



Comportamiento del proceso LADME de los medicamentos en niños

Dr. Hugo Juárez-Olguín,^{*,**} Dra. Eunice Sandoval-Ramírez,^{**} QFB. Adrián Guillé-Pérez^{*}

RESUMEN

La ruta que siguen los fármacos desde que son administrados se conoce como ruta LADME. Dicha vía comprende los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Cada uno de los procesos se relaciona estrechamente con los efectos terapéuticos y tóxicos de un fármaco, por ello tanto la forma de administración como el tipo de presentación farmacéutica deben ser tomados en cuenta. La ruta LADME ha sido poco estudiada en niños; generalmente se hacen inferencias de estudios en adultos, sin embargo, hoy en día, han aumentado los estudios por considerarse un área de riesgo. En el presente trabajo se analiza cómo es el comportamiento del proceso LADME en los niños.

Palabras clave: Biofarmacia, farmacocinética, medicamentos, liberación, absorción.

ABSTRACT

The route followed by drug after its administration is known as LADME. Such route refers to liberation, absorption, distribution, metabolism and excretion. It is important to know each part of the process because it has a close relation with efficacy and toxicity of drugs. According with the route of administration used and the pharmaceutical presentation selected by the clinician, the drugs can reach and maintain their therapeutic purposes, which are defined by LADME. Minimal studies on LADME have been done in children, although recently they have increased. The purpose of this paper is to analyze the LADME route followed by drugs in children.

Keywords: Biopharmacy, drugs, newborn, pharmacokinetics, distribution, excretion.

QUÉ ES LADME

Una rama importante de la farmacología estudia el paso de los fármacos a través del organismo en función del tiempo y de la dosis. Dicho ruta comprende los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos que por sus siglas se conoce como ruta LADME. A principios de los años setenta del siglo XX, la OMS definió farmacocinética como el estudio de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos¹.

Para facilitar la comprensión de estos parámetros, se utiliza el acrónimo LADME: Liberación: A partir de la forma farmacéutica. Absorción: Acceso del fármaco inalterado a la circulación sistémica. Distribución: A distintos

lugares del organismo, Metabolismo: Biotransformación de la molécula original a uno o varios metabolitos, que suelen ser menos tóxicos y menos eficaces que la forma inalterada (no metabolizada). Eliminación: Excreción del fármaco o los metabolitos del organismo por cualquier vía (renal, biliar, salivar, etc)².

Pocos autores consideran a la liberación como parte de esta ruta que siguen los fármacos, ya que implica una serie de conocimientos técnicos y de ingeniería, relativos la elaboración y estabilidad de las formas farmacéuticas para poder liberar al principio activo o fármaco de sus excipientes, lo que puede afectar principalmente la absorción³.

Para que un fármaco pueda ejercer su acción, luego de su liberación debe ser absorbido, transportado al tejido

* Laboratorio de Farmacología, Instituto Nacional de Pediatría, México

** Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondencia: Hugo Juárez Olguín. Laboratorio de Farmacología, Instituto Nacional de Pediatría, Av. Imán 1, 3^{er} piso, Colonia Cuicuilco, CP 04530, México DF.
Correo electrónico: juarezol@yahoo.com

Recibido: agosto, 2008. Aceptado: noviembre, 2008

Este artículo debe citarse como: Juárez OH, Sandoval RE, Guillé PA. Comportamiento del proceso LADME de los medicamentos en niños. Acta Pediatr Mex 2009;30(1):23-30.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

u órgano apropiado, penetrar en la estructura subcelular correspondiente e inducir una respuesta o alterar un proceso que se encuentra en marcha. El fármaco puede ser distribuido en forma simultánea o secuencial en diversos tejidos, fijado o almacenado, metabolizado y da origen a productos activos o inactivos; finalmente es excretado.

Cada uno de los procesos se relaciona estrechamente con los efectos terapéuticos y tóxicos de un fármaco; por ello tanto la forma de administración como el tipo de presentación farmacéutica deben ser tomados en cuenta.

Durante los procesos de absorción, distribución, biotransformación y eliminación, el fármaco debe atravesar algunas membranas biológicas.

CÓMO ES LADME EN LOS NIÑOS

El proceso de liberación de fármacos en pediatría ha sido poco estudiado ya que es infrecuente administrar medicamentos sólidos como tabletas, cápsulas o grageas en etapas tempranas de la vida de un niño. Sin embargo, cuando se decida usarlos deben considerarse sus características como tiempo de desintegración y de disolución de los comprimidos ya que es requisito indispensable para que se inicie la absorción. Caso especial es el de los supositorios en los que están bien establecidos los mecanismos de liberación del principio activo en la zona anorrectal, así como una adecuada disponibilidad del fármaco administrado por dicha vía.

Una vez que el fármaco se absorbe, penetra al sistema vascular, circula tanto en forma libre como unido a proteínas plasmáticas y se distribuye por todo el organismo. Los efectos del medicamento aparecerán, posteriormente será eliminado, por biotransformación hepática que va seguida de la excreción renal. Por esta razón los pediatras deben tener un conocimiento preciso de la fisiopatología de los problemas comunes en el niño para una apropiada intervención terapéutica.

La edad del niño, su talla y su peso corporal son variables que deben tomarse en cuenta, ya que la actividad de los fármacos depende de dichas variables y se hallan en estrecha relación durante los primeros años de la vida.

No obstante, en los lactantes el principal factor responsable de la variabilidad de la acción de los fármacos es la edad.

Con frecuencia los niños son hipersensibles a los fármacos; sus respuestas se localizan en el extremo izquierdo

de las curvas dosis-respuesta y de la distribución normal. Este aumento en la sensibilidad se debe a modificaciones de los procesos farmacocinéticos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción⁴.

EL RECIÉN NACIDO

El nacimiento se acompaña de una serie de cambios anatómicos y fisiológicos del recién nacido, necesarios para su adaptación al nuevo ambiente externo⁵. Por lo tanto, el manejo de los medicamentos que hace el organismo en esta etapa, es diferente del que ocurre en etapas posteriores de la vida.

Es evidente que los cambios morfológicos y fisiológicos del tubo digestivo modifican la absorción de los medicamentos. Durante el nacimiento tienen lugar algunas modificaciones, como la colonización bacteriana y las rápidas alteraciones en la circulación esplácica. El área de superficie disponible, influirá en la velocidad y la magnitud de la absorción, y el tubo gastrointestinal es una porción más grande del cuerpo en el recién nacido que a mayores edades⁶.

Parece ser que en etapas tempranas la permeabilidad intestinal está aumentada y el paso de moléculas ocurre con mayor facilidad. La absorción gastrointestinal de medicamentos está regulada por dos factores: la difusión dependiente del pH y el tiempo de vaciamiento gástrico, que sufren cambios continuos después del nacimiento⁷. Por ejemplo, al nacimiento el pH gástrico está dentro de los límites de neutralidad: 6.0 a 8.0; desciende 1.0 a 3.0 en las primeras 24 horas; en los siguientes nueve días se presenta una aclorhidria relativa.

A los tres años de edad los valores de pH gástrico son los del adulto. La baja acidez gástrica, explica las bajas concentraciones de algunas penicilinas en recién nacidos, en comparación con las de niños de mayor edad⁸.

El tiempo de vaciamiento gástrico también varía con la edad; es más lento en el recién nacido que en el adulto y así continúa hasta los seis meses de edad; aunque los movimientos intestinales son irregulares e impredecibles y pueden ser modificados por la dieta y los horarios de la alimentación⁹.

En la administración intramuscular o subcutánea de fármacos, la velocidad de absorción depende del flujo de sangre regional, el cual cambia durante las dos primeras semanas de vida. Existen variaciones en el flujo de sangre

en diferentes grupos musculares; puede estar aumentado bajo condiciones hipóxicas¹⁰.

ABSORCIÓN

Para que un fármaco llegue a su sitio de acción requiere pasar primero al sistema circulatorio. Este movimiento del fármaco depende primariamente del paso de la sustancia a través de las membranas de las células del tejido involucrado.

La absorción después de la administración oral, es influida por las características específicas del fármaco como son:

La velocidad de disolución del medicamento, su solubilidad en agua, y su grado de ionización. En los cambios debidos a la edad se hace necesario considerar al huésped y sus peculiaridades; por ejemplo, la absorción se modifica entre otras cosas por el contenido gastrointestinal, el pH, la motilidad intestinal, el tiempo de vaciamiento gástrico y el flujo sanguíneo del mesenterio¹¹.

La velocidad de absorción afectará tanto el tiempo como la duración de la concentración máxima, pero no el área bajo la curva de la concentración en función del tiempo. La absorción gastrointestinal se afecta por los cambios de maduración que ocurren a partir del nacimiento, por los cambios en el volumen de la secreción gástrica, por la motilidad intestinal y por el flujo sanguíneo.

El vaciamiento gástrico se afecta directamente por diversos factores, que se muestran en el cuadro 1. También influye la composición del alimento en dicha velocidad, ya que la relación del tiempo de vaciamiento gástrico, depende de la densidad del alimento; también influye con el tipo de ácidos grasos de la alimentación. Por lo tanto, la absorción de los fármacos que ocurre en el estómago, puede ser más rápida de lo esperado, cuando se altera la velocidad de vaciamiento gástrico.

Cuadro 1. Factores que influyen en la velocidad del vaciamiento gástrico en los recién nacidos.

<i>Disminución de la velocidad de vaciamiento gástrico</i>	<i>Aumento en la velocidad de vaciamiento gástrico</i>
Prematurez	Leche materna
Reflujo gastroesofágico	Alimentación hipocalórica
Síndrome de estrés respiratorio	
Enfermedad congénita cardíaca	
Ácidos grasos de cadena larga	

Algunos autores han observado que la leche humana estimula el vaciamiento gástrico más que una fórmula láctea. Los fármacos con gran afinidad por las proteínas o los que son liposolubles, pueden no ser absorbidos con rapidez por el estómago cuando los niños reciben fórmula, debido a la presencia continua de leche en el estómago.

La pobre absorción de algunas bases débiles, como las metilxantinas, por el pH bajo presente en edades avanzadas, no ocurre en los recién nacidos, quienes tienen disminuida la secreción de ácido gástrico y pH alto¹². Cuando no se consideran estas limitaciones en el cálculo de las dosis de medicamentos en los recién nacidos, se producen efectos tóxicos (Cuadro 2).

Cuadro 2. Factores que afectan la absorción oral de medicamentos en el recién nacido.

<i>Factores</i>	<i>Diferencias en el recién nacido</i>	<i>Efecto sobre la absorción de medicamentos</i>
pH	Alto	Afecta la difusión no iónica y estabilidad química de fármacos.
pH del intestino delgado	Alto	Variable: puede alterar los modelos del metabolismo
Flora microbiana	Disminuida y cualitativamente diferente	Puede disminuir la cantidad total: puede causar una variación más grande en la cantidad y la velocidad
Peristalsis	Irregular	Disminuye la velocidad de absorción para medicamentos absorbidos en el duodeno.
Tiempo de vaciamiento gástricos	Lento	

La absorción de la mayor parte de los fármacos, ocurre en el intestino delgado, cuya área de absorción es mayor y tiene células especializadas para la absorción. El tipo de bacterias y su grado de colonización influye en la absorción de algunos fármacos. Si bien el intestino fetal es virtualmente estéril, al momento de nacer tiene lugar una rápida colonización de bacterias, según el tipo de alimentación que se dé al niño.

En la etapa neonatal la flora bacteriana tiene importancia en la hidrólisis de fármacos conjugados secretados en la bilis; por otro lado, las bacterias intestinales pueden afectar la absorción de ciertas vitaminas, como la K.

Otro factor que influye en la absorción de los fármacos durante la niñez es la irregularidad en la motilidad intesti-

nal. El tiempo para alcanzar la concentración máxima en la sangre es mayor, pero el total del fármaco absorbido no difiere de un organismo inmaduro a uno maduro, como ocurre con el acetaminofen y el oxacepam.

Los modelos de absorción pueden cambiar considerablemente durante las primeras semanas de la vida extrauterina en relación a los cambios de maduración del flujo de sangre, particularmente si se acompaña de hipoxia. Es conveniente hacer énfasis en que, dependiendo de las propiedades fisicoquímicas de los compuestos, la absorción de los fármacos puede estar aumentada o reducida. Por otro lado, la mucosa intestinal del recién nacido puede absorber moléculas grandes, como las proteínas y este aumento en la permeabilidad a veces existe para otros compuestos químicos.

La disminución en la velocidad de absorción se observa con algunas sustancias que dependen de un transporte activo. Como la absorción de la mayoría de los fármacos se hace mediante difusión pasiva, la absorción intestinal en los lactantes es comparable a la de los adultos. No obstante, la acción de un fármaco en el lactante puede ser más peligrosa si se usa una vía de administración caracterizada por una absorción lenta, en vez de una vía de absorción rápida.

Cuando la absorción de un fármaco es rápida, su eliminación tiene escaso efecto sobre la concentración máxima que llega a alcanzar. En cambio, cuando el ritmo de absorción es lento, la concentración máxima depende de la relación entre los ritmos de absorción y eliminación. Cuanto más lento sea el ritmo de eliminación de un fármaco, es mayor su concentración sanguínea y la magnitud del efecto producido por una dosis correcta. Por consiguiente, un fármaco administrado a través de una vía de absorción lenta a una dosis calculada según el peso corporal, da lugar a concentraciones más altas en los lactantes que en el adulto, debido a que el ritmo de eliminación es más lento en los primeros. Así pues, la probabilidad de que la administración reiterada de una sustancia dé lugar a niveles tóxicos es mayor cuando se emplea una vía de administración de absorción rápida, debido a que esta concentración perdura durante mayor tiempo.

DISTRIBUCIÓN

Después de la absorción de los fármacos, éstos se distribuyen a todo el organismo por el torrente sanguíneo. La

distribución adecuada de los fármacos al sitio de acción depende de características como la liposolubilidad, el grado de ionización y su grado de unión a las proteínas plasmáticas o a otros tejidos específicos.

En el plasma, los fármacos se unen principalmente a la albúmina, lo que depende fundamentalmente de la estructura del fármaco y de la naturaleza de la unión formada con la proteína. Ésta puede afectarse por cambios cualitativos y cuantitativos de las proteínas plasmáticas como por la competición por los sitios de unión con compuestos endógenos o exógenos. Aún cuando los recién nacidos de término tienen albúmina plasmática en un valor inferior al de los adultos, las proteínas totales y la unión a las proteínas plasmáticas alcanzan los valores del adulto al año de edad.

Varios estudios farmacocinéticos apoyan lo anterior. Por ejemplo, la unión de salicilatos a proteína plasmática del recién nacido, por consiguiente la fracción del fármaco libre circulante se incrementa.

Juárez y cols, demostraron que el área bajo la curva de salicilatos depende del tipo y severidad de la enfermedad en niños con enfermedad autoinmune¹³.

El contenido reducido de grasa en el recién nacido y toda la alta liposolubilidad del diazepam, su distribución es más baja.

La unión del fenobarbital a proteínas decrece, lo cual determina su volumen de distribución mayor, lo que conduce a concentraciones más elevadas de fármaco libre (60-64%) que inclusive alcanza niveles más altos en niños con hiperbilirrubinemia.

Las diferencias en la unión a proteínas entre recién nacidos y adultos pueden deberse no sólo a la concentración más baja de proteínas plasmáticas sino también a las diferencias cualitativas en las propiedades de la unión¹⁴. Por ejemplo, algunas sustancias endógenas durante los primeros días de vida (ácidos grasos y hormonas) pueden ocupar sitios de unión, lo que reduce la capacidad de unión.

La composición corporal varía con el crecimiento fetal. El agua corporal total disminuye aproximadamente 76% de lo que tiene al nacimiento, lo cual refleja una disminución en la cantidad de líquidos extracelulares¹⁵. De tal manera que los fármacos solubles en agua tienen un volumen de distribución más grande en etapas tempranas del desarrollo. En cambio los fármacos solubles en lípidos como el diazepam y el tiopental varían en cuanto a su distribución

de acuerdo al contenido de grasa, ya que en los fetos el contenido de grasa es mínimo.

Los estudios epidemiológicos demuestran que las reacciones adversas a la prednisona, a la fenitoína y al diazepam, son más comunes en pacientes con hipoalbuminemia. La necrosis renal también causa disminución de los fármacos unidos a las proteínas.

El volumen de distribución de los fármacos (V_d) es un concepto hipotético para describir el espacio en que éste se distribuye. En un neonato de término el agua corporal es aproximadamente 70% del peso; este porcentaje disminuye al aumentar la edad del niño. Está dividida en: compartimiento intracelular y extracelular. Los fármacos hidrofílicos generalmente se distribuyen en ambos compartimientos y su concentración en ellos depende únicamente de su coeficiente de partición lípido/agua y de su grado de unión a las proteínas plasmáticas.

Por otro lado, el tejido adiposo aumenta en los primeros dos años de vida, hecho que es importante de considerar cuando se administren fármacos liposolubles como el fenobarbital, que puede depositarse en el tejido graso y provocar toxicidad. El incremento en el volumen de distribución de un fármaco soluble en agua produce una disminución en la concentración máxima y en el efecto máximo. En virtud de tal cambio en el V_d , la vida media de eliminación se alarga; por consiguiente, en la administración prolongada de un fármaco el intervalo entre las dosis tiene que ser mayor para prevenir su acumulación excesiva.

METABOLISMO

La mayor parte del metabolismo de los fármacos se lleva a cabo en el hígado. En el neonato, las enzimas oxidasas dependientes del citocromo P450 de función mixta, y las enzimas de la conjugación, son más bajas (50-70% menores que en el adulto); la formación de glucurónido por kilogramo de peso corporal (esencial para las funciones de glucuronización) alcanza los valores del adulto hasta el tercero o cuarto año de edad. Por ello, los neonatos tienen poca capacidad para metabolizar los fármacos, muchos de los cuales tienen depuraciones lentas y vidas medias de eliminación prolongadas en el cuerpo.

El cuadro 3 muestra algunos medicamentos cuya vida media se altera en el neonato. Por lo tanto, el proceso de maduración también debe considerarse cuando se administran fármacos en este grupo de edad, principalmente si el fármaco se administra en forma prolongada.

Los recién nacidos, y particularmente los prematuros, manifiestan cierta inmadurez de los sistemas enzimáticos responsables del metabolismo normal y de la biotransformación de los fármacos. Por ejemplo, varias de las enzimas microsómicas en la fase tipo I del metabolismo, como son: el citocromo p-450, hidroxilasa y algunas esterasas, y las que intervienen en la conjugación del ácido glucurónico de la fase II del metabolismo, no existen o se encuentran en ínfimas cantidades.

En consecuencia, ciertos metabolitos naturales y algunos fármacos tienen una biotransformación muy lenta o nula en los recién nacidos.

Cuadro 3. Vida media aproximada de diversos fármacos en neonatos y adultos.

Fármacos	Edad neonatal	Neonatos (t 1/2 h)	Adultos (t 1/2 h)
Acetaminofén		2.2 a 5	0.9 a 2.2
Diazepam		25 a 1 00	40 a 50
Digoxina		60 a 70	30 a 60
Fenitoína	0 a 2 días	80	12 a 18
	3 a 14 días	18	
	14 a 50 días	6	
Fenobarbital	0 a 5 días	200	64 a 140
	5 a 15 días	100	
	1 a 30 meses	50	
Salicilatos		4.5 a 15	10 a 15
Teofilina	Neonato niño	13 a 26 3 a 4	5 a 10

Las reacciones de de-alquilación pueden estar menos alteradas para mepivacaína y diacepam a diferencia de la teofilina y la cafeína, pero la n-metilación es el paso más afectado.

En la etapa postnatal, los sistemas enzimáticos se desarrollan con rapidez. La mayor parte de ellos alcanzan la actividad que existe en los adultos entre la primera y la octava semana posparto; probablemente todos logran su actividad máxima en del primer año de vida.

Preescolares, escolares y adolescentes

Aunque existen pocos estudios realizados en estas etapas de la vida, la mayoría indica que para varios medicamentos los niños en estas edades tienen una capacidad metabólica incrementada¹⁶. Por ejemplo, el metabolismo de fármacos se evaluó al determinar la vida media de eliminación de la teofilina, la cual sufre desmetilación a través de funciones de oxidación mixta. En los adolescentes se obtuvo una vida media de eliminación más corta que en los adultos. Asimismo, los niños entre uno y ocho años de edad metabolizan tanto la antipirina como la fenilbutazona mucho más rápidamente que los adultos. Lo mismo ocurre con el acetaminofen.

ELIMINACIÓN

La mayoría de los medicamentos administrados, ya sea metabolizados o inalterados, son eliminados del organismo por excreción renal.

La excreción renal de los fármacos es menor en las primeras etapas de la vida postnatal, en parte porque el ritmo de llegada del fármaco al riñón es menor. En el neonato, cuyo volumen de agua disponible para la distribución del fármaco es mayor, la concentración en la sangre que irriga los riñones es más baja. El volumen de sangre que pasa por el riñón del lactante, por unidad de tiempo es menor en proporción al contenido corporal del agua total. A causa del mayor volumen de distribución y el menor grado de irrigación sanguínea, el ritmo de filtración de los fármacos en el glomérulo del lactante es relativamente lento; así, el tiempo medio de eliminación de insulina es tres veces mayor en el lactante que en el adulto.

La inmadurez en los mecanismos de eliminación de los fármacos en el lactante tiene repercusiones de orden terapéutico. Cuando la dosificación se decide atendiendo al tamaño corporal, la acción farmacológica tiende a

prolongarse o a incrementarse o ambas cosas; según sea la vía caracterizada por una mayor rapidez de absorción, la concentración obtenida en el sitio de la acción y la intensidad de respuesta serán normales; pero si los niveles del fármaco permanecen por un tiempo prolongado, se corre el riesgo de que se acumule hasta alcanzar niveles tóxicos, si no se considera el intervalo de tiempo entre una y otra dosis.

La importancia de la madurez de la filtración glomerular para la eliminación de medicamentos es ejemplificada por el grupo de antibióticos aminoglucósidos (kanamicina, gentamicina, estreptomycin), los cuales se excretan inalterados. Sus vidas medias de eliminación en prematuros son más prolongadas que en recién nacidos de término y ambas son más prolongadas que en niños mayores. La digoxina también depende para su eliminación de su excreción glomerular, la cual es depurada lentamente en el recién nacido.

Los fármacos que dependen de secreción tisular, como la penicilina G y un buen número de penicilinas semisintéticas, se eliminan lentamente por el recién nacido.

Sus velocidades de excreción se relacionan directamente a la edad postnatal, las cuales llegan a los valores del adulto a las tres o cuatro semanas de edad. La comparación de niños prematuros con edades gestacionales de 30 a 33 semanas, e infantes pequeños para su edad gestacional, mostraron curvas de excreción de la ampicilina muy semejantes y ambos presentaron diferencias con prematuros de mayor edad gestacional, de 34 a 35 semanas¹⁷.

La regulación del equilibrio ácido-base no es tan eficiente como sucede en edades más avanzadas, lo que puede afectar la excreción renal de medicamentos. En individuos mayores el pH urinario cambia rítmicamente durante las 24 horas del día, de acuerdo a períodos de sueño y vigilia. Durante el sueño predomina un pH urinario ácido, el cual modificará la reabsorción tubular de fármacos dependiendo de su estado de ionización. En niños menores de un año este modelo rítmico de excreción urinaria está ausente.

El hecho de no reconocer que la tasa de eliminación de un fármaco se altera en el neonato puede ocasionar niveles subterapéuticos o excesivos del medicamento que se traducen en falla terapéutica o efectos tóxicos. La tasa de eliminación de los medicamentos a menor edad, puede provocar efectos tóxicos acumulados, como ocurre con el cloranfenicol que provoca el síndrome del niño gris¹⁸; contrariamente, una rápida eliminación de un fármaco, en

un régimen estándar de terapia, puede dar lugar a concentraciones insuficientes del medicamento, como ocurre en niños que reciben teofilina¹⁹.

DOSIFICACIÓN

Para administrar una dosis apropiada, se deben considerar las variaciones individuales debidas a los factores genéticos, al proceso de enfermedad y a la historia clínica del niño. Hasta hace 15 o 20 años, en los niños la dosis de un fármaco se establecía empíricamente de acuerdo a las reglas que consideraban la edad, el peso, la talla o la superficie corporal; de esta manera se calculaban las dosis para los neonatos como una fracción de las dosis de los adultos²⁰.

Estas variables somáticas están en relación a varias funciones fisiológicas, que durante el crecimiento cambian conforme al peso (masa muscular magra), a la longitud corporal, o a la superficie corporal (tasa metabólica basal). Aunque ninguna de estas reglas son ideales para determinar las dosis que se deben emplear en los neonatos, la superficie corporal parece ser la más adecuada, ya que esta variable tiene una mejor relación con algunos factores fisiológicos de importancia en la cinética de algunos fármacos²¹.

Las diferencias en las dosis calculadas dependen del método usado. Por ejemplo, la razón superficie corporal/peso corporal en el recién nacido de término es más de dos veces el valor que se obtiene en el adulto: así, la dosis de un medicamento calculado en un neonato sobre la base de esta razón es dos veces mayor que cuando se calcula según el peso corporal.

Prácticamente no existen investigaciones que evalúen la interacción entre procesos activos del crecimiento y desarrollo y los principios farmacológicos específicos, así como la influencia que tiene el estado de enfermedad. Es evidente, que debido a las complejidades del organismo en crecimiento y desarrollo resulta muy difícil establecer una base bien definida para la dosificación racional de medicamentos.

La inmadurez y el proceso general de crecimiento y desarrollo incrementan el riesgo potencial de intoxicación o de fracaso terapéutico y obligan a un mejor conocimiento del problema, de tal manera que el enfoque actual en el cual resulta importante identificar los efectos adversos; debe encaminarse a determinar la dosis óptima que mejore la eficacia y reduzca el riesgo de toxicidad.

CONCLUSIONES

Las características particulares de los niños desde recién nacidos y debido a su cambiante evolución corporal y fisiológica, se deben considerar como una población particular y de alto riesgo para la administración de los medicamentos. En la farmacología clínica pediátrica, aunque se encuentra limitada en el mundo entero, hoy en día, se han incrementado continuamente los estudios por considerarse un área de riesgo.

Existen numerosos fármacos útiles para el adulto o el niño mayor, pero para los cuales no se han hecho estudios en el recién nacido, que tomen en cuenta los múltiples cambios que continuamente ocurren en esa etapa de la vida. Es necesario señalar que muchos medicamentos son aprobados y lanzados al mercado, sin que se hayan realizado estudios necesarios en niños y muchas veces pueden poner en peligro la vida del recién nacido.

Por tanto, el médico debe analizar los aspectos fisiológicos del paciente y los aspectos farmacológicos del fármaco a prescribir, para la selección del régimen terapéutico que conduzca a un manejo racional de los medicamentos. En ocasiones, será necesario solicitar estudios clínicos que respalden la decisión del médico, en cuanto al esquema terapéutico que considere más adecuado para tratar a su paciente pediátrico y de esta forma obtener una mejor respuesta terapéutica sin olvidar las precauciones necesarias para asegurar la continuación del tratamiento sin ningún riesgo.

El médico debe estar consciente de los cambios de dosis de los medicamentos, determinados por alteraciones en los procesos de disposición de los medicamentos a diferentes edades; también debe estar consciente que los eventos adversos de los fármacos pueden hacerse aparentes inclusive muchos años después.

REFERENCIAS

1. Gibaldi M, Perrier D. Farmacocinética. Barcelona, España: Ed Reverté; 2004. p.5.
2. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
3. Wagner JG. Pharmacokinetics for the Pharmaceutical Scientist, Lancaster, PA: Technomic Publishing Company, Inc; 1993.
4. Nahata MC. Evolution of pediatric clinical pharmacy. Ann Pharmacother 2006;40:1170-9.

5. Lesko MS, Epstein FM, Mitchel AA. Recent patterns of drug use in newborn intensive care. *J Pediatr* 1990;116: 985-90.
6. Gilman TI. Therapeutic drug monitoring in the neonate and pediatric age group: Problems and clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1990;19:1-10.
7. Carlos MA, Babyn PS, Marcon MA, Moore AM. Changes in gastric emptying in early postnatal life. *J Pediatr* 1997;130:931-937.
8. MacLeod MS, Radde CI. *Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. St Louis: Mosby; 1993.
9. Yaffe A. *Pediatric Pharmacology Therapeutic Principles in Practice*. New York: WB Saunders; 1992.
10. Maxwell MG. *Principles of Paediatric Pharmacology*. New York: Croom Heim; 1984.
11. MacLeod MS, Radde RC. Eds. *Mechanism of Drug Absorption and their Development, Textbook of Clinical Pharmacology*. Massachusetts: PSG Publishing Co. Littleton; 1985.
12. Capers ChC, Ward SE, Murphy EJ, Job LB, Land AP. Use of theophylline in neonates as an aid to ventilator weaning. *Ther Drug Monit* 1992;14:471-4.
13. Juárez Olguín H, Flores Pérez J, Lares Asseff I, Loredo Abdala A, Carvajal Rodríguez L. Comparative pharmacokinetics of ASA and its metabolitos in children suffering from autoimmune disease. *Biopharma Drug Dispos* 2004;25:1-7.
14. McNamara P, Alcorn J. Protein Binding Predictions in Infants. *AAPS Pharm Sci* 2002;4:1-8.
15. Suzuki Y, Mimaki T, Cox S. Phenytoin age-dose-concentration relationship in children. *Ther Drug Monit* 1994;16:145-50.
16. Hattis D, Ginsberg G, Sonawane B, et al. Differences in pharmacokinetics between children and adults—II. Children's variability in drug elimination half-lives and in some parameters needed for physiologically-based pharmacokinetic modeling. *Risk Anal* 2003;23:117-42.
17. Prober GCh, Stevenson KD, Benitz EW. The use of antibiotics neonates weighting less than 1200 grams. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:111-21.
18. Lares AI, Lugo GG, Pérez GG, Pérez OB, Guillé PA, Juárez OH. Predicción bayesiana de las concentraciones séricas de cloranfenicol en niños con sepsis y desnutrición. *Rev Invest Clin* 1999;51:159-65.
19. Rodríguez PC, Udaeta ME, González TJ, Juárez OH, Belmont GA. Concentraciones de teofilina postdosis de impregnación y estudio farmacocinético en la quinta dosis de mantenimiento en recién nacidos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;48:164-71.
20. Dipiro JT, Spruill WJ, Wade WE, Blouin RA. *Concepts in Clinical Pharmacokinetics*, American Society of Health-System Pharmacists 4 ed. 2005
21. McGinnity DF, Collington J, Austin RP, Riley RJ. Evaluation of human pharmacokinetics, therapeutic dose and exposure predictions using marketed oral drugs. *Curr Drug Metab* 2007;8:463-79.



Consulte **Acta Pediátrica de México** en internet:

www.imbiomed.com.mx
www.actapediatrmex.entornomedico.org
www.intramed.net
www.revistasmedicasmexicanas.com.mx
www.artemisa.org.mx

E-mail:

actapediatrmex@entornomedico.org