso que usan el método de Zelen. En total 23 artículos cumplían los criterios de inclusión para la revisión. Solo había un artículo de autores españoles.

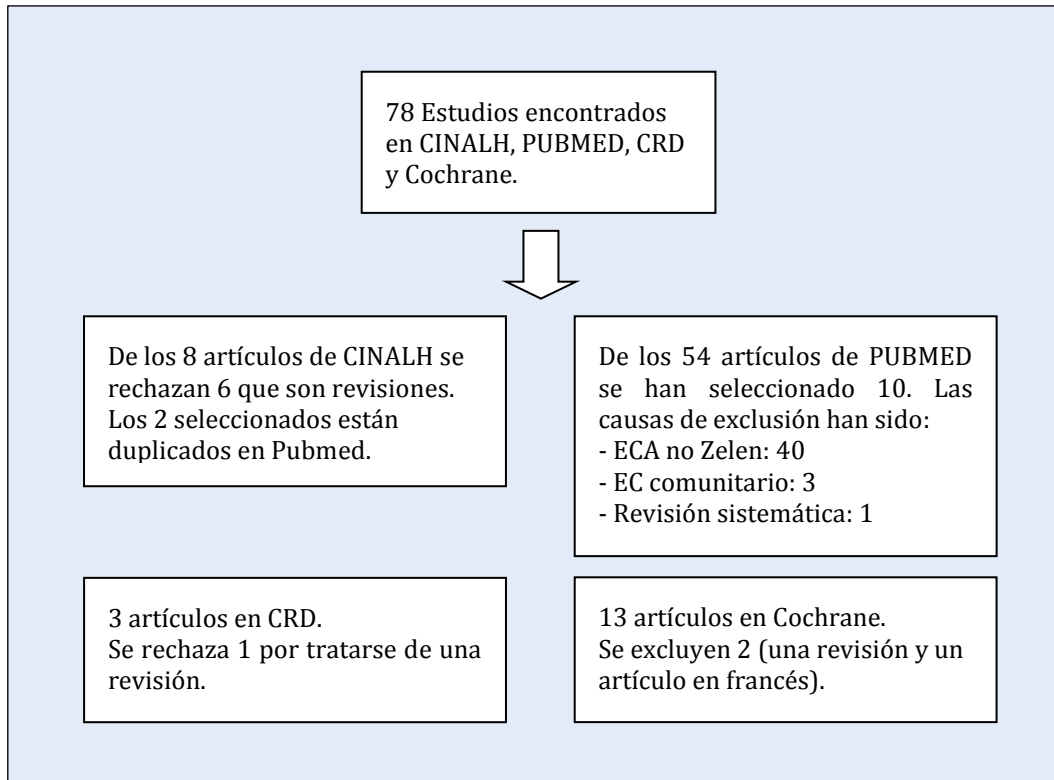


Figura 3. Esquema del estudio.

En cuanto al tipo de intervención, en la mayoría de los ECA se estudió la aplicación de un protocolo de cuidados añadido al tratamiento habitual o una medida educativa frente al tratamiento estandarizado.

En tres de los ensayos se hizo una intervención farmacológica^{13, 14, 15}. En uno se comparaba el uso de dos fármacos adyuvantes para el cáncer gástrico frente al tratamiento curativo habitual, en los otros el efecto de la clindamicina tópica frente a no tratamiento sobre el aborto tardío y el parto prematuro, y la eficacia de la anestesia epidural frente a la general en la nefrolitotomía.

El grupo control en todos los ensayos recibía los cuidados estandarizados.

El 61% de los consentimientos solicitados fueron del tipo “doble consentimiento”.

En ocho ensayos no había justificación para la utilización de este diseño^{14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21}. En dos de los 23 estudios su uso se explicó por la ansiedad de los pacientes y el respeto a las decisiones de los mismos^{26, 13}. Y en cuatro se argumentó en base al incremento del reclutamiento de los pacientes^{22, 23, 24, 47}.

El análisis por intención de tratar se realizó en 11 de los 23 ensayos.

Ref.	Descripción	Grupo control	Tipo consentimiento	Justificación	ITT
Gadisseur AP¹⁷ 2003 Netherland	Intervención educativa para el autocontrol del tratamiento con anticoagulantes orales.	Controles habituales de anticoagulante por los clínicos.	Simple consentimiento.	No lo justifica.	No
Kitchener HC²³ 2004 Reino Unido	Efecto en mujeres con citología anormal de la elección entre el protocolo habitual y la colposcopia sobre el stress psicológico, la calidad de vida y la regresión de lesiones	Protocolo habitual con citología cada 6 meses.	Doble consentimiento.	Incremento del reclutamiento. Representatividad de muestra.	Sí
Nio Y¹³ 2004 Japón	Efecto del tratamiento adyuvante con tegafur y uracilo (NAC) previo a la cirugía sobre la supervivencia a los 5 años del cáncer gástrico.	Tratamiento curativo estándar (no NAC).	Simple consentimiento.	Respeto a los deseos de los pacientes que pueden o no aceptar los riesgos de NAC.	No
Turnbull DA⁴⁰ 2004 Australia	Determinar los efectos clínicos, psicosociales y económicos de los cuidados diarios en las complicaciones prenatales.	Modelo tradicional de cuidados.	Doble consentimiento.	Justifican el método en base a que los cuidados diarios son la opción más popular en las embarazadas.	Sí
Campbell R¹⁸ 2005 Reino Unido	Efectividad de una intervención combinada con fisioterapia y medidas conductuales para la osteoartritis de rodilla.	Tratamiento habitual.	Simple consentimiento.	No se justifica.	No
Goessens BM¹⁹ 2006 Netherlands	Intervención educativa para el control de FRCV realizada por enfermeras en pacientes con enfermedad vascular	Cuidados usuales.	Doble consentimiento.	No se justifica.	Sí
Larsson PG¹⁴ 2006 Suecia	Efecto del tratamiento con clindamicina tópica en embarazadas con vaginosis bacteriana asintomática sobre el aborto tardío y parto prematuro.	Screening de vaginosis: no tratamiento y no información.	Doble consentimiento.	No se justifica.	Sí
Carter GL¹⁶ 2007 New South Wales	Intervención educativa por correo postal más el tratamiento habitual en pacientes que ingresan por autointoxicación.	Tratamiento usual.	Simple consentimiento.	No lo justifica.	Sí
McNulty CAM³³ 2008 Inglaterra	Impacto de una guía implementada mediante un taller interactivo sobre la recepción de muestras de orina en el laboratorio de microbiología.	Grupo control focalizado en un taller para el screening de Chlamydia.	Doble consentimiento.	En base a la dificultad de ocultar la distribución aleatoria en intervenciones educativas.	No

McNulty CAM⁴¹ 2008 Inglaterra	Determinar la efectividad de un taller interactivo y un formulario de petición modificado sobre la petición del test de Chlamydia y la tasa de resultados positivos.	Taller para análisis de orina.	Simple consentimiento.	En los ensayos con intervenciones educativas el grupo control puede influenciar los resultados.	No
Willians J⁴² 2009 Reino Unido	Determinar la efectividad clínica de la gastroscopia y colonoscopia realizada por enfermeras.	Endoscopia realizada por médicos.	Simple consentimiento.	Para minimizar la distorsión de la práctica clínica existente.	Sí
Forestier R²¹ 2010 Francia	Eficacia de la terapia de spa junto con tratamiento farmacológico y un programa de ejercicios para la artrosis de rodilla.	Tratamiento usual y un programa de ejercicios.	Doble consentimiento.	No lo justifican.	Sí
Raes V⁴³ 2011 Bélgica	Evaluación de una intervención con feedback directo para aumentar la adherencia al tratamiento en pacientes con trastornos por abuso de sustancias.	Tratamiento habitual.	Simple consentimiento.	Para minimizar los problemas de los clínicos al incluir pacientes en el ensayo.	No
Legrain S²⁶ 2011 Francia	Intervención educativa al alta hospitalaria en ancianos para disminuir los reingresos.	Cuidados estándar.	Doble consentimiento.	Por la ansiedad y confusión.	Sí
Hatcher S²⁴ 2011 Nueva Zelanda	Intervención con cuidados adaptada culturalmente en Maoríes que acuden al hospital por autolesiones.	Tratamiento usual.	Doble consentimiento.	Mejorar el reclutamiento. Disminuir tasas de incumplimiento y abandono.	Sí
Hatcher S²² 2011 Nueva Zelanda	Tratamiento usual y cuidados en pacientes que acuden al hospital por autolesiones.	Tratamiento usual.	Doble consentimiento.	Mejorar el reclutamiento. Disminuir tasas de incumplimiento y abandono.	Sí
Van Eijk-Hustings Y.⁴⁴ 2012 Netherland	Efectividad de un programa multidisciplinar intensivo en la calidad de vida y uso de los cuidados en salud para pacientes con fibromialgia.	Cuidados habituales.	Doble consentimiento.	Reducir los sesgos debidos a las expectativas de los pacientes.	No
Hanh T²⁰ 2012 Francia	Determinar la efectividad de un programa de balneoterapia sobre la pérdida de peso en adultos con sobrepeso y obesidad.	Manejo habitual en las consultas de Medicina General.	Doble consentimiento.	No lo justifican.	No
Mehrabi S.¹⁵ 2013 Irán	Comparar la eficacia de la anestesia epidural frente a la anestesia general en la nefrolitotomía.	Anestesia general.	Doble consentimiento.	No lo justifica.	No
Imai H⁴⁵ Japon 2013	Efectividad de una intervención mediante el envío de una carta con el objetivo de incrementar	Seguimiento habitual de pacientes con depresión.	Simple consentimiento.	Indican que la ventaja de este método es que el paciente conoce la intervención en el	No

	las relaciones sociales en ancianos con depresión.			momento de solicitar su consentimiento.	
McNulty CAM⁴⁶ 2014 Inglaterra	Efectividad de una intervención basada en la teoría de la conducta planificada sobre el screening oportunista de Chlamydia en pacientes de 15 a 24 años en Atención Primaria.	Práctica de screening habitual.	Doble consentimiento.	En base a la dificultad de ocultar la distribución aleatoria en intervenciones educativas.	Sí
Hinman RS⁴⁷ 2014 Australia	Intervención con láser y acupuntura en el dolor crónico de rodillas.	Tratamiento habitual.	Simple consentimiento.	El consentimiento de Zelen disminuye los sesgos ya que el conocimiento de la intervención influye en el reclutamiento y por la desmoralización de los no tratados.	No
Adrian de Ganzo Z.⁴⁸ 2014 España	Valorar el uso de la capsula endoscópica para el screening del cáncer de colon en familiares de primer grado.	Screening con colonoscopia.	Doble consentimiento.	Para reproducir de una forma más fiable las condiciones de la práctica clínica.	No

Ref: Referencias ITT: Análisis por intención de tratar FRCV: Factores de riesgo cardiovasculares.

Tabla1. Artículos seleccionados para la revisión.

Discusión

El diseño de Zelen ha sido muy discutido y considerado no ético en la mayoría de los ECA con medicamentos. Ocasionalmente, se ha utilizado para no dar falsas expectativas a los pacientes, como en el ensayo con oxigenación por membrana extracorpórea para el tratamiento de la hipertensión pulmonar en niños²⁵.

Entre los ECA encontrados, el de Legrain S.²⁶ utiliza como justificación para su uso la ansiedad, confusión y desconfianza en los cuidados habituales que podrían generarse si se solicitara el CI previo a la aleatorización.

En otros se argumenta en base a que evita la frustración de los pacientes del grupo control por no poder acceder al nuevo tratamiento, ya que no conocen la existencia de una terapia alternativa^{27, 28, 29}.

La evitación de la ansiedad en los pacientes como argumento parece sustentarse en el *principio de beneficencia* que como refiere P. Simón trataría de procurar, con buena intención, el mayor bien para el paciente³⁰.

No se debe negar información a las personas. Muchos bioeticistas argumentan que el hecho de evitar la ansiedad de los participantes no es suficiente para anular este requerimiento. Esta es la crítica más común que se hace al método de Zelen³¹.

No siempre resulta tan claro. Así en el estudio de Snowden C.³² se preguntaba a los padres de neonatos si era ético el uso del método de Zelen, y las opiniones estuvieron muy divididas.

Si pensamos en el mejor interés de los sujetos, y no conocemos sus preferencias para utilizar un tipo u otro de consentimiento, ¿cómo podemos decidir? Los clínicos que reclutan a sujetos argumentan respecto al diseño de Zelen, que en este la discusión del tratamiento con los pacientes es más sencilla y cercana a la práctica clínica habitual⁷.

En ocasiones los investigadores ponderan los aspectos éticos de ofrecer o no al total de participantes un tratamiento no testado. En estos casos el uso de este método se justifica porque es simplemente no ético obtener el CI previo a la aleatorización en circunstancias muy traumáticas para los pacientes. En el ECA de Nio Y.¹³ donde se compara el tratamiento adyuvante frente al habitual en el cáncer gástrico se solicitó el simple consentimiento para que los pacientes decidieran el grupo al que pertenecer.

En un ECA sobre el tratamiento de la hipertensión pulmonar en niños se pregunta a los participantes su opinión del método de Zelen. Los asignados al brazo control eran los más insatisfechos con el diseño, a pesar de que su uso se había justificado para disminuir la ansiedad que produce elegir entre un tratamiento alternativo no testado y el convencional²⁵.

En varios ensayos^{23, 24, 33, 47} el uso del consentimiento aleatorizado se justifica por el hecho de que aumenta la tasa de reclutamiento, ya que permite discutir el tratamiento con el paciente, que puede o no aceptarlo. Asimismo la representatividad de la muestra es mayor, porque todos o una parte de los seleccionados al azar serían incluidos, a diferencia de los ECA convencionales en los que el rechazo al consentimiento hace que la población reclutada sea diferente de la población tratada. Es decir, con el diseño de Zelen los ECA tendrían una mayor validez externa.

Pero no en todos los estudios de esta revisión se explica el uso de este método. En tres de ellos las intervenciones que se comparan son educativas, y dos corresponden a ensayos clínicos con medicamentos. En estos casos se desconoce si hay otras alternativas metodológicas que pudieran garantizar que se da al paciente una información completa y veraz, y que se obtiene el consentimiento para su participación en la investigación.

Desde el punto de vista ético la primera consideración a hacer ante un estudio de investigación es su corrección metodológica. Con el argumento de que la intervención investigada va a causar pérdidas significativas tras la solicitud del consentimiento, comprometiendo la validez

del estudio y la relación beneficio/riesgo para los participantes, ¿sería éticamente aceptable este diseño en los ECA descritos?

Surge aquí la cuestión del peso de la validez científica del estudio frente a la solicitud del consentimiento informado.

Los posicionamientos pasan por los que piensan que cuando un estudio en sí no tiene validez científica las consideraciones éticas se tornan irrelevantes, hasta los que consideran que la esencia de la investigación clínica es el consentimiento informado, lo que se refuerza porque es el primero y más extenso principio del Código de Nüremberg y porque 7 de las 21 Pautas Éticas Internacionales para la investigación biomédica en seres humanos publicadas por la CIOMS³⁴ están dedicadas al consentimiento informado.

Además, en la última revisión de la Declaración de Helsinki, se indica que los intereses del individuo deben prevalecer sobre los de la ciencia o la sociedad³⁵.

En España son de obligado cumplimiento en los ensayos clínicos con medicamentos la Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios y la Orden SCO/362/2008, así como el Real Decreto 1090/2015, que en su artículo 3 establece la obligatoriedad de obtener el consentimiento antes de incluir al sujeto en un ensayo.

La Ley 14/2007 de Investigación Biomédica incluye la investigación de carácter básico y la clínica, con la excepción de los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios. En su artículo 4 hace referencia a la necesidad de prestar el CI expreso y escrito para participar en una investigación biomédica.

Además deben ser respetadas, en lo que son aplicables, otras normas de carácter general, no específicas de la investigación, como la Ley 15/1999 Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 41/2002 Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente que en su apartado 4 del artículo 8 recoge el derecho de los pacientes a ser informados sobre el uso de las intervenciones que se les realicen para un proyecto de investigación.

Otra de las cuestiones que se ha planteado es la referida al lugar que debe ocupar el consentimiento informado entre los requerimientos éticos de una investigación.

JR Laporte³⁶ manifiesta al respecto que situar el CI como el componente más importante de los aspectos "éticos" de la experimentación es una actitud éticamente equívoca, y que una excesiva atención a los aspectos burocráticos de los reglamentos puede facilitar el olvido de los derechos fundamentales de los pacientes. En este sentido la legislación debería centrarse en calidades substanciales, como la autonomía, el grado de incertidumbre y la igualdad de probabilidades, la

equipoise de la que hablaba Bradford Hill, así como el interés clínico y la adecuación metodológica del diseño del estudio³⁷.

En el mismo sentido Emanuel E.³⁸ considera que el CI no es más que uno de los requerimientos, y no el primero. Lo sitúa en el sexto lugar dentro de los siete requisitos éticos de la investigación clínica y, además, considera que todos deben cumplirse en el orden establecido.

Lo ideal es que las investigaciones cumplan con los cuatro principios, los del nivel superior (no maleficencia y justicia) y los del nivel inferior (autonomía y beneficencia).

Muchos se oponen al diseño de Zelen por motivos de privacidad, en el sentido del uso que se hace de datos de los pacientes sin su consentimiento. El argumento que se da a menudo es que esta práctica no difiere de otras socialmente aceptadas donde se recoge información de las personas a lo largo del tiempo³⁹.

La Ley 41/2002 en su apartado dedicado a la documentación clínica, artículo 16, recoge la obligatoriedad de preservar los datos de identificación del paciente y expresa la necesidad del consentimiento para su uso.

En cuanto a la comunicación o cesión de datos de salud, la Ley Orgánica 15/1999 establece en el artículo 7 un régimen especial para su tratamiento, y determina la necesidad de obtener el consentimiento expreso e informado de los pacientes para recabar los datos.

La utilización sin el consentimiento de los pacientes del grupo control de la información recogida en su historia clínica supondría el incumplimiento de estas Leyes.

Conclusiones

El consentimiento de Zelen tiene algunas limitaciones éticas. En los ensayos revisados no se justifica convenientemente el uso de este diseño como alternativa a los ECA convencionales.

El hecho de disminuir la ansiedad de los pacientes no debería ser un motivo para ocultarles información. Si los pacientes se sienten engañados se puede producir una pérdida de confianza en los profesionales.

En nuestra actual legislación se podrían vulnerar varios artículos del Real Decreto 1090/2015, de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y de la Ley 41/2002 Básica de Autonomía del Paciente.

Lo más adecuado sería solicitar al paciente el consentimiento para participar en el ensayo clínico previamente a su aleatorización y utilizar el consentimiento de Zelen solo si esto es una causa de sesgos relevantes, y siempre que se argumente debidamente en el estudio.

Agradecimientos

A Pablo Simón que nos dio la idea para realizar esta revisión.

Financiación

Sin financiación.

Bibliografía

- ◆ Gracia, D. Ética Médica. En: Farreras P., Rozman C., editores. Medicina Interna. 13^a ed. Barcelona: Doyma; 1997. 2776 p.
- ◆ Galende Domínguez, I. Problemas éticos de la utilización de seres humanos en investigación biomédica. Consecuencias sobre prescripción de medicamentos. Med Clin (Barc). 1993;101:20-3.
- ◆ Simon, P. Diez mitos en torno al consentimiento informado. An Sist Sanit Navar (edición electrónica) 2006; 29 (consultado 15-12-2015): Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000600004&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
- ◆ Faden, R., Beauchamp, T.L. A History and a Theory of Informed Consent. New York: Oxford University Press, 1986.
- ◆ National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. Washington, DC: US Department of Health, Education, and Welfare, 1979.
- ◆ Beauchamp. T.L., Childress, J.F. Principles of biomedical ethics. 5^a ed. New York City, NY: Oxford University Press, 2001.

- ◆ Zelen, M. A new design for randomized clinical trials. *N Engl J Med.* 1979;300: 1242-5.
- ◆ Smith-Tyler, J. Informed consent, confidentiality, and subject rights in clinical trials. *Proc Am Thorac Soc.* 2007 May;4(2):189-93; discussion 193.
- ◆ Delgado, M., Llorca, J., Domenech, J.M.. *Estudios experimentales.* 4ª ed. Barcelona: Signo, 2010.
- ◆ Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, BOE nº 274 (15 de noviembre 2002).
- ◆ Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, BOE nº307 (24 de diciembre 2015).
- ◆ Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación biomédica. BOE nº 159 (4 de julio 2007).
- ◆ Nio, Y., Koike, M., Omori, H., Hashimoto, K., Itakura, M., Yano, S. et. al. A randomized consent design trial of neoadjuvant chemotherapy with tegafur plus uracil (UFT) for gastric cancer - a single institute study. *Anticancer Res.* 2004 May-Jun;24(3b):1879-87.
- ◆ Larsson, P.G., Fåhraeus, L., Carlsson, B., Jakobsson, T., Forsum, U.; Premature study group of the Southeast Health Care Region of Sweden. Late miscarriage and preterm birth after treatment with clindamycin: a randomised consent design study according to Zelen. *BJOG.* 2006 Jun;113(6):629-37.
- ◆ Mehrabi, S., Mousavi Zadeh, A., Akbartabar Toori, M., Mehrabi, F. General versus spinal anesthesia in percutaneous nephrolithotomy. *Urol, J.* 2013 Winter;10(1):756-61.
- ◆ Carter, G.L., Clover, K., Whyte, I.M., Dawson, A.H., D'Este C. Postcards from the Edge: 24-month outcomes of a randomised controlled trial for hospital-treated self-poisoning. *Br. J. Psychiatry.* 2007 Dec;191:548-53.
- ◆ Gadisseur, A.P., Breukink-Engbers, W.G., van der Meer, F.J., van den Besselaar, A.M., Sturk, A., Rosendaal, F.R. Comparison of the quality of oral anticoagulant therapy through patient self-management and management by specialized anticoagulation clinics in the Netherlands: a randomized clinical trial. *Arch Intern Med.* 2003 Nov 24;163(21):2639-46.
- ◆ Campbell, R., Peters, T., Grant, C., Quilty, B., Dieppe, P. Adapting the randomized consent (Zelen) design for trials of behavioural interventions for chronic disease: feasibility study. *J. Health Serv Res Policy.* 2005 Oct;10(4):220-5.
- ◆ Goessens, B.M., Visseren, F.L., Sol, B.G., de Man-van Ginkel, J.M., van der Graaf, Y.; SMART Study Group. A randomized, controlled trial for risk factor reduction in patients with symptomatic

vascular disease: the multidisciplinary Vascular Prevention by Nurses Study (VENUS). *Eur J. Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006 Dec;13(6):996-1003.

- ◆ Hanh, T., Serog, P., Fauconnier, J., Batailler, P., Mercier, F., Roques, C.F., Blin, P. One-year effectiveness of a 3-week balneotherapy program for the treatment of overweight or obesity. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:150839.
- ◆ Forestier, R., Desfour, H., Tessier, J.M., Françon, A., Foote, A.M., Genty, C. et al. Spa therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a large randomised multicentre trial. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr;69(4):660-5.
- ◆ Hatcher, S., Sharon, C., Parag, V., Collins, N. Problem-solving therapy for people who present to hospital with self-harm: Zelen randomised controlled trial. *Br. J. Psychiatry.* 2011 Oct;199(4):310-6.
- ◆ Kitchener, H.C., Burns, S., Nelson, L., et al. A randomized controlled trial of cytological surveillance versus patient choice between surveillance and colposcopy in managing mildly abnormal cervical smears. *BJOG.* 2004;111:63-70.
- ◆ Hatcher, S., Coupe, N., Durie, M., et al. Te Ira Tangata: a Zelen randomised controlled trial of a treatment package including problem solving therapy compared to treatment as usual in Maori who present to hospital after self harm. *Trials.* 2011;12:117.
- ◆ O'Rourke, P.P., Crone, R.K., Vacanti, J.P., et al. Extracorporeal membrane oxygenation and conventional medical therapy in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn: A prospective randomized study. *Pediatrics.* 1989;84:95763.
- ◆ Legrain, S., Tubach, F., Bonnet-Zamponi, D., et al. A new multimodal geriatric discharge-planning intervention to prevent emergency visits and rehospitalizations of older adults: the optimization of medication in AGEd multicenter randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:2017-28.
- ◆ Brewin, C.R., Bradley, C. Patient preferences and randomised clinical trials. *Br Med J.* 1989;299:313-5.
- ◆ Torgerson, D.J., Sibbald, B. Patient preference trials. *B.M.J.* 1998;316:360.
- ◆ Silverman, W.A., Altman, D.G. Patients' preferences and randomised trials. *Lancet.* 1996;347:171-4.
- ◆ Simon, P. El consentimiento informado: Abriendo nuevas brechas. En: Cuadernos de la Fundació Víctor Grífol i Lucas. Problemas prácticos del consentimiento informado nº 5. Barcelona: Fundació Víctor Grífol i Lucas; 2002. p. 11-61.

- ◆ Angell, M. Patients' preferences in randomized clinical trials. *N Engl J Med.* 1984; 310: 1385-7.
- ◆ Snowden, C., Elbourne, D., Garcia, J. Zelen randomization: attitudes of parents participating in a neonatal clinical trial. *Cont Clin Trials.* 1998; 20: 149-71.
- ◆ McNulty, C.A., Thomas, M., Bowen, J., et al. Improving the appropriateness of laboratory submissions for urinalysis from general practice. *Fam Pract.* 2008; 25: 272-8.
- ◆ Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas Éticas Internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Ginebra: CIOMS; 2002 (consultado 26-06-2016). Disponible en: http://www.ub.edu/rceue/archivos/Pautas_Eticas_Internac.pdf.
- ◆ Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.
- ◆ Laporte, J.R. Principios básicos de investigación clínica. Barcelona: AstraZeneca; 2001. 212 p.
- ◆ Tognoni, G., Geraci, E. Approaches to informed consent. *Contr Clin Trial.* 1997; 18:621-7.
- ◆ Emanuel, E. ¿Qué hace que la investigación clínica sea ética? Siete requisitos éticos. En: Pellegrini, A., Macklin, R., eds. *Investigación en Sujetos Humanos: Experiencia Internacional.* Santiago de Chile: Programa Regional de Bioética OPS/ OMS; 1999: 33-46.
- ◆ Hawkins, J.S. The ethics of Zelen consent. *J Thromb Haemost.* 2004;2:882-3.
- ◆ Turnbull, D.A., Wilkinson C, Gerard K, Shanahan M, Ryan P, Griffith EC, KruzinsG, Stamp GE. Clinical, psychosocial, and economic effects of antenatal day care for three medical complications of pregnancy: a randomised controlled trial of 395 women. *Lancet.* 2004 Apr 3;363(9415):1104-9.
- ◆ McNulty, C.A., Thomas, M., Bowen, J., Buckley, C., Charlett, A., Gelb, D., Foy, C., Sloss, J., Smellie, S. Interactive workshops increase chlamydia testing in primary care-a controlled study. *Fam Pract.* 2008 Aug; 25(4):279-86.
- ◆ Williams, J., Russell, I., Durai, D., Cheung, W.Y., Farrin, A., Bloor, K., et al. Effectiveness of nurse delivered endoscopy: findings from randomised multi-institution nurse endoscopy trial (MINuET). *BMJ.* 2009 Feb 10;338: b231.
- ◆ Raes, V., De Jong, C.A., De Bacquer, D., Broekaert, E., De Maeseneer, J. The effect of using assessment instruments on substance-abuse outpatients' adherence to treatment: a multi-centre randomised controlled trial. *BMC Health Serv Res.* 2011 May 25;11:123.

- ◆ Van Eijk-Hustings, Y., Kroese, M., Tan, F., Boonen, A., Bessems-Beks, M., Landewé, R. Challenges in demonstrating the effectiveness of multidisciplinary treatment on quality of life, participation and health care utilisation in patients with fibromyalgia: a randomised controlled trial. *Clin Rheumatol.* 2013 Feb;32(2):199-209.
- ◆ Imai, H., Furukawa, T.A., Okumiya, K., Wada, T., Fukutomi, E., Sakamoto, R., et al. The postcard intervention against depression among community-dwelling older adults: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013 Jul 9;14:202.
- ◆ McNulty, C.A., Hogan, A.H., Ricketts, E.J., Wallace, L., Oliver, I., Campbell, R., et al. Increasing chlamydia screening tests in general practice: a modified Zelen prospective Cluster Randomised Controlled Trial evaluating a complex intervention based on the Theory of Planned Behaviour. *Sex Transm Infect.* 2014 May;90(3):188-94.
- ◆ Hinman, R.S., McCrory, P., Pirotta, M., Relf, I., Forbes, A., Crossley, K.M., et al. Acupuncture for chronic knee pain: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Oct 1;312(13):1313-22.
- ◆ Adrián de Ganzo, Z., Alarcón Fernández, O., Ramos, L., Gimeno García, A., Alonso Abreu, I., Carrillo, M., et al. Uptake of Colon Capsule Endoscopy vs Colonoscopy for Screening Relatives of Patients with Colorectal Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Dec; 13(13):2293-301.

Fecha de recepción: 28 de febrero de 2016

Fecha de aceptación: 13 de septiembre de 2016