

LANCET. 2019 MAY 25;393(10186):2125-34.

Levetiracetam versus fenitoína como tratamiento de segunda línea del estado epiléptico convulsivo pediátrico (estudio EcLiPSE): estudio multicéntrico aleatorizado abierto

Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (EcLiPSE): a multicentre, open-label, randomised trial

Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, Messahel S, Humphreys A, Hickey H, Woolfall K, Roper L⁵, Noblet J, Lee ED, Potter S, Tate P, Iyer A, Evans V, Appleton RE; Paediatric Emergency Research in the United Kingdom & Ireland (PERUKI) collaborative.

Resumen

Introducción: Fenitoína es el anticonvulsivante endovenoso de segunda línea recomendado para el tratamiento del estado epiléptico convulsivo pediátrico en el Reino Unido; sin embargo, alguna evidencia sugiere que levetiracetam podría ser una alternativa efectiva y segura. Este estudio comparó la eficacia y seguridad de fenitoína y levetiracetam para el tratamiento de segunda línea del estado epiléptico convulsivo en pediatría.

Métodos: Estudio clínico aleatorizado y abierto realizado en 30 departamentos de emergencia del Reino Unido, en centros de segundo y tercer nivel. Los participantes entre 6 meses y hasta 18 años de edad, en estado epiléptico que requirieron tratamiento de segunda línea se asignaron en forma aleatoria (1 : 1) mediante un esquema generado por una computadora, a recibir levetiracetam (40 mg/kg en 5 minutos) o fenitoína (20 mg/kg en al menos 20 minutos), estratificados según centro. El objetivo primario fue el tiempo entre la aleatorización y la cesación del estado epiléptico convulsivo, analizado según intención de tratar. Se excluyeron los que no necesitaron tratamiento de segunda línea y aquellos que no dieron su consentimiento. Este estudio está registrado en el ISRCTN, número ISRCTN22567894.

Resultados: Entre el 17 de junio de 2015 y el 7 de abril de 2018 se evaluó la elegibilidad de 1432 pacientes. Luego de aplicar los criterios de exclusión, 404 pacientes fueron asignados en forma aleatoria. Luego de excluir los que no requirieron tratamiento de segunda línea y aquellos que no dieron su consentimiento,

286 participantes aleatorizados fueron tratados y tenían los datos disponibles: 152 del grupo levetiracetam y 134 del grupo fenitoína.

El estado epiléptico convulsivo se controló en 106 (70 %) niños en el grupo levetiracetam y en 86 (64 %) en el grupo fenitoína. La mediana de tiempo desde la aleatorización hasta la cesación del estado epiléptico fue 35 min (RIC 20 a no medible) en el grupo levetiracetam y 45 min (24 a no medible) en el grupo fenitoína (cociente de riesgo 1,20; IC 95 % 0,91-1,60; p: 0,20). Un participante que recibió levetiracetam seguido por fenitoína murió como resultado de un edema cerebral catastrófico no relacionado con ninguno de los tratamientos. Un participante que recibió fenitoína tuvo graves reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (hipotensión considerada inmediatamente como de peligro para la vida [una grave reacción adversa], aumento de las convulsiones focales y disminución de la conciencia en forma significativa [sospechada como una reacción adversa grave inesperada]).

Interpretación: Aunque levetiracetam no fue significativamente superior a fenitoína, los resultados, junto con reportes previos de perfiles de seguridad y mayor facilidad para la administración de levetiracetam, sugieren que podría ser una alternativa adecuada al uso de fenitoína como primera opción del tratamiento de segunda línea para el estado epiléptico convulsivo pediátrico.

Comentario

En el algoritmo para el tratamiento del estado de mal epiléptico en los niños, las benzodiacepinas son consideradas como el tratamiento de primera línea basado en la evidencia de ensayos controlados aleatorizados (ECA).¹ Sin embargo, alrededor del 30 % de los niños no responde a este tratamiento y hasta ahora no existía evidencia sólida que confirmara el mejor fármaco para el tratamiento de segunda línea. La fenitoína es el fármaco clásico usado para el estado de mal epiléptico convulsivo luego de las benzodiacepinas. En los últimos años se han incorporado en el algoritmo otros fármacos como ácido valproico y levetiracetam.

En este extenso ensayo abierto aleatorizado de 3 años en 30 departamentos de emergencias en el Reino Unido e Irlanda en niños de 6 meses a 18 años que necesitaron tratamiento de segunda línea para el estado del mal epiléptico convulsivo, Lyttle y colaboradores compararon fenitoína con levetiracetam luego del uso de benzodiacepinas.² El estado del mal se resolvió en

el 70 % de los niños en el grupo de levetiracetam y en el 64 % de los del grupo de fenitoína. Los autores concluyen que levetiracetam no es superior a la fenitoína, pero por el perfil de seguridad y la facilidad de administración, levetiracetam puede ser considerado como fármaco alternativo a la fenitoína. La importancia de este estudio es la evidencia de la eficacia y seguridad de levetiracetam para el tratamiento del estado de mal epiléptico convulsivo en pacientes pediátricos considerando además que esta condición de emergencia presenta un comportamiento dinámico y difícil de evaluar metodológicamente.

Simultáneamente en el mismo número de la revista, Dalziel y cols., publicaron un ECA comparando fenitoína y levetiracetam, llevado a cabo en Australia y Nueva Zelanda con conclusiones similares.³ En un comentario en relación a estos dos estudios se menciona el desarrollo de otro ECA comparando levetiracetam, fenitoína y ácido valproico.⁴ Con sumo interés esperaremos los resultados de este estudio.

A pesar del aporte de estos estudios recientes y debido a la refractariedad aún del tratamiento de los estados de mal epiléptico, se nos plantean nuevos desafíos para el desarrollo de futuros estudios metodológicamente sólidos para mejorar el manejo del estado de mal epiléptico.

Dr. Roberto Caraballo

Jefe de Neurología

Hospital de Pediatría "Prof. Juan P. Garrahan"

Referencias

1. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 2016; 16(1):48-61.
2. Lyttle MD, Rainford NEA, Gamble C, Messahel S, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of paediatric convulsive status epilepticus (ECLIPSE): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet.* 2019; 393(10186):2125-34.
3. Dalziel SR, Borland ML, Furyk J, Bonisch M, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019; 393(10186):2135-45.
4. Silbergleit R, Elm JJ. Levetiracetam no better than phenytoin in children with convulsive status epilepticus. *Lancet.* 2019; 393(10186):2101-2.

PEDIATRICS APR 2019,143(4) e20182012;
doi: 10.1542/peds.2018-2012

Diferencias en las interacciones entre padres e hijos pequeños con los libros electrónicos e impresos

Differences in parent-toddler interactions with electronic versus print books

Munzer TG, Miller AL, Weeks HM, Kaciroti N, Radesky J

Resumen

Estudios previos han documentado una menor interacción dialógica entre padres y niños preescolares durante la lectura de libros electrónicos en comparación con libros impresos. No se han descrito las interacciones entre padres y niños pequeños cuando leen los libros basados en tabletas disponibles en el mercado. El estudio examina las interacciones verbales y no verbales entre padres e hijos cuando leen libros electrónicos comparado con libros impresos.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio de laboratorio, videograbado, comparando 37 díadas de padres y niños pequeños que leyeron en tres formatos de libros: electrónico mejorado (efectos de sonido y/o animación), electrónico básico e impreso.

Se codificaron las verbalizaciones en intervalos de 10 segundos para los padres (dialógico, no dialógico, lectura de texto, directivas negativas relacionadas con el formato y comentarios fuera de la tarea) e hijos (relacionado con el libro, negativo y fuera de la tarea). Las manifestaciones de afecto compartidas (ej. reírse juntos) y la lectura colaborativa de libros se codificaron en una escala de 1 a 5 (5 = alto).

Resultados: Los padres mostraron significativamente una mayor cantidad de verbalizaciones dialógicas, lectura de texto y comentarios fuera de la tarea con los libros impresos; y menos comentarios relacionados con el formato del libro.

Los niños pequeños mostraron más verbalizaciones relacionadas con el texto, verbalizaciones totales, y puntajes de colaboración más altos con la lectura de libros impresos.

Conclusiones: Los padres y niños pequeños conversaron menos al leer libros electrónicos y la colaboración fue menor. Futuros estudios deben examinar aspectos específicos del diseño de tabletas y libros que apoyen la interacción entre padres e hijos. Los pediatras pueden continuar

promoviendo la lectura compartida de libros impresos, especialmente para los niños más pequeños.

Comentario

Lo que se conoce en este tema:

Cuando los preescolares leen libros electrónicos con los padres, estos pueden mostrar menos tendencia a dialogar, y cuando esto ocurre, el diálogo está centrado en la tecnología. No se sabe aún si las interacciones entre niños pequeños y padres difieren al leer libros electrónicos en comparación con los impresos.

Qué agrega este estudio:

Los padres se comprometen más en la lectura, hablando menos sobre el componente tecnológico y conversando más con sus niños cuando leen libros impresos comparado con libros electrónicos. Los libros impresos provocaron una mejor experiencia de lectura colaborativa entre padres y niños pequeños, en comparación con los libros electrónicos.

Los primeros tres años de la vida se reconocen cada vez más como un período crucial para el desarrollo temprano del cerebro, del niño y la preparación escolar.¹

Aunque existe información que sugiere que las nuevas tecnologías pueden mejorar o incluso reemplazar los libros para promover el desarrollo infantil, poco se sabe si esto es cierto, especialmente durante la primera infancia.²

La lectura compartida es una de las actividades más importantes que las familias pueden realizar para promover el desarrollo, ya que estimula el lenguaje, la alfabetización y la interacción con los padres.

Últimamente ha habido un incremento en la oferta de dispositivos para lectura de libros electrónicos.

Una de las razones por las que los libros y los juguetes son cruciales en la crianza, es que pueden actuar como accesorios para apoyar el desarrollo infantil temprano.^{3,4}

Estudios anteriores sugieren que los "efectos especiales" en los libros electrónicos pueden interferir con la comprensión del texto y la interacción padres-hijos.

Existen pocos estudios realizados con niños pequeños, una edad importante a considerar desde el punto de vista del desarrollo dada su inmadura capacidad atencional.

Los resultados revelaron que la lectura del libro impreso resultó en mayor verbalización y conexión entre padres y niños pequeños comparado con el libro electrónico estándar o mejorado.

Los dispositivos multimediales deben ser integrados

progresivamente en la vida de los niños, siempre con acompañamiento e interacción de los padres o cuidadores.

Dr. Guillermo Goldfarb

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez - CABA
Subcomisión de Tecnologías de Información y
Comunicación - SAP

Referencias

1. Strouse GA, Ganea PA. Parent-Toddler Behavior and Language Differ When Reading Electronic and Print Picture Books. *Front Psychol.* 2017; 8:677.
2. Tomopoulos S, Klass P, Mendelsohn AL. Electronic Children's Books: Promises Not Yet Fulfilled. *Pediatrics.* 2019; 143(4):e20190191.
3. High PC, Klass P; Council on Early Childhood. Literacy promotion: an essential component of primary care pediatric practice. *Pediatrics.* 2014; 134(2):404-9.
4. Healey A, Mendelsohn A; Council on Early Childhood. Selecting appropriate toys for young children in the digital era. *Pediatrics.* 2019; 143(1):e20183348.

ARCH DIS CHILD. 2019 MAY 11.

pii: archdischild-2018-316303. doi: 10.1136/

archdischild-2018-316303. [Epub ahead of print]

La adherencia al tratamiento con metformina disminuye durante las vacaciones escolares y los fines de semana en niños con diabetes tipo 1. Estudio aleatorizado controlado

Adherence to metformin is reduced during school holidays and weekends in children with type 1 diabetes participating in a randomised controlled trial

Leggett C, Giles L, Anderson JJA, Doogue M, Couper J, Pena AS.

Resumen

Introducción: La falta de adherencia a los tratamientos de las enfermedades crónicas de la infancia, tiene graves consecuencias para la salud y para los costos del sistema de salud. Los datos detallados y precisos sobre la adherencia en este grupo etario son mínimos.

Objetivo: Evaluar la adherencia a la medicación mediante sistemas de monitoreo electrónico en niños con diabetes tipo 1 (DM1).

Diseño: Una cohorte de 90 niños con DM1 (edad $13,6 \pm 2,5$ años, 41 varones) atendidos en dos clínicas pediátricas de diabetes, participaron

en un estudio doble ciego aleatorizado, controlado con placebo (1:1) durante 12 meses. Hubo un total de 28 336 días de observación; 7138 días de vacaciones escolares y 8875 días de fin de semana o feriados.

Método: La adherencia a la intervención (metformina o placebo, 45 casos en cada grupo) se midió objetivamente por medio del Sistema de Monitoreo de Eventos de Medicación que incluyó la proporción de dosis de medicamento tomadas y los patrones de adherencia diaria y la cantidad de tabletas a los 3, 6 y 12 meses. El estudio se completó en junio de 2015.

Resultados: La media y desvío estándar de las observaciones para cada participante fue de $363,3 \pm 42$ días; $94,1 \pm 12,6$ días de vacaciones escolares y $117,1 \pm 13,4$ días de fines de semana y feriados. La adherencia disminuyó durante las vacaciones (OR ajustado [ORa] 0,81; IC 95 % 0,72 a 0,1; $p < 0,001$) y los fines de semana o feriados (ORa 0,74; IC 95 % 0,69 a 0,80; $p < 0,001$). Los efectos adversos por la intervención no afectaron la adherencia en general (ORa 0,77; IC 95 % 0,3 a 2,01; $p = 0,6$). La edad, el género, el índice de masa corporal, la duración de la diabetes, la dosis de insulina, la HbA1c (hemoglobina A1c) o el nivel socioeconómico no predijeron adherencia.

Conclusiones: La adherencia a la medicación se redujo durante las vacaciones escolares y los fines de semana en niños con DM1. Las características clínicas incluyendo el nivel socioeconómico y la presencia de efectos adversos no predijeron adherencia.

Comentario

El artículo de Leggett y colaboradores pone interés en el tema de la adherencia al tratamiento en enfermedades crónicas. Este trabajo se realizó en el marco del Estudio Adelaide Metformin Trail que evaluó el efecto de la adición de metformina a la terapia insulínica en un grupo de adolescentes con diabetes tipo 1 (DM1). La hipótesis era que la adherencia disminuía en vacaciones o fines de semana y el cumplimiento se objetivó utilizando sistemas de monitorización electrónica de apertura de frascos. La hipótesis fue confirmada y esta fue independiente del nivel económico, edad, sexo, índice de masa corporal, control glucémico, o presencia de eventos adversos.

La adherencia es más dificultosa a medida que los tratamientos son más complejos.¹ Los adolescentes con DM1 tienen peor control glucémico y tasas más altas de complicaciones agudas que los adultos² y un mayor riesgo de complicaciones a largo plazo.³

Las rutinas familiares son un factor importante en la adherencia al tratamiento⁴ y el cuidado de la diabetes con horarios precisos puede ser disruptivo en los días de vacaciones. Es de esperar que cuando la motivación es diferente la adherencia puede verse comprometida como en situaciones de conflicto emocional o vacaciones donde las prioridades pueden cambiar. Se debe ser consciente de la influencia de estos cambios, no considerarlos un fracaso y evidenciarlos para poder actuar sobre ellos.⁵

Dra. Mabel Ferraro
Hospital Pedro de Elizalde, CABA

Referencias

1. Borus J, Laffel L. Adherence challenges in the management of type 1 diabetes in adolescents: prevention and intervention. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22(4):405-11.
2. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RN, et al. Current state of Type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care.* 2015;38(6):971-8.
3. White NH, Sun W, Cleary PA, Tamborlane WV, et al. Effect of prior intensive therapy in Type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT / EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes.* 2010;59(5):1244-53.
4. Greening L, Stoppelbein L, Konishi C, Jordan SS, Moll G. Child routines and youths' adherence to treatment for type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol.* 2007;32(4):437-47.
5. Gandhi K, Vu B, Eshtehardi S, Wasserman R, Hilliard M. Adherence in adolescents with Type 1 diabetes: strategies and considerations for assessment in research and practice. *Diabetes Manag (Lond).* 2015;5(6):485-98.

ARCH DIS CHILD. 2019 MAY 11.
pii: archdischild-2018-316382.
doi: 10.1136/archdischild-2018-316382.
[Epub ahead of print]

Experiencias de los padres ante el pedido de donación de órganos y tejidos: el valor de preguntar

Parents' experiences of requests for organ and tissue donation: the value of asking

Darlington AS, Long-Sutethall T, Randall D, Wakefield C, Robinson V and Brierley J.

Resumen

Objetivo: Una proporción de niños mueren y eso los hace potencialmente elegibles como

donantes de órganos y tejidos. No todos son contactados para la donación y las experiencias de sus padres no se conocen bien. El objetivo fue investigar en qué medida la donación de órganos y tejidos se discute como parte de la atención del final de la vida y explorar las experiencias de padres y profesionales de la salud.

Diseño: estudio retrospectivo cualitativo.

Lugar: estudio multicéntrico; los participantes fueron incluidos en dos unidades de cuidado intensivo neonatal, dos unidades de cuidado intensivo pediátrico, una unidad de cuidados intensivos cardiológicos y un hospital de cuidados pediátricos paliativos.

Pacientes: padres de duelo, padres de un niño con enfermedad crónica y profesionales de la salud.

Intervención: ninguna.

VARIABLES DE RESULTADO: punto de vista y experiencias de los padres y de los profesionales de la salud sobre la donación de órganos y tejidos.

Resultados: Se entrevistaron 24 padres de 20 niños; 21 eran padres de duelo y 3 eran padres de niños con enfermedades crónicas. A 7 padres se les preguntó sobre donación (a 13 no se les preguntó), 4 estuvieron de acuerdo y 2 fueron donantes. Se entrevistó a 41 profesionales de la salud. Los temas fueron la complejidad del proceso de donación, la donación como estrategia de aproximación, la importancia de preguntar, la dificultad de abordar el tema y las presunciones de los padres sobre la salud de los órganos (cuando no se discutió la donación).

Conclusiones: Estos hallazgos suman nuevo conocimiento sobre las presunciones de los padres sobre el valor de los órganos de sus hijos cuando no se plantea la donación, y que los profesionales de la salud rutinariamente no preguntan, algunas veces dudan de preguntar por temor a dañar la relación y la realidad y complejidad del proceso de donación. Dados los niveles actuales de conciencia sobre la donación de órganos y tejidos, el tema debería ser resaltado.

Comentario

La donación de órganos en pacientes fallecidos menores de edad es un tema crítico, en casi todas las sociedades del mundo. Este artículo recurre a un estudio multicéntrico, cualitativo y retrospectivo por medio de una encuesta a padres y profesionales de la salud; sólo el 25 % aceptó participar resultando finalmente 24 padres de 20 niños y 41 profesionales de la salud, a distancia y extemporáneo al fallecimiento.

Las respuestas de los padres que no hubieran donado son ya conocidas: no querer más agresiones sobre el cuerpo del niño, enojo o bien llevarlo a su casa en los momentos finales. No quedan claras las condiciones de los pacientes y su aptitud para la donación, se evidencia cierta dificultad en la comunicación entre los profesionales de la salud y los padres, la falta de herramientas de los profesionales para abordar el tema muerte-donación o pensar que es tarea de otro profesional y no asumir su propia responsabilidad. Al ser retrospectivo el cuestionario pierde algo de certidumbre ya que la muerte había ocurrido a más de un año y los padres podían haber elaborado el duelo o no, lo que podría modificar la respuesta que hubieran dado al momento de la muerte del niño. Al momento del fallecimiento sólo 4 padres acordaron la donación y que finalmente se concretó en 2 casos. En el sistema de salud de Inglaterra existe la figura de "Enfermera Especialista en Donación de Órganos", quizás semejante a los coordinadores de procuración que existen en la mayoría de los países con tasas altas de donación siendo nuestro país uno de ellos. La ley argentina establece que el médico tratante debe iniciar el proceso de donación y determina que las instituciones de salud deben contar con al menos un coordinador hospitalario de trasplante; si se trata de un potencial donante pediátrico en general los padres son rápidamente abordados por equipos altamente especializados. El trabajo no aporta datos significativos, finaliza con la Discusión y no presenta Conclusiones. Finalmente, el sistema de procuración inglés difiere ampliamente del argentino por lo que no permitiría extrapolar experiencias.

Dr. Luis Rojas

Ente Autárquico Instituto de Trasplante.
Ministerio de Salud

Referencias

- Gómez Sáez F. La donación como parte de los cuidados pediátricos al final de la vida [Mesa redonda]. 34 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos; San Sebastián, España: 23-25 de mayo de 2019. [Consulta: 30 de agosto de 2019]. Disponible en: https://secip.com/wp-content/uploads/2019/05/6-Mesa-Redonda_Donaci%C3%B3n.pdf
- ACCORD España. Informe 1: Prácticas clínicas al final de la vida en pacientes fallecidos con daño cerebral catastrófico y donación de órganos en España. Informe Final Noviembre 2015. [Acceso: 10 de agosto de 2019]. Disponible en: http://www.ont.es/infesp/ProyectosEnMarcha/Proyecto%20ACCORD%20Espa%C3%B1a_INFORME%20FASE%20PRIMERA%20COMPLETO%20FINAL_20151101.pdf

- Sarnaik AA. Neonatal and Pediatric organ donation: ethical perspectives and implications for policy. *Front Pediatr.* 2015;3:100.

PEDIATRICS 2019 JUL; 144 (1).

Patrones de pruebas de electrolitos en pacientes internados en hospitales pediátricos

Patterns of Electrolyte Testing at Children's Hospitals for Common Inpatient Diagnoses

Tchou M, Hall M; Shah S, et al.

Resumen

Objetivo: El uso excesivo de pruebas de laboratorio, y entre ellas de electrolitos, aumenta el gasto en salud y el daño al paciente.

Método: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en 41 hospitales pediátricos de tercer nivel de pacientes internados por alguna de las siguientes 8 condiciones: gastroenteritis, infección del tracto urinario, constipación, fiebre en lactantes, neumonía, infecciones de piel y tejidos blandos, bronquiolitis y asma. Prueba inicial de electrolitos fue definida como aquella que se realiza dentro de los primeros 2 días, y la prueba repetida como la posterior durante la misma internación en la que se realizó la prueba inicial. Fueron criterios de exclusión pacientes con condiciones crónicas complejas, estancias superiores a 7 días, con necesidad de cuidados intensivos, que usaran medicamentos que pudieran alterar los electrolitos séricos y/o que fueran derivados de otras instituciones.

Resultados: En 497 719 internaciones se observó una amplia variabilidad en las tasas de pruebas ajustadas, iniciales y repetidas, entre los hospitales. Las tasas específicas de pruebas de electrolitos en gastroenteritis estuvieron moderada a fuertemente correlacionadas con el promedio ponderado de las pruebas en otras condiciones (inicial: $r = 0,63$; repetida $r = 0,83$). Dentro de los mismos diagnósticos, las tasas de pruebas iniciales estuvieron asociadas con tasas significativamente mayores de pruebas posteriores para todos los diagnósticos excepto gastroenteritis.

Conclusiones: Las tasas consistentes de pruebas a través de múltiples diagnósticos sugieren estar relacionadas con factores institucionales como la cultura de la organización.

Comentario

El gasto en atención médica viene aumentando paulatinamente. Una proporción significativa de él está asociado al uso excesivo de exámenes complementarios, cuando los beneficios netos no exceden los daños. Un ejemplo pueden ser las determinaciones de electrolitos, que además suman efectos adversos para los pacientes: dolor en la extracción, ayuno, sueño interrumpido, anemia iatrogénica, etc. Por otro lado, reducir exámenes innecesarios puede disminuir repetir las pruebas, hacer otras determinaciones, evitar suplementar u otras intervenciones que se habrían corregido por sí mismas.

Fue hallada una amplia variabilidad en las pruebas de electrolitos iniciales y en su repetición entre los diferentes hospitales, extendida además a cada categoría diagnóstica. Muchos hospitales tuvieron rangos de determinaciones similares a través de las condiciones. En la mayoría de los diagnósticos, los hospitales con tasas más altas de pruebas iniciales tuvieron las mayores de repetición.

Surge entonces la idea que son los factores institucionales, más allá de la gravedad del caso, los que tienen un impacto significativo en las tasas de prueba y tienen el potencial de conducir a menor número de determinaciones. Una mayor oportunidad de agregar pruebas, desarrollo de hábitos de pedido similares a través de la práctica compartida, mensajes de liderazgo, ambientes de entrenamiento, cultura de la organización y transparencia de costos pueden afectar nuestro uso de los recursos del sistema.

Dr. Gustavo Marcelo Pereira

Coordinador General de Cuidados Intermedios y Moderados.
Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

PEDIATRIC PULMONOLOGY. 2018;35:1293-1302

Farmacocinética poblacional de amikacina en pacientes con fibrosis quística pediátrica

Population pharmacokinetics of amikacin in patients with pediatric cystic fibrosis

Paulo Caceres Guido, et al.

Resumen

Introducción: La amikacina es usada comúnmente en pacientes con fibrosis quística pediátrica (FQ) para el tratamiento de exacerbaciones pulmonares. La eficacia de la amikacina está relacionada con una relación concentración plasmática máxima/concentración

inhibitoria mínima (C_{max}/MIC) > 8. Los datos farmacocinéticos en pacientes con FQ pediátrica son escasos. El objetivo de este estudio fue desarrollar un modelo de farmacocinética poblacional (PopPK) que describe la disposición de amikacina en pacientes con FQ pediátrica.

Métodos: Se incluyeron pacientes con FQ menores de 18 años con exacerbación pulmonar que recibieron amikacina. Los pacientes recibieron diferentes regímenes de amikacina (30 mg·kg⁻¹ día⁻¹ cada 8, 12 o 24 horas) según el estado del paciente y protocolos hospitalarios. Se obtuvieron niveles séricos de amikacina para el monitoreo terapéutico de la droga. El modelo PopPK fue desarrollado usando MONOLIX Suite-2018R1 (Lixoft).

Resultados: Se incluyeron un total de 39 pacientes (114 concentraciones de amikacina). Las estimaciones poblacionales para la constante de la tasa de eliminación (k) y el volumen de distribución (V) fueron 0,541 horas⁻¹ y 0,451 L/kg, respectivamente.

La variabilidad entre sujetos y entre ocasiones fue 53 % y 16,5 % para k y 31 % y 22 % para V, respectivamente. El peso corporal fue una covariable significativa asociada con V. Según las simulaciones, casi el 70 % de los pacientes que recibieron 30 mg⁻¹ kg⁻¹ día⁻¹ cada 24 horas alcanzarían una relación C_{max}/MIC > 8, lo cual es un objetivo terapéutico apropiado, mientras que ningún paciente en los otros dos grupos (Q8 y Q12) lograría ese objetivo.

Conclusiones: El régimen de 30 mg⁻¹ kg⁻¹ día⁻¹ cada 24 horas cumplió el objetivo terapéutico para la amikacina más adecuadamente. Aunque todos nuestros pacientes tuvieron buenos resultados clínicos y un buen perfil de eventos adversos, se necesitan más estudios para redefinir la estrategia terapéutica óptima.

Comentario

La fibrosis quística es una enfermedad genética caracterizada por infección bronquial crónica supurativa con exacerbaciones recurrentes que se asocian al desarrollo de bronquiectasias y daño

pulmonar progresivo e irreversible en su evolución natural. La infección crónica por Pseudomonas aeruginosa es un factor de riesgo de mala evolución. Tanto ante su primer aislamiento en un paciente con mal estado general o en pacientes con infección crónica, es necesaria la administración de antibióticos aminoglucósidos asociados a beta lactámicos para lograr su erradicación, o como tratamiento supresivo. La recurrencia de las exacerbaciones, rasgo característico de la enfermedad, hace que la exposición a los aminoglucósidos sea importante en esta población.

La amikacina es el más utilizado en este contexto en nuestro país y son conocidos los efectos adversos a nivel auditivo y renal. Para una eficacia microbiológica óptima, la concentración máxima debe ser 8-10 veces mayor que la concentración inhibitoria mínima (CIM).

La frecuencia de administración ha sido establecida cada 8 o 12 horas y menos frecuentemente una vez al día. Gran parte de los estudios farmacocinéticos han sido realizados en adultos y los datos de la población pediátrica son escasos. Los autores de este trabajo han desarrollado un modelo farmacocinético para describir la disponibilidad de la amikacina en pacientes pediátricos con Fibrosis Quística y evaluar el efecto de los diferentes factores. Solo encontraron que el peso corporal explica casi la mitad de la variabilidad del volumen de distribución, que se encuentra aumentado al igual que la depuración en esta enfermedad, requiriendo dosis mayores que en otras patologías. La concentración máxima (relacionada con el efecto terapéutico) se alcanzó con mayor probabilidad en el esquema de una vez por día. La dosis de 30 mg/kg/día cada 24 horas alcanzó una relación entre la concentración máxima y la CIM asociada con éxito clínico en el 70 % de los pacientes. Este estudio suma evidencia que aseguran un rango terapéutico adecuado y buen perfil de seguridad con la administración en una única dosis diaria de la amikacina en niños con Fibrosis Quística.

Dr. Fernando Rentería
Neumólogo Infantil
Jefe de Servicio de Neumología
Hospital Sor Ludovica
La Plata, Argentina