

PEDIATRICS. 2022 APR 1;149(4):E2021052557

Interrupción temprana, informe de resultados y publicación de ensayos clínicos pediátricos

Early discontinuation, results reporting, and publication of pediatric clinical trials

Brewster R, Wong M, Magnani CJ, Gunningham H, et al.

RESUMEN

Introducción y objetivos: hay factores especiales, éticos, epidemiológicos y económicos, que son barreras para realizar investigación en niños. El panorama de los ensayos clínicos pediátricos, incluyendo los impulsores de la terminación y diseminación oportuna de los resultados, no se comprende bien. El objetivo fue caracterizar la prevalencia y los factores asociados con la interrupción temprana, el informe de los resultados y la publicación de ensayos clínicos pediátricos registrados en *ClinicalTrials.gov*.

Métodos: análisis transversal de ensayos clínicos que incluyeron pacientes <18 años, registrados en *ClinicalTrials.gov*, desde octubre de 2007 hasta marzo de 2020. Se realizó regresión logística múltiple para evaluar la asociación entre las características del estudio y los resultados primarios. Los datos de publicación se obtuvieron de *PubMed*, *ClinicalTrials.gov*, *Embase* y *Scopus*.

Resultados: el 11,1 % de los estudios se discontinuaron en forma temprana; las dificultades en el reclutamiento fueron la razón predominante para la interrupción. Solo el 23,5 % de los trabajos terminados, informaron los resultados y 38,8 % se publicaron dentro de los 3 años de finalizados. Los índices de interrupción y publicación mejoraron en forma significativa a través del periodo del estudio. Según la fuente de financiamiento, los estudios financiados por el gobierno (*odds ratio* ajustado [ORa] 0,72; IC95% 0,47-0,97) y los estudios académicos (ORa 0,64; IC95% 0,50-0,82) tuvieron menor posibilidad de interrupción en comparación con los estudios de la industria, y tuvieron más probabilidades de ser publicados (gobierno: ORa 1,94; IC95% 1,51-2,48), académicos: (ORa 1,61; IC95% 1,35-1,92). Los investigadores de estudios académicos tuvieron la menor probabilidad de informar los resultados (ORa 0,34; IC95% 0,31-0,52).

Conclusiones: la interrupción temprana y no informar o no publicar los hallazgos siguen siendo habituales en los ensayos clínicos pediátricos registrados, y se asociaron con la fuente de

financiación y otros aspectos. Se necesitan esfuerzos dirigidos a completar y difundir los resultados en forma oportuna para fortalecer la medicina pediátrica basada en la evidencia.

COMENTARIO

*La investigación en pediatría implica una máxima responsabilidad ética por involucrar a una población vulnerable. Si bien esto no debería ser una barrera, la investigación en pediatría es menos frecuente que en adultos; de hecho, el porcentaje de ensayos pediátricos de farmacología clínica autorizados en nuestro país entre 2011 y 2014 fue del 10 %.*¹

*Un ensayo clínico es el diseño metodológico de investigación que brinda el nivel más alto de evidencia. Los responsables de conducirlos tienen la obligación de minimizar los potenciales daños, de cumplir rigurosamente las normas éticas, de asegurar su finalización y de informar los resultados oportunamente. No hacerlo representa un incumplimiento del contrato con los participantes y una pérdida de tiempo y de recursos. En este artículo, Brewster y colaboradores, revelan que el 11 % de los ensayos clínicos pediátricos registrados en *ClinicalTrials.gov* fueron discontinuados, principalmente por dificultad en el reclutamiento, y que solo el 38,8 % fueron publicados. Además, notaron que los ensayos patrocinados por el gobierno o por instituciones académicas eran finalizados y publicados más frecuentemente que aquellos financiados por la industria. En un estudio similar, realizado en el periodo 2008-2010 sobre la misma base de datos, el 19 % fueron discontinuados, también más frecuentemente por dificultades en la inclusión de pacientes, y el 30 % alcanzaron la publicación.² Múltiples causas dificultan el reclutamiento de pacientes como complejidad del protocolo, cuestiones socioculturales, distancia geográfica, preocupaciones acerca de recibir un placebo y miedo a los efectos adversos, entre otras.³ Por consiguiente, el presente estudio pone de manifiesto la necesidad de identificar anticipadamente estas situaciones para alcanzar el tamaño muestral. Además, considerando que una investigación culmina al ser publicada en una revista científica evaluada por pares, hecho que permitirá su contribución a la generación del conocimiento, es decepcionante observar que la tasa de publicación, si bien aumentó en los últimos años, aún continúa siendo baja (<40 %). En conclusión, los hallazgos de este estudio demuestran que la discontinuación y la no publicación de resultados es un problema común en la investigación pediátrica, lo que exige la búsqueda de estrategias para evitar someter a nuestros pacientes a intervenciones inútiles.*

Alejandro Balestracci 

Nefrólogo Pediatra

Unidad de Nefrología, Hospital General de Niños

Dr. Pedro de Elizalde

Subcomisión de Investigación,

Sociedad Argentina de Pediatría

REFERENCIAS

1. Traversi L, Bolaños R. Análisis sobre ensayos de farmacología clínica en pediatría, en comparación con ensayos de farmacología clínica en adultos, en Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(1):34-40.
2. Pica N, Bourgeois F. Discontinuation and nonpublication of randomized clinical trials conducted in children. *Pediatrics*. 2016;138(3):e20160223.
3. Chaudhari N, Ravi R, Gogtay NJ, Thatte UM. Recruitment and retention of the participants in clinical trials: Challenges and solutions. *Perspect Clin Res*. 2020;11(2):64-9.

LANCET CHILD ADOLESC HEALTH. 2018 NOV;2(11):783-791.

Asociación entre las conductas de movimiento durante 24 horas y el coeficiente intelectual global en niños estadounidenses: estudio transversal observacional

Associations between 24 hour movement behaviours and global cognition in US children: a cross-sectional observational study
Walsh JJ, Barnes JD, Cameron JD, Goldfield GS, et al.

RESUMEN

Introducción: la infancia y la adolescencia son periodos cruciales para el neurodesarrollo, y las conductas durante un periodo típico de 24 horas contribuyen al desarrollo cognitivo. Las Guías Canadienses sobre el movimiento durante 24 horas para niños y adolescentes recomiendan para niños entre 8-11 años como mínimo, 60 minutos diarios de actividad física, 2 horas o menos de tiempo recreacional de pantallas por día y 9-11 horas de sueño por noche. El objetivo fue investigar la relación entre la adherencia a estas recomendaciones y el coeficiente intelectual global.

Métodos: estudio transversal observacional. Se obtuvieron datos del estudio Desarrollo del Cerebro Cognitivo de la Adolescencia, un estudio observacional de 10 años de duración. Los datos corresponden a 21 centros de EE. UU. entre el 1 de septiembre de 2016 y el 15 de septiembre de

2017. Participaron 4524 niños estadounidenses de 8-11 años de 20 centros del estudio. Las variables de interés fueron la adherencia a las recomendaciones de las guías en relación con la actividad física, el tiempo de pantalla recreacional y la duración del sueño. La variable principal de resultado fue el coeficiente intelectual global, evaluado con el instrumento del NIH; se analizó con modelos multivariados lineales de efectos mixtos, la relación con las variables de conductas de movimiento.

Los datos sobre todas las conductas de movimiento estuvieron disponibles para 4520 participantes. La media del número de recomendaciones cumplidas fue 1.1 (DE 0,9). Del total, 2303 (51 %) participantes cumplieron con las recomendaciones de sueño, 1655 (37 %) cumplieron al menos una recomendación mientras que 216 (5 %) cumplieron con las 3 recomendaciones. El coeficiente intelectual global se asoció positivamente con cada recomendación adicional cumplida ($\beta = 1,44$, IC95% 0,82–2,07, $p < 0,0001$). En comparación con no cumplir ninguna recomendación, las asociaciones con coeficiente intelectual global superior, se encontraron en participantes que cumplieron las 3 recomendaciones ($\beta = 3,89$, IC95% 1,43 a 6,34, $p = 0,0019$), solamente la recomendación sobre tiempo de pantalla ($\beta = 4,25$, 2,50–6,01, $p < 0,0001$) y tanto la recomendación sobre tiempo de pantalla como la de sueño ($\beta = 5,15$, 3,56–6,74, $p < 0,0001$).

Interpretación: cumplir con las recomendaciones sobre movimiento durante 24 horas se asoció con coeficiente intelectual global superior. Estos hallazgos resaltan la importancia de limitar el tiempo recreacional de pantallas y promover el sueño saludable para mejorar la cognición en los niños.

COMENTARIO

La infancia y adolescencia son una ventana de oportunidad en el neurodesarrollo, y todas las actividades que forman parte de las 24 horas del día de niñas, niños y adolescentes (NNyA) tienen repercusión en el mismo. Los hábitos saludables tienen un efecto positivo en el desarrollo del sistema nervioso central, potenciado por la neuroplasticidad.

El artículo hace hincapié en la adherencia a las "conductas de movimiento de 24 h" recomendadas en la Guía Canadiense, y el coeficiente intelectual global, en niños de EE. UU. de 8 a 11 años, a través de un estudio observacional transversal.

La Sociedad Canadiense de Fisiología del Ejercicio publicó en el 2016 la “Guía canadiense sobre movimiento durante 24 h de niñas/os y adolescentes: una integración de la actividad física (AF), conducta sedentaria y sueño”¹ donde se establecen recomendaciones basadas en la evidencia, sobre un “día saludable” para las edades de 5 a 17 años, que consisten en: actividad física 60 minutos diarios, sueño de 9-11 h por día, y menos de 2 horas de pantallas diarias. Estas recomendaciones dan un marco teórico para que los pediatras puedan abordar dichos aspectos en la consulta.

Los beneficios de cada uno de estos hábitos están desarrollados en la bibliografía:

- La AF se asocia a mejores indicadores de salud (presión arterial, niveles de colesterol, síndrome metabólico, obesidad y densidad ósea),² mayor desarrollo motor, cognitivo y social, mayor memoria de trabajo y mejores funciones ejecutivas. También se relaciona con mayores niveles de autoestima, mayor tolerancia al estrés y menor ansiedad y depresión.^{3,4} A mayor intensidad y regularidad de la AF, se encuentran mejores resultados en evaluaciones cognitivas. El total de AF,⁵ tiene efectos positivos en el desarrollo motor, menores niveles de estrés y mejor calidad de vida. Esto cobra importancia, porque el “movimiento de juego”, es decir, las actividades al aire libre, que se llevan a cabo como recreación de niñas/os, son más atractivas, y, por ende, tienen mayor accesibilidad. Tanto la AF estructurada (la que se realiza en clases organizadas o en un tiempo y con una intensidad prevista), como la no estructurada (actividades no organizadas, como por ejemplo, desplazarse caminando para hacer actividades cotidianas) se relacionan con la neuroplasticidad, a través de diversos mecanismos que se han observado en la zona frontal y en el hipocampo, que se relacionan con la memoria, el aprendizaje y funciones ejecutivas (incluyen la memoria de trabajo, inhibición de respuesta y flexibilidad cognitiva): aumenta el flujo sanguíneo y la oxigenación cerebral activando distintas zonas cerebrales, lo que permite mayor neurogénesis y cambios en la estructura neuronal; interviene en el aumento de serotonina y epinefrina (que influyen en el procesamiento de información) y en el aumento del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) (que permiten retrasar la apoptosis neuronal y favorecen la mayor ramificación dendrítica).
- El sueño, es un proceso activo imprescindible en el

desarrollo, y es la actividad que ocupa al menos un tercio del día. Participa en procesos de atención, memoria y aprendizaje, por lo que su buena calidad y cantidad se relaciona con mejor desempeño académico y cognición. Durante el sueño se llevan a cabo funciones que actúan en el crecimiento y reparación de los tejidos, en la neuroplasticidad, en la regulación de las emociones y en la recuperación de energía. También es el momento en el que se lleva a cabo la poda sináptica a través de la eliminación de las sinapsis más débiles.⁶ Esto es fundamental para la consolidación de la memoria. Por otro lado, la falta de sueño puede llevar a hipersomnia diurna, y esto a menor rendimiento académico.

- Existen diversas asociaciones a las conductas sedentarias, y esto puede deberse a que abarca distintas opciones, como, por ejemplo, uso de pantallas o lectura de un libro. En cuanto al primero, algunos trabajos proponen que la exposición por más de 3 horas al día, se relaciona con menores resultados en evaluaciones cognitivas.⁷ En el estudio se encontró que el mayor nivel cognitivo se asociaba a (ordenando de mayor a menor relación significativa): 1) la adherencia a las 3 recomendaciones, 2) adherencia al 2 de las mismas (límite de tiempo recreacional de pantallas y cumplir las horas de sueño propuestas) y 3) la adherencia al tiempo de pantallas.

Es de suma importancia que se promuevan dichos hábitos desde la consulta pediátrica, teniendo en cuenta los distintos factores que influyen en los mismos, y así poder ajustar las recomendaciones de movimiento de 24 h en conjunto con la familia.

Para que la promoción de los hábitos saludables sea más efectiva, es importante que en la consulta pediátrica se aborde su importancia teniendo en cuenta las posibles barreras para su alcance. Los factores que pueden dificultar el acceso a dichos hábitos pueden ser:

- dificultad en organización de horarios de los cuidadores principales por diversos trabajos,
- seguridad en algunos barrios, plazas o lugares públicos sin refacciones necesarias,
- distancias largas,
- costos económicos para participar en clubes o clases para AF estructurada,
- costumbres.

A modo de conclusión, abordar las conductas de movimiento de 24 h es de suma importancia. Como se demostró en el estudio, dichas conductas tienen efectos positivos en el desarrollo cognitivo, pero también debemos recordar que permiten oportunidades de aprendizaje para habilidades sociales, adaptativas y comunicacionales. Por estas razones, se debe continuar

trabajando de manera proactiva, en conjunto con las familias y la comunidad con proyectos que promuevan dichos hábitos.

María Belén Micheletti 

Centro de salud N.º 94, Córdoba, Argentina y Unidad de Pediatría del Desarrollo y la Conducta de la Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina.

REFERENCIAS

1. Tremblay MS, Carson V, Chaput JP, Connor Gorber S, et al. Canadian 24-Hour Movement Guidelines for Children and Youth: An Integration of Physical Activity, Sedentary Behaviour, and Sleep. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016;41(6 Suppl 3):S311-27.
2. Janssen I, Leblanc AG. Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2010;7:40.
3. Veldman SLC, Chin A Paw MJM, Altenburg TM. Physical activity and prospective associations with indicators of health and development in children aged <5 years: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2021;18(1):6.
4. Hillman CH, Pontifex MB, Castelli DM, Khan NA, et al. Effects of the FITKids randomized controlled trial on executive control and brain function. *Pediatrics.* 2014;134(4):e1063-71.
5. Poitras VJ, Gray CE, Borghese MM, Carson V, et al. Systematic review of the relationships between objectively measured physical activity and health indicators in school-aged children and youth. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016;41(6 Suppl 3):S197-239.
6. Rana M, Riffo Allende C, Mesa Latorre T, Rosso Astorga K, Torres AR. Sueño en los niños: fisiología y actualización de los últimos conocimientos. *Medicina (B Aires).* 2019;79 Suppl 3:25-8.
7. Council on Communications and Media. Media and young minds. *Pediatrics.* 2016;138(5):e20162591.