

Artículos Especiales



Trascendencia de la investigación pediátrica. Una perspectiva crítica personal

Cruz-Hernández M.
Catedrático de Pediatría. Profesor emérito de la Universidad de Barcelona

Recibido: 02-10-2014 Aceptado: 05-10-2014

Vox Paediatrica 2014; XXI(2):55-58

No me es fácil tratar de investigación en pediatría sin considerar mis vivencias en ella. Por otro lado posiblemente es lo que pueden esperar de uno en quien la vida se sustenta en buena medida de la memoria y es bueno ejercitarla antes de que no sea posible. La investigación me pareció siempre obligada y necesaria- entre otras razones- para que nuestra ciencia alcance su mayoría de edad. Por ello pronto no resultó correcto hablar de la investigación como un **“deber inventado”**, cuando se realizaba aprovechando el poco tiempo libre dejado por la enseñanza prioritaria y la asistencia clínica, tan absorbente.

Compruebo que, cada vez más, la investigación es para el pediatra una actividad apasionante, que requiere, entre otros fundamentos, una dedicación predominante, de modo que para el moderno investigador pediátrico la enseñanza o la asistencia pueden resultar misiones secundarias. Precisamente, un brillante pediatra universitario me comunicó, no hace mucho, su solicitud de ser liberado bastante de la responsabilidad asistencial, para dedicarse con más intensidad a la docencia y a la investigación. Es un ejemplo, que de forma más o menos evidente, pueden seguir otros. Mientras el gerente del hospital solicita que se visiten más enfermos y el decano de la facultad de medicina ruega que por favor vayan a clase.

Las limitaciones para investigar en el niño siguen siendo el pan nuestro de cada día, pero a la hora de su difusión habría que seguir el consejo de Cajal: exponer más bien la serie de errores y titubeos, que preceden al verdadero progreso, con una explicación del alcance real de cada **“hallazgo”**, en vez de asombrar con el resultado de un triunfo parcial, que en el mejor de los casos dará su fruto pasado algún tiempo y después de más investigaciones.

Quisiera recordar que en la investigación pediátrica su vieja vertiente clínica no está agotada, sino abierta a la observación atenta de todo pediatra. Le corresponderá en cualquier época el estudio del cambio en la historia natural de una enfermedad o patomorfosis. Así fui viendo la transformación en los exantemas infantiles, la atenuación de la fiebre reumática, de la escarlatina o la glomerulonefritis estreptocócica y el aumento de la patología autoinmune y alérgica o el predominio de la infección viral sobre la bacteriana.

La epidemiología igualmente puede mostrar como el niño que padece menos infecciones en la primera infancia es más propenso al asma, a las enfermedades autoinmunes y a la leucemia, posiblemente por efecto de su **“aislamiento inmunológico”**, como ya comprobé con la poliomielitis, que era más frecuente cuanto mejor era el nivel sanitario del país y más grave cuanto mayor era la edad del paciente.

Fue fácil en este tipo de investigación un estudio retrospectivo echando mano al archivo de historias clínicas, pero dados sus inconvenientes se pasó a la investigación prospectiva, seleccionando los parámetros objeto del estudio desde un momento dado y atendiendo a condiciones determinadas. También he ido viendo el predominio de los metaanálisis, con la revisión acumulada del resultado de diversos grupos o redes sobre un mismo tema.

En función de la actuación del investigador el trabajo podía ser también experimental y de observación, lo mismo que longitudinal (*incidencia de una enfermedad, como hice en su día con la tuberculosis*) o transversal o de corte, como establecer la prevalencia de sida, de alergia o ferropenia. Han sido destacados a este respecto los estudios de otros sobre crecimiento y nutrición, sin ignorar ninguno la preocupación por los

aspectos sociales o psicosociales de la infancia como el tabaquismo y las drogas en el niño, ya desde la época prenatal o neonatal, por no hablar de carencia afectiva y tantos otros problemas psicológicos.

En su día presté especial atención a la investigación terapéutica. La aparición frecuente de un nuevo medicamento y la distinta forma de reaccionar el niño siempre es un reto. Esta investigación farmacológica encontró en general menos objeciones y recibió ayuda con más facilidad. La norma habitual es comenzar por la anotación de lo comprobado en el adulto y luego pasar a experimentarlo en la edad pediátrica. Recuerdo mis lejanas aportaciones sobre sulfisoxazol (1953), hialuronidasa (1954), seroalbúmina (1963), yatrogenia neonatal (1965), quimioterapia antituberculosa (1968), terapéutica antileucémica (1970), 5-hidroxi-triptófano (1971), quimioterapia antiviral (1971), antirretrovirales (1988) o gammaglobulinoterapia (1965-1990). Procuré asimilar y contrastar las continuas aportaciones terapéuticas conforme iban llegando, hasta participar de manera un tanto tangencial en la impresionante oxigenación extracorporea por membrana o **ECMO**, el empleo del surfactante, el difícil avance en el tratamiento de los tumores cerebrales, los diversos anticuerpos monoclonales o la aparición continua de nuevos quimioterápicos antineoplásicos, antivirales y sobre todo antibióticos, que vienen a corregir su mal uso con aparición de la lamentable resistencia a la antibioticoterapia.

Al principio el estudio farmacológico se limitaba a describir los resultados. Pronto se impuso el ensayo randomizado o mejor dicho aleatorio y de doble ciego, junto con un mejor cumplimiento del **“consentimiento informado”**.

Al volver la vista hacia atrás sobre mi precaria participación en la investigación, mi impresión es que ya cumplía los imperativos éticos y en cierta forma asumía los preceptos de la Declaración de Helsinki, aún antes de ser dictada, ya que se tomaban bastantes precauciones en el estudio de la eficacia y tolerancia de un nuevo medicamento. El riesgo de la yatrogenia nunca dejó de preocuparme.

Consecuencia de las grandes tragedias iatrogénicas de los años 60 fue la aparición de una legislación muy restrictiva para el ensayo clínico en pediatría, de modo que el niño ha sido tan protegido, que ha quedado en parte al margen de algún progreso en farmacología. De esta forma ha llegado a ser un **“huérfano terapéutico”**, con el dilema de restringir la aplicación medicamentosa en la edad pediátrica y privar al menor de un medicamento, activo y útil en el adulto, pero no valorado en el niño.

¿Cuál es mi posición? Considero lógica y ética la práctica de **“ensayos clínicos en los niños”**, antes que contraindicarlos sólo en función de la edad, pero con un cumplimiento escrupuloso de su significado: experimento diseñado, cuidadosa y éticamente, con

el fin de contestar a unas preguntas concretas, respetando los imperativos éticos.

Aunque puede significar morder la mano que da de comer, debo aludir a un concepto preocupante en la investigación terapéutica. Se trata de lo denominado en inglés **“diseases mongering”**. Autores destacados lo están denunciando desde que Ray Moynihan publicó su trabajo en el 2002 y varios años después un libro, lo mismo que hizo más tarde Marcia Angell. En síntesis el problema que se denuncia es la creación, invención o exageración, aumentando la prevalencia de una nueva enfermedad que es autolimitada o simplemente un trastorno parafisiológico, como el síndrome premenstrual, el síndrome bipolar en cualquier persona que tiene cambios de humor, el déficit de atención con hiperactividad en un chiquillo normal muy movido, la menopausia, la tristeza, el poco apetito, la delgadez o el sobrepeso, la fobia social, la falta de motivación en el trabajo o el síndrome postvacacional. Hay que prestar atención y analizar con detenimiento cada caso para no acabar favoreciendo el empleo de un fármaco, que puede tener efectos secundarios peligrosos, como la fluoxetina o el metilfenidato. En la educación sanitaria relativa a medicamentos se debería **“informar pero no siempre persuadir”**.

La industria farmacéutica ha sido acusada de favorecer la difusión de tales **“enfermedades”**, pero se defiende diciendo que el diagnóstico lo hace el médico. Este a su vez proclama que es la comunidad la que induce el problema al solicitar cada vez un mayor nivel de salud y bienestar, elevando a la categoría de enfermedad lo que puede ser tan sólo una variante de la normalidad. Además, todo resulta fácil porque la práctica de hacer creer a la gente que está enferma no es nueva, sino una forma de dominar. Por otro lado, es difícil ir contracorriente o contra la moda incluso en medicina. No seguirla significa exponerse a que uno sea tachado de anticuado o de retrógrado. Dado que una buena ayuda para la investigación procede de la industria farmacéutica o dietética, la editora en jefe de *New England Journal of Medicine* en mayo del año 2000 se atrevió a preguntar: **“¿está en venta la medicina académica?”**. No hay que renegar de esta valiosa ayuda, pero merece la pena tomar nota de un posible abuso.

En cuanto a trabajos sobre nuevos métodos diagnósticos, puedo destacar algunos de una lista no exhaustiva y sin más comentario añadido, ya que el mero enunciado indica su repercusión, duradera o no, en la pediatría asistencial de cada tiempo y también en los aspectos fisiopatológicos. Sí citaré los autores responsables principales, una manera de proclamar mi admiración y gratitud: Cromatografía bidimensional urinaria en el recién nacido y lactante sano y en diferentes situaciones patológicas (*F. Rodríguez López y otros*), cromatografía de líquido cefalorraquídeo en las enfermedades neurológicas pediátricas (*G. González Carrillo*), parámetros sobre el metabolismo lipídico en el recién

nacido (*O. Altirriba*), lípidos fecales en el lactante sano y enfermo (*J. Cortadellas*), significado del zinc (*F. Fibla*).

En el terreno de la hematología, estudiamos diversos aspectos de las ferropenias (*J.A. Molina Font*), de la hemoglobina fetal (*F. Muñoz López*), la resistencia osmótica leucocitaria (*J. Jaramillo*), la eritropoyetina (*O. Cruz-Martínez*), el metabolismo del triptófano (*F. Rodríguez Hierro*), el ácido fólico (*R. Arcas Cruz*), las hemoglobinas anormales y los enzimas intraeritrocitarios (*varios colaboradores*).

Sobre inmunología y alergia, inmunoglobulina A secretora (*A. Palomeque*), IgE total y específica en la secreción nasal (*R. Monferrer*), algunos diversos de la inmunidad celular neonatal (*G. Aloy*) o primeros datos sobre el complemento y la properdina.

De las exploraciones bioeléctricas, señalo un trabajo pionero sobre electroencefalografía de las ictericias neonatales (*A. Torralbo*), el EEG de la anoxia y hemorragia intracraneal (*J. Avellaneda*), el reflexograma aquileo en el hipotiroidismo (*J.M. Lloret*), la ecocardiografía en la taquipnea transitoria del recién nacido (*A. Carceller*) y la valoración funcional del conducto arterioso persistente (*M. Rissech*).

Volviendo a los estudios de laboratorio, se investigaron las mucoproteínas séricas (*M. Tapia*), fosfatasa alcalinas intraleucocitarias para valorar la edad gestacional (*J. Pérez del Pulgar*), creatinasa en la encefalopatía hipóxico-isquémica (*A. Vallés*), fibrinógeno en las infecciones neonatales (*T. Orus*), viscosidad sanguínea relativa del recién nacido (*J. Gaspá*), niveles plasmáticos de hormona del crecimiento en condiciones normales, parathormona y calcitonina en el recién nacido (*M.L. Rubinat*), cortisol plasmático en el recién nacido normal y con distrés respiratorio (*J.M. Febrer*), función hipofisaria y tiroidea de la madre sana, con patología gestacional y recién nacido sano o patológico (*J. Perich*). Pruebas serológicas y bioquímicas para individualizar los diversos tipos de hepatitis y otras hepatopatías (*J.M. Pujals*) y alfa-1-antitripsina (*D. Pedrola*).

Hay que añadir otras investigaciones consideradas de interés en su momento como las enzimurias (*J. Figueras*), pepsinógeno urinario y plasmático (*M. Herrera*), aminoaciduria en nefropatías (*J. Gilabert*) y eje renina-angiotensina-aldosterona (*E. Ramos*), correlaciones clínico-radiológicas de las virosis respiratorias en la primera infancia (*J. M^a. Corretger*), betaendorfinas en los hijos de madre drogadicta (*C. Navarro*).

Y en el amplio terreno de la neurología y psicología dirigí trabajos sobre el test del dibujo de la familia en hijos de padres separados (*P. Castells*), el despistaje del trastorno de déficit de atención con hiperactividad (*L. S. Eddy*), diagnóstico de la lateralidad (*F. Corominas Beret*) y estudios trigémino-faciales (*J. Campistol*).

En cuanto a genética, ofrecimos aportaciones pioneras y de interés sobre listado cromosómico (*F. Ballesta*), presentación familiar del síndrome de Down (*J. Antich*)

y estudio citogenético de los estados intersexuales (*J. Fialho*). Y la preocupación continúa.

Omito la referencia a la investigación sobre procedimientos de prevención, pero no puedo terminar sin una autocrítica por lo que pueda tener de enseñanza. Al revisar mi modesta aportación a la investigación pediátrica, apenas un grano de arena, surge una primera objeción: **la poca repercusión lejana de la investigación realizada o tutelada**. Es un aspecto que no me concierne solo a mí. En una monografía reciente, Miquel Vilardell expone que le sucede a la mayoría de los investigadores, aunque al principio queden deslumbrados por el resultado inicial y por el aliento de su publicación en una revista de prestigio internacional.

En segundo lugar, considero excesivas en número mis **"líneas trabajo"**. Me faltó una conveniente polarización duradera en un tema. Lo advierto para aviso de caminantes, aunque podría contestar a la defensiva alegando que eran un exponente obligado de la posibilidad metodológica existente en cada momento y de las necesidades científicas o asistenciales cambiantes. Además una investigación, por modesta que sea, siempre resulta un medio de estrechar los lazos de trabajo en equipo y de recordar la conveniente actuación multidisciplinaria, entre otras ventajas.

Una tercera objeción derivada de la anterior es el frecuente cambio de la línea de investigación. Esto puede encontrar otra explicación en ese viejo vicio del individualismo. Más de un colaborador ha sido capaz, con más o menos ayuda mía, de montar una técnica nueva y compleja. Luego, terminado su trabajo doctoral, perdía el interés por ella y no era fácil la continuación por otro miembro del equipo. No es el único sitio donde esto ha ocurrido.

En cuanto a la investigación básica o no terapéutica, sólo diré que su necesidad me pareció demostrada con sólo recordar la llegada de nuevos conceptos en biología molecular, nueva genética y epigenética, de tanto impacto en la pediatría como en toda la ciencia médica. Para abordarla no sólo es necesaria una casuística suficiente, sino también contar con medios técnicos, personal preparado, recursos económicos, compatibilidad con las normas de ética y algo fundamental: elección correcta del trabajo de investigación con un objetivo claro.

Cumpliendo con todo esto, es posible encontrar más posibilidades de beneficio y no sólo para el grupo de niños sometidos al estudio, sino para toda la infancia.

Si el panorama de la investigación pediátrica todavía, al comenzar el siglo XXI, se considera pobre y el pediatra dedicado a ella tropieza con la escasez de recursos y de estímulos ¿qué no ocurriría hace medio siglo? No obstante, en mi cátedra de Cádiz de la Universidad de Sevilla, había conciencia de la necesidad de investigar entre otras razones porque también confiere un mejor soporte a la enseñanza y un óptimo fundamento a la

asistencia. En toda época consideré imprescindible investigar tanto para ahondar en la problemática patológica fundamental, como en el porqué de la variación fisiológica a lo largo de la edad pediátrica y siempre manifesté que todo niño enfermo es objeto primordial de una actualizada asistencia, pero si ésta es correcta, supondrá al mismo tiempo una labor docente y de investigación. En Barcelona, el laboratorio de pediatría, ocupó toda una planta, el altílo construido encima de la sala de lactantes. Allí nacieron una serie de estudios que completaron una lista de 70 tesis doctorales dirigidas, las 14 primeras realizadas en Cádiz.

Presento esta evocación con ilusión y prudencia porque el recuerdo a veces es un augurio del futuro. Con ser insuficiente, he tenido la suerte de participar en un período de avance evidente en la investigación pediátrica, si se tiene en cuenta el tiempo dedicado a ella por el nuevo pediatra, lo mismo que el número y calidad científica de lo publicado. Esto ha ocurrido de manera paralela con el progreso en la hospitalización infantil. En este medio se recogen sus mejores frutos: el perfeccionamiento de los esquemas de diagnóstico

y terapéutica, de modo que el moderno hospital pediátrico se ha ido convirtiendo en un centro de investigación biomédica. Pero también he comprobado que es posible una investigación en atención primaria o extrahospitalaria, como la investigación en patología psicosocial, la actualización de patrones de crecimiento y nutrición o el estudio de la calidad de vida.

Bibliografía

1. Cruz M. Tratado de Pediatría. 10ª edición. Majadahonda. Madrid. Ergon. 2011.
2. Cruz M et al. Manual de Pediatría. 3ª ed. Majadahonda. Madrid. Ergon. 2013.
3. Cruz M. Sesenta años de Pediatría inacabada. Majadahonda. Madrid. Ergon. 2010.
4. Cruz M, Bosch J. Manual ilustrado de enfermedades raras. Majadahonda. Madrid Ergon. 2014
5. Moya, M. La investigación en pediatría a día de hoy. An Pediatr (Barc) 2014; 81: 67-68.