



Trabajo Fin de Grado

*Diferencias y peculiaridades de  
la farmacocinética infantil y sus  
repercusiones en la  
administración de algunos  
fármacos*



**Lara Mercedes Pineda Sierra**

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGIA FARMACÉUTICA



**TRABAJO FIN DE GRADO**

**GRADO EN FARMACIA**

**DIFERENCIAS Y PECULIARIDADES DE LA  
FARMACOCINÉTICA INFANTIL Y SUS  
REPERCUSIONES EN LA  
ADMINISTRACIÓN DE ALGUNOS  
FÁRMACOS**

**Lara Mercedes Pineda Sierra**

**Sevilla, 12 de junio, 2019**

**Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica**

**Tutora: Prof. Dra. M<sup>a</sup> Rosa Jiménez-Castellanos Ballesteros**

**Tipología: Bibliográfico**

*A mi tutora, Prof. Dra. M<sup>a</sup> Rosa Jiménez-Castellanos  
Ballesteros, por aconsejarme y prestarme su ayuda  
brindándome sus conocimientos.*

# Índice General

<b>ÍNDICE DE TABLAS .....</b>	<b>4</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS .....</b>	<b>5</b>
<b>1 INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>7</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>11</b>
<b>3 METODOLOGIA .....</b>	<b>12</b>
<b>4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>13</b>
4.1 Farmacocinética pediátrica .....	13
4.1.1 Absorción .....	18
4.1.2 Distribución .....	20
4.1.3 Metabolismo.....	22
4.1.4 Excreción .....	24
4.2 Implicaciones de la farmacocinética en la administración de algunos fármacos en pediatría .....	25
4.2.1 Analgésicos .....	25
4.2.2 Anestésicos .....	27
4.2.3 Antibióticos .....	27
4.2.4 Anticancerosos .....	29
4.2.5 Anticoagulantes.....	29
4.2.6 Antiepilépticos.....	30
<b>5 CONCLUSIONES.....</b>	<b>32</b>
<b>6 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>34</b>

# Índice de tablas

<b>TABLA 1.-</b> Clasificación de subgrupos pediátricos por edad y peso corporal (traducida de Ernest et al., 2007). .....	14
<b>TABLA 2.-</b> Diferencias entre parámetros farmacocinéticos de pacientes pediátricos y adultos (traducida de Ernest et al., 2007). .....	16
<b>TABLA 3.-</b> Factores dependientes de la edad que afectan a la absorción gastrointestinal y el resultado farmacocinético resultante en relación con los niveles en adultos (traducida de Alcorn y McNamara, 2003). .....	19
<b>TABLA 4.-</b> Valores de aclaramiento desde el nacimiento hasta alcanzar valores adultos (traducida de Fernández et al., 2011). .....	25

# Índice de figuras

<b>FIGURA 1.-</b> Porcentaje de agua corporal para los distintos subgrupos pediátricos (traducida de Anderson, 2017).....	21
<b>FIGURA 2.-</b> Proporción de músculo y grasa en pediatría frente a pacientes adultos (traducida de Anderson, 2017). .....	22
<b>FIGURA 3.-</b> Desarrollo de la actividad enzimática desde el nacimiento hasta que se alcanzan los valores adultos (traducida de Lu y Rosenbaum, 2014). .....	23

## RESUMEN

La farmacocinética, entendida como el estudio y caracterización de la evolución temporal de los fármacos y de sus metabolitos en el organismo, ha evolucionado enormemente. Sin embargo, debido a los continuos cambios fisiológicos/bioquímicos del organismo pediátrico, que influyen considerablemente en los procesos farmacocinéticos, estos estudios no son habituales en la población infantil. Por ello, lo más frecuente es recurrir a la extrapolación de los datos obtenidos en adultos, y admitir que los efectos adversos son similares en ambos grupos de población. Para evidenciar estos hechos se realizó este trabajo donde se puntualizan las diferencias más relevantes entre la farmacocinética de ambas poblaciones; así como las repercusiones de esta farmacocinética infantil en la administración de algunos fármacos. Se enumeran primeramente una serie de características propias para los cinco subgrupos en los que se divide a la infancia, con el fin de entender mejor la farmacocinética en ambas poblaciones. En la población pediátrica la velocidad y el grado de absorción son variables. El efecto del primer paso se reduce alcanzando los valores de adultos en bebés. Una adecuada unión a proteínas plasmáticas ocurre a los 10-12 meses de vida. El volumen de distribución difiere entre ambas poblaciones, debido a las diferencias en agua y grasa corporal. La metabolización diverge debido a la maduración diferencial de los procesos hepáticos. La excreción renal es menor en los recién nacidos a causa de la inmadurez en la función renal. Así: a) como consecuencia de estar limitada la actividad del enzima CYP2D6 durante el primer año, la eficacia analgésica del tramadol se ve afectada; b) debido a los cambios en los parámetros farmacocinéticos en el Propofol, los niños muestran menor sensibilidad a la anestesia; c) la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos conlleva su administración limitada; d) la farmacogenética provoca absorción y eliminación muy variable de la rifampicina.

**PALABRAS CLAVE:** Interacciones fármaco-alimento, Farmacocinética infantil, Medicamentos pediátricos, Neonatos, Pediátrico.

## 1 INTRODUCCIÓN

La palabra **Farmacocinética** proviene de la fusión de dos vocablos griegos *pharmakon* que significa “remedio y veneno” y *kinetic* que significa “movimiento” (Wagner, 1971). Se podría, pues, definir a la farmacocinética como “el estudio de la evolución temporal de los niveles de fármaco en el organismo tras la administración de una dosis determinada, lo que incluye su absorción o entrada en el torrente circulatorio, su distribución a los diferentes tejidos y órganos, y su eliminación del organismo, sea por excreción o por metabolismo, que da origen a derivados más polares y más fácilmente excretables que su precursor” (Domenech et al., 1997); es decir, “el estudio y caracterización de la evolución temporal de los fármacos y de sus metabolitos en el organismo, a través del análisis cinético de las curvas concentración/tiempo o cantidad/tiempo obtenidas a partir de muestras de fluidos orgánicos” (Plá Delfina y Garrigues, 1997). La farmacocinética se rige, pues, secuencialmente por procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) (Saavedra et al., 2008).

Existe consenso entre la comunidad científica de que su origen tiene lugar a partir de dos publicaciones tituladas “Cinéticas de distribución de sustancias administradas al organismo” de Torsten Teorell publicadas en *International Archives of Pharmacodynamics* en 1937, donde el autor utiliza modelos cinéticos con base fisiológica (Gibaldi y Perrier, 1982). A partir de aquí, la farmacocinética evoluciona enormemente gracias entre otras cosas al desarrollo de la química analítica, al permitir detectar concentraciones de fármacos en muy pequeños volúmenes de fluidos biológicos, así como al procesamiento de los datos.

Lógicamente la Farmacocinética está estrechamente relacionada con la Farmacología ya que todos los procesos farmacocinéticos influyen en el comienzo, la intensidad y la duración de las respuestas farmacológicas e incluso, pueden actuar como factores limitantes de las mismas (Batchelor y Marriott, 2013). Mientras, la farmacología estudia el efecto de los fármacos en el organismo, la farmacocinética estudia los efectos causados en el fármaco cuando entra en contacto con el organismo. Así, cambios anatómicos, fisiológicos y bioquímicos que ocurren desde el nacimiento afectan a la farmacocinética / farmacología y, por lo tanto, a la biodisponibilidad de los medicamentos (Fernández et al., 2011). Por ello, para instaurar una terapéutica racional, es tan importante conocer las características farmacológicas de un fármaco como su comportamiento farmacocinético, que, al regular sus niveles, modula inevitablemente su acción y permite, entre otras muchas cosas, elegir la vía



de administración más adecuada, así como establecer las pautas de dosificación idóneas para alcanzar y mantener niveles eficaces y seguros de fármaco en el organismo (Domenech et al., 1997).

La farmacocinética básica encontró con el tiempo una segunda aplicación práctica en el campo del medicamento, concretada en “el estudio de la evolución temporal de los fármacos en el organismo enfermo y en grupos singulares de población (niños, gestantes, obesos y otros)”. Que hoy día constituye la **Farmacocinética Clínica** y que se ocupa principalmente del ajuste individual de la posología en estos grupos de población, entroncando así con la Farmacología Clínica (Plá y Garrigues, 1997).

En las poblaciones pediátricas, particularmente en los muy jóvenes, el análisis farmacocinético suele ser más simple que los estudios farmacodinámicos debido a la complejidad de este último. Por ejemplo, la medición de síntomas subjetivos como el dolor requiere diferentes instrumentos de evaluación para pacientes de diferentes edades (Batchelor y Marriott, 2013). Por ello, es irreal pensar que la eficacia y seguridad de los estudios clínicos de los fármacos utilizados en pacientes pediátricos están completamente demostradas en todos los casos. En estas circunstancias, los datos farmacocinéticos pediátricos que se usan se obtienen por extrapolación de los datos obtenidos en adultos o en grupos de edad pediátrica distintos de los grupos de edad solicitados (European Medicines Agency, 2006).

Sin embargo, la ciencia y la medicina han sabido durante décadas que no se puede tratar a los niños como “pequeños adultos”. Este principio fue declarado por Abraham Jacobi en su discurso presidencial ante la American Pediatric Society en 1889: “La pediatría no trata con hombres y mujeres en miniatura, con dosis reducidas y la misma clase de enfermedad en cuerpos más pequeños, sino... tiene su propio alcance y horizontes independientes. . . ” (Hines, 2013).

Hay muchos ejemplos de medicamentos en los que los perfiles farmacocinéticos difieren entre niños y adultos, lo que lleva a la necesidad de comprender mejor la fisiología pediátrica y los posibles efectos sobre la concentración de los fármacos. Así, por ejemplo, se sabe que la conciencia intraoperatoria bajo anestesia es mucho mayor en pacientes pediátricos que en adultos, como consecuencia de una mala comprensión de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos en los niños (Batchelor y Marriott, 2013).

Por todo ello, la aplicación de los conocimientos farmacocinéticos y farmacodinámicos en el campo pediátrico implica, pues, la comprensión del proceso de maduración en un organismo cambiante con la edad, desde recién nacidos prematuros hasta la adolescencia

(Fernández et al., 2011). Por poner solo un ejemplo, en la década de 1950, los niños fueron tratados con el antibiótico cloranfenicol, utilizando dosis simplemente extrapoladas de los niveles terapéuticos de adultos basados en el peso corporal. Numerosos niños sufrieron síntomas de emesis, respiración anormal, cianosis y colapso cardiovascular, conocido como el "síndrome del bebé gris", e incluso la muerte en algunos casos. Investigaciones posteriores revelaron que los niños afectados eran incapaces de metabolizar el antibiótico a su glucurónido, lo que daba como resultado niveles excesivos del fármaco activo y toxicidad mitocondrial. Sin embargo, esto no se debió a ninguna deficiencia genética, sino a niveles inmaduros de la enzima glucuronosiltransferasa UDP responsable de la transformación del cloranfenicol (Hines, 2013).

Por tanto, las discrepancias entre la farmacocinética de los adultos y los niños pueden deberse tanto a las diferencias fisiológicas como a la madurez de los sistemas enzimáticos y de eliminación de los fármacos. De manera que, mientras una dosis pudiera ser tóxica en la población infantil, en adultos podría tener efectos terapéuticos que mejoran la salud del paciente (Ginsberg et al., 2002).

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) considera que los pacientes pediátricos tienen el mismo derecho que los pacientes adultos a tener unas terapias basadas en buenas investigaciones científicas que aseguren el correcto uso del medicamento. Sin embargo, es consciente también, de que el número de pacientes incluidos en el programa de desarrollo pediátrico a menudo está restringido, por lo que los estudios son más difíciles en esta población (European Medicines Agency, 2006).

La aplicabilidad de los datos de eficacia de fármacos de acción sistémica obtenidos en adultos para la población pediátrica depende de una serie de factores como la etiología y el curso de la enfermedad, así como del mecanismo de acción del fármaco en ambos tipos de pacientes. Hasta ahora, y como ya se indicó, siempre que los datos de los adultos se consideren relevantes, la información farmacocinética de estos se utiliza para extrapolar la eficacia del fármaco a la población pediátrica. Por lo que, normalmente la evaluación de seguridad para los fármacos de acción sistémica y local a menudo se extrapola a partir de los datos obtenidos en adultos o de un grupo objetivo diferente dentro de la población pediátrica. Esto conlleva a admitir que la relación exposición-efecto adverso es similar en adultos y pacientes pediátricos (European Medicines Agency, 2006).

Desgraciadamente, la posibilidad de que se den marcadas diferencias de efectos secundarios entre ambas poblaciones es bien manifiesta. Por todo ello, la Agencia Europea del Medicamento señala que se deben tener en cuenta además la farmacología preclínica y

clínica del fármaco y, si es posible, los efectos conocidos de sustancias con un perfil farmacológico similar (European Medicines Agency, 2006).

Pero esta situación se complica si, además, tenemos en cuenta que en las poblaciones pediátricas existe evidencia de que una amplia gama de medicamentos se mezcla con alimentos blandos tipo yogur, mermeladas, miel, zumo de frutas etc., antes de su administración, con el fin de garantizar que éste es agradable para el paciente. Y, sin embargo, la extrapolación de los efectos de los alimentados observados en adultos en la población pediátrica es un área compleja y no muy estudiada. Ello es debido a que existen diferencias clave entre el tracto gastrointestinal de niños y el de los adultos, así como entre los patrones de alimentación tanto en términos de composición de los alimentos como de frecuencia de alimentación (Batchelor, 2015).

En clínica las interacciones significativas entre alimentos y medicamentos generalmente se evalúan en términos de concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ), tiempo para alcanzar esta  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) y área bajo la curva (AUC) en la gráfica concentración plasmática/tiempo. Las diferencias en la velocidad de absorción (más rápida o más lenta) alteran la  $T_{max}$ , pero es poco probable que afecten a  $C_{max}$  o AUC; sin embargo, diferencias en el grado de absorción afectan a  $C_{max}$  y AUC, ambas normalmente con mayor importancia clínica en comparación con los cambios en  $T_{max}$  (Batchelor, 2015).

A pesar de ello, la EMA no menciona estudios clínicos para evaluar los efectos de los alimentos sobre el papel de la farmacocinética en el desarrollo de medicamentos para la población pediátrica (European Medicines Agency, 2006).

## **2 OBJETIVOS**

El hecho reconocido de que “los niños no son pequeños adultos”, junto con todo lo anteriormente expuesto consideramos que tiene la suficiente relevancia como para realizar este trabajo fin de grado sobre la farmacocinética en la población infantil.

Por ello, son dos los objetivos concretos que nos hemos planteado:

1.- Farmacocinética pediátrica: resaltar las peculiaridades de la absorción, distribución, metabolismo y excreción en la población pediátrica respecto a la población adulta, y

2.- Estudiar cómo esta farmacocinética infantil repercute en la administración de algunos fármacos considerados importantes y característicos en esta población, como analgésicos, antibióticos, anestésicos, antiepilépticos, anticoagulantes y anticancerosos.

### 3 METODOLOGIA

La realización de este trabajo comenzó con la lectura de algunos artículos que nos facilitó nuestra Tutora. Ello nos permitió iniciar nuevas búsquedas que se han basado en la consulta de dos tipos de fuentes: bases de datos bibliográficos y libros. Entre los recursos bibliográficos electrónicos se han consultado “PubMed” (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) y la plataforma “ScienceDirect” (<https://www.sciencedirect.com/>).

Para la búsqueda de los artículos científicos se siguió el mismo protocolo. Primero se introdujeron las palabras clave de manera conjunta o bien en búsquedas diferentes: “drug-food interactions”, “neonates”, “paedriatic”, “pharmacokinetics”, “pediatric drugs”. Tras esta búsqueda se recopilaron gran cantidad de publicaciones que filtramos seleccionando las más actuales relacionadas con el tema que nos ocupa. Además, en algunos artículos se encontraron referencias muy interesantes a otros artículos de años anteriores que también han sido revisados y utilizados, cuando así lo hemos considerado.

## **4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **4.1 Farmacocinética pediátrica**

A pesar de que los pacientes pediátricos merezcan unos estudios farmacocinéticos de la índole de los estudios en adultos, existen razones importantes por las que no siempre se pueden realizar. Milne y Davis (2014) señalan entre las posibles causas por las que la Industria Farmacéutica no incluye niños en el proceso de desarrollo de medicamentos las siguientes:

- a) limitada población de pacientes para ciertas enfermedades,
- b) dificultades prácticas de realizar ensayos en niños,
- c) base científica limitada para la determinación de dosis,
- d) limitado potencial de comercialización comparado con los adultos, y
- e) responsabilidad y preocupaciones éticas.

Por esta última razón, los estudios de farmacocinética clínica y farmacodinamia no empezaron en la población infantil hasta 1970 (Lu y Rosenbaum, 2014).

Como ya se indicó anteriormente, lo común es extrapolar los resultados de los estudios en adultos a la población infantil, a pesar de que no es la mejor opción, ya que como desarrollaremos más adelante, desde el nacimiento hasta la edad adulta se dan una serie de modificaciones fisiológicas, anatómicas y bioquímicas, que afectan a los procesos farmacocinéticos y, que se incrementan en la época perinatal con grandes cambios y necesidades adaptativas que van a condicionar las respuestas a estos procesos (Saavedra et al., 2008). Pero, además, dentro de la propia población infantil estos también varían enormemente (European Medicines Agency, 2006).

Por todo ello, actualmente, los pacientes pediátricos son reconocidos como una población especial en relación con las terapias con medicamentos, ya que los cambios fisiológicos y bioquímicos que se producen continuamente en ellos podrían ser perjudiciales y tener un impacto negativo en la salud de esta población debido a su efecto en la farmacocinética y farmacodinamia del medicamento. Es por esta razón que a la población infantil se la clasifica en grupos de edades con el fin de realizar un estudio más exhaustivo para cada nivel.

La dependencia de la edad es una función de la composición corporal, funciones orgánicas, ontogenia de las vías de biotransformación de fármacos, progresión de la

enfermedad, funciones de los receptores farmacológicos, y parece ser especialmente importante durante los primeros 2 años de vida (Lu y Rosenbaum, 2014).

Así, la Conferencia Internacional de Armonización (European Medicines Agency, 2000; Pfliegera y Bertram, 2014) divide la infancia en cinco grupos de edad relacionados con las etapas de desarrollo y con las diferencias fisiológicas y farmacocinéticas. Estos grupos (rangos de edad) son:

- .- Recién nacidos prematuros.
- .- Recién nacidos a término (0-27 días).
- .- Lactantes y niños pequeños (1-23 meses).
- .- Niños (2-11 años), y
- .- Adolescentes (12-16 años en los Estados Unidos o 12-18 años en la Unión Europea)

(Food and Drug Administration, 1994; European Medicines Agency, 2005).

El Comité Europeo de Medicamentos para Uso Humano subdivide a continuación el grupo de edad "niños" (2-11 años) en " (2-5 años) y "niños en edad escolar" (6-11 años) para reflejar más claramente la capacidad de los niños en aceptar y utilizar diferentes formas de dosificación (European Medicines Agency, 2005). Sin embargo, la propia Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, 2000) reconoce que esta clasificación de la población pediátrica en categorías de edad es en cierta medida arbitraria porque los niños de la misma edad cronológica pueden desarrollarse a ritmos diferentes.

Ernest et al. (2007) enumeran una serie de características propias para cada subgrupo de edad (Tabla 1). Así, empezando de menor a mayor edad (Tabla 2):

**Tabla 1.-** Clasificación de subgrupos pediátricos por edad y peso corporal (traducida de Ernest et al., 2007).

<b>Sub-grupo pediátrico</b>	<b>Edad</b>	<b>Peso medio (kg)</b>
Prematuro	< 37 semanas gestación	<3.4
Neonato	0 – 27 días	3.4
Bebés y niños pequeños	28 días a 23 meses	3.4 – 12.4
Niños	2 – 11 años	12.4 a 39.0
Adolescentes	12 – 16/18 años	39.0 – 72.1 (chicos)/ 60.3 (chicas)

a.- **Niños prematuros:** este grupo de pacientes no es homogéneo, ya que existen grandes diferencias de desarrollo en un recién nacido con 25 semanas de gestación (0.5 kg) en comparación con un recién nacido con 30 semanas de gestación (1.5 kg). Este hecho se debería de tener en cuenta a la hora de la administración de medicamentos, ya que al sufrir estos niños unos rápidos cambios tanto farmacológicos como fisiológicos van a requerir una dosis única y exclusiva para evitar daños en su organismo. Esto es debido principalmente a la inmadurez de los mecanismos de aclaramiento renal y hepático.

b.- **Pacientes nacidos a término o neonatos:** son un grupo heterogéneo de niños desde el nacimiento hasta los 28 días de vida (Anderson, 2017). Aunque inmaduros aun, pero más desarrollados que los pacientes del grupo anterior. Los medicamentos que presentan una elevada afinidad por proteínas tienen un alto porcentaje libre en estos recién nacidos debido a la unión competitiva entre la albumina y la bilirrubina. Los niveles de bilirrubina están elevados en estos pacientes, por tanto, su desplazamiento podría causar toxicidad en el sistema nervioso central, debido a la inmadurez de la barrera hematoencefálica. El aclaramiento renal y hepático ya está más desarrollado, pero los fármacos van a ser excretados lentamente. Por ello, es importante monitorizar este proceso y evitar cualquier efecto nocivo. Una de las diferencias más importantes entre el tratamiento pediátrico y en adultos es el consumo de oxígeno, que en pacientes lactantes va a ser el doble que en los adultos. Es por este motivo que, por ejemplo, los fármacos anestésicos van a eliminarse más rápidamente que en adultos, ya que existe una menor capacidad funcional residual pulmonar por unidad de peso corporal y, un mayor flujo de sangre a los tejidos y órganos como cerebro, corazón, hígado y riñón. En adultos estos órganos representan el 10% del peso corporal frente al 22% en recién nacidos.

c.- **Bebes y niños pequeños:** en esta población destaca la velocidad de maduración y crecimiento. La absorción oral es ya mucho más fiable, ya que con 23 meses se alcanzan los niveles de pH gástrico similar a los de adultos y, los mecanismos de aclaramiento están madurando rápidamente. Las tasas de vaciamiento gástrico y las tasas generales de la motilidad intestinal disminuyen durante la lactancia y la infancia primaria. A pesar de esto, la curva de concentración plasmática frente al tiempo sigue siendo la misma. Por ello, durante la infancia es importante utilizar con precaución las formulaciones de liberación sostenida.

d.- **Niños de entre 2 a 11 años:** presentan unas vías de eliminación maduras. Los pacientes de este subgrupo y los del subgrupo anterior tienen un estrato corneo más delgado que en adultos y, como consecuencia en estos niños existe una alta tasa de exposición sistémica de los fármacos, que va a tener un gran impacto para su crecimiento y desarrollo.



Además, los fármacos activos del SNC podrían afectar negativamente a las funciones psicomotoras. Esto se podría evaluar realizando un control médico de estos pacientes, relativo a su desarrollo corporal, aumento de peso y rendimiento escolar. En esta población es muy útil la vía rectal, ya que a veces se presentan dificultades para tragar una formulación sólida por vía oral. De esta manera, también se estaría evitando la necesidad de administración parenteral, que es dolorosa. Además, la vía rectal es más rápida que la oral, por tanto, también se podría usar en casos de urgencia.

e.- **Adolescentes:** al pertenecer el grupo al que enlaza a los pacientes pediátricos con los adultos se podría pensar que va a haber unos niveles muy similares entre ambos. Sin embargo, en este rango de edad, habría que destacar la pubertad y, con ello los cambios hormonales que se dan juntamente con este fenómeno. En particular, el impacto sobre las hormonas, especialmente las sexuales, la actividad sexual y la necesidad de anticonceptivos pueden ser factores importantes en el diseño de los ensayos clínicos. Además, de estas variables, cabe destacar alguno que otro, que desgraciadamente cada vez están más a la orden del día, como puede ser el consumo de alcohol, drogas, tabaco... Todo ello va a afectar directamente a las etapas farmacocinéticas (absorción, distribución, metabolismo y excreción) y, por tanto, a la dosis requerida para cada situación. Por ejemplo, existen dos casos opuestos, la administración de midazolam presenta mayor riesgo de efectos adversos en pediatría requiriéndose dosis más bajas de las previstas, mientras que, en el otro extremo, la gabapentina requiere dosis más altas en esta población.

Todas estas diferencias entre adultos y la población pediátrica, tal como se resumen en la Tabla 2, pueden afectar a la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos y, por lo tanto, a la dosis requerida (Ernest et al., 2007).

**Tabla 2.-** Diferencias entre parámetros farmacocinéticos de pacientes pediátricos y adultos (traducida de Ernest et al., 2007).

<b>Parámetros</b>	<b>Pediátricos comparados con adultos</b>
pH Gástrico	Neonatos aclorhídricos; pH mucho más alto que en adultos.
Velocidad de Aclaramiento	Mayor en niños pequeños (bebés) y niños que adultos.
Vaciamiento gástrico	Más rápido en neonatos que adultos; más lenta en niños pequeños (bebés) y niños que adultos.

La Agencia Europea de Medicamentos señala que los **estudios farmacocinéticos** se podrían enfocar **en la población pediátrica** bajo dos líneas de investigación. Una primera estaría dirigida a clasificar la población pediátrica por grupos de edades. Es decir, se incluirían en el estudio los grupos de edades que tengan características más diferentes al grupo de referencia (población adulta), pudiendo excluir los grupos de edades cuyas características fueran similares a las de adultos. Cabe puntualizar que además de la edad, la clasificación de la población pediátrica debería estar basada en otras variables como la función renal, metabólica, etc. (European Medicines Agency, 2006).

Un segundo enfoque consistiría en que los datos farmacocinéticos deben cubrir y distribuirse uniformemente a lo largo de todo el rango de edad previsto para el tratamiento. Si es factible, se debe intentar equilibrar la población del estudio en cuanto a los factores que se prevé afectarían a la farmacocinética del fármaco específico, por ejemplo, función renal, hepática, relación edad/peso, estado de la enfermedad, etc. Para ello, es importante que el número de pacientes del estudio sea el suficiente para una estimación adecuada de la variabilidad interindividual en cada subgrupo (European Medicines Agency, 2006).

En general, es tanto más difícil evaluar la farmacocinética, cuanto más joven es el paciente, debido a que su organismo está en vía de desarrollo, por tanto, es de vital importancia tener esto en cuenta. En este sentido, cabe destacar de manera especial un órgano esencial en la metabolización de fármacos, como es el hígado. Al no estar totalmente desarrollado en los niños, los datos de interacciones que se conocen son las de pacientes adultos; por consiguiente, es más difícil extrapolar una estimación, ya que el hígado en los pacientes de referencia si está desarrollado. Esta es una diferencia importante de ambas poblaciones que no puede pasar desapercibida (European Medicines Agency, 2006).

Para poder diferenciar en profundidad la **farmacocinética en la población pediátrica** frente a la de población adulta, vamos a centrarnos en las características de cada etapa del proceso farmacocinético (ADME) en pacientes pediátricos. Pero también, y por una vía paralela, es importante conocer las diferencias fisiológicas y anatómicas de un paciente pediátrico respecto a un paciente adulto, para así entender el comportamiento farmacocinético de un fármaco en ambas poblaciones.

Como paso previo al proceso farmacocinético, señalamos la **liberación del principio activo** de un medicamento. Esta puede diferir en los niños ya que el tiempo de tránsito intestinal y la composición del fluido intestinal (incluyendo el pH), afectan significativamente la disolución del medicamento (Tabla 2). Se ha observado que el tiempo de tránsito intestinal es más corto en niños pequeños, lo que puede reducir la cantidad de fármaco absorbido, en

particular para los medicamentos poco solubles o de liberación modificada como por ejemplo, en el caso de la teofilina (Batchelor, 2015).

#### **4.1.1 Absorción**

En relación con la **absorción**, los pocos estudios de biodisponibilidad que se han realizado de fármacos (por ejemplo, fenobarbital, sulfonamidas y digoxina) y de nutrientes (por ejemplo, arabinosa y xilosa) sugieren que los procesos de transporte pasivo y activo están completamente maduros en los bebés aproximadamente a los 4 meses de edad (Batchelor, 2015).

Según Saavedra et al. (2008), la absorción de un fármaco y su biodisponibilidad va a depender en gran medida de la vía de administración, siendo en esta población la más usada la vía oral. Por ello deberemos de controlar ciertos parámetros, que Alcorn y McNamara (2003) resumen en la Tabla 3, como:

- el pH intraluminal (estado de aclorhidria debido a la ingesta de líquido amniótico y a la inmadurez del sistema de secreción ácida): que no llega a alcanzar valores adultos hasta los 2 años y medio de vida.

- la difusión pasiva: que depende de la liposolubilidad y grado de ionización del fármaco.

- el vaciamiento gástrico: que va a ser prolongado e irregular dependiendo del tipo de alimentación (líquida o sólida), sobre todo en los primeros días de vida, ya que hay ausencia de peristaltismo.

- la velocidad de absorción: que será más rápida si el medicamento se administra en forma líquida (siendo la más frecuente en la población pediátrica).

- Madurez de la mucosa intestinal, de la función biliar, de la actividad de las enzimas pancreáticas y  $\beta$ -glucorinidasa: la inmadurez de la función biliar, principalmente en el recién nacido, conlleva a una escasa secreción biliar por lo que se altera la absorción de fármacos liposolubles. Además, la deficiencia de la  $\alpha$ -amilasa intestinal provoca una absorción irregular e incompleta en los profármacos, que requieren de esta enzima para hidrolizarse a la forma activa (Kearns, 2000).

- la colonización del intestino por la flora microbiana: que va a ser capaz de metabolizar algún que otro fármaco y, por tanto, influirá en su biodisponibilidad.

El resultado farmacocinético es que la velocidad y el grado de absorción son variables y que el efecto del primer paso se reduce significativamente alcanzando los valores de adultos

en bebés. Por lo tanto, incluso cuando un fármaco es absorbido por vía oral, su destino metabólico puede ser diferente en diferentes edades pediátricas debido a la maduración diferencial de los procesos hepáticos (Bowles et al., 2010).

**Tabla 3.-** Factores dependientes de la edad que afectan a la absorción gastrointestinal y el resultado farmacocinético en relación con los niveles en adultos (traducida de Alcorn y McNamara, 2003).

<b>Factor fisiológico</b>	<b>Prematuro</b>	<b>Neonato (1 día-1 mes)</b>	<b>Niño (1 mes-2 años)</b>
pH gástrico	1-3	>5	Parecida adulto
Tiempo de vaciamiento gástrico	Reducida (variable)	Reducida (variable)	Incrementada
Área superficial intestinal	Reducida	Reducida	Parecida adulto
Tiempo de tránsito intestinal	Reducida	Reducida	Incrementada
Función pancreática y biliar	Muy inmadura	Inmadura	Parecida adulto
Flora bacteriana	Muy inmadura	Inmadura	Inmadura
Actividad enzimática/transporte	Muy inmadura	Inmadura	Próxima a la del adulto
<b>Farmacocinética</b>			
Velocidad y extensión de la absorción	Variable	Variable	≥ adulto
Efecto de primer paso gastrointestinal	Muy reducida	Reducida	Próxima a la del adulto

Además, hay que señalar que, aunque la vía oral sea la más común, algunos principios activos también se van a administrar por otras vías. Así, la vía rectal, aunque va a dar lugar a una biodisponibilidad errática, la absorción del fármaco va a ser buena y sobre todo en el lactante (Kearns, 2000). La vía inhalatoria se utiliza para la administración de anestésicos, ya que el acceso a la circulación sanguínea es rápido, así como con efecto local para patologías respiratorias, siempre conociendo su grado de absorción para evitar posibles efectos adversos si éste llegase a la circulación sistémica (Saavedra et al., 2008). Por el contrario, la vía intramuscular es prácticamente inusual y pobre debido a que estos pacientes tienen un bajo flujo sanguíneo y escasa masa muscular, a lo que se asocia el dolor que produce su administración. La vía cutánea conduce a mayor absorción en las primeras edades de la infancia, en comparación a los adultos, como consecuencia de un estrato córneo más delgado y, por el mayor grado de difusión e hidratación de la epidermis (González, 2016).

A toda esta información habría que añadir que la biodisponibilidad del fármaco se va a ver afectada por interacciones con alimentos, sobre todo en recién nacidos y lactantes, que necesitan alimentarse frecuentemente y en cortos periodos de tiempo (Saavedra et al., 2008).

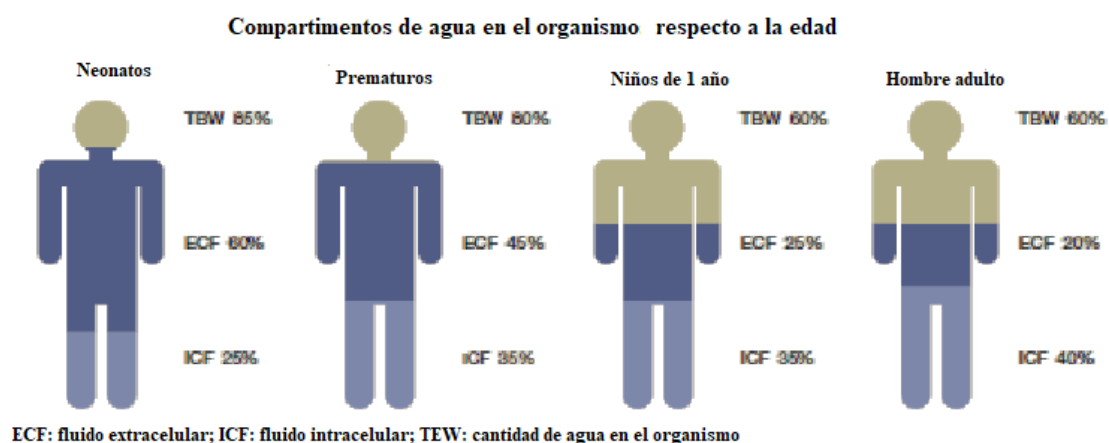
Se han realizado muy pocos estudios sobre los efectos de los alimentos en la administración de medicamentos en poblaciones de pacientes pediátricos, debido a la variabilidad de la comida utilizada, por lo que hay una falta de enfoque clara en esta área. Así en los pocos estudios realizados, las comidas variaron en términos de composición, viscosidad, volumen e hidratación de tal manera que la variabilidad en la composición puede influir en los resultados observados. Entre los alimentos más comunes se incluyen la leche o los desayunos estandarizados. En general, se ha observado que la T<sub>max</sub> se prolongó en muchos casos, mientras que la C<sub>max</sub> y AUC se redujeron con mayor frecuencia que se incrementaron, concluyéndose que en los pacientes pediátricos es probable que el vaciamiento gástrico sea más lento en presencia de alimentos (Batchelor, 2015).

Una vez que el fármaco se absorbe y llega a la circulación sistémica, una parte se puede unir a las **proteínas plasmáticas**, el resto queda libre, siendo esta última fracción la que llega al lugar de acción donde producirá el efecto farmacológico. Los fármacos que tienen naturaleza acida se unen a la albumina y ácidos grasos, mientras que los de naturaleza básica la mayoría se unen a las  $\alpha$ -1-glicoproteínas y en minoría a lipoproteínas. Cabe destacar que, en pacientes neonatos la unión a proteínas se ve disminuida ya que hay baja cantidad de estas y que, además, tienen una baja capacidad de unión. Dicha función no alcanza valores adultos hasta los 10-12 meses de vida. Por tanto, si se administra al paciente un tratamiento compuesto por dos o más fármacos que van a competir por el mismo lugar de unión se podría dar un aumento de la fracción libre de fármaco, lo que va a ocasionar daños y toxicidad en el organismo (Anderson, 2017).

#### **4.1.2 Distribución**

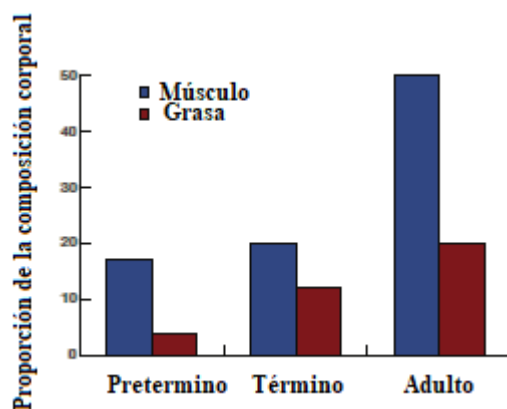
Independientemente de la vía de administración, una vez que el fármaco ingresa en el torrente circulatorio, se **distribuye en el organismo**. El parámetro farmacocinético que informa sobre las características de distribución de un principio activo es el volumen aparente de distribución (V<sub>d</sub>) (relación entre la cantidad de fármaco en el organismo respecto a la concentración en el torrente circulatorio). Clínicamente, el V<sub>d</sub> de un medicamento es importante porque controla el valor de una dosis de carga y, junto con el aclaramiento de un medicamento, determina la vida media del mismo (Lu y Rosenbaum, 2014).

La distribución de los fármacos depende de la composición corporal. En el proceso de distribución, cambios edad-dependientes en la composición corporal alteran los espacios fisiológicos en los que un fármaco puede ser distribuido. Para muchos fármacos el valor del volumen aparente de distribución difiere significativamente entre la población pediátrica y la adulta. Estas diferencias se deben a las modificaciones que se producen con la edad en el contenido de agua corporal (Fig. 1). La fracción de agua corporal en el feto es muy alta y se va reduciendo a partir del nacimiento (González, 2016). El contenido de agua corporal en neonatos es aproximadamente del 45%, en especial en neonatos de bajo peso, comparado con el 20% de agua corporal en adultos (Fernández et al, 2011).



**Figura 1.-** Porcentaje de agua corporal para los distintos subgrupos pediátricos (traducida de Anderson, 2017)

Por otro lado, la cantidad de grasa corporal es menor en neonatos (Fig. 2), conforme crecen va disminuyendo su porcentaje de agua corporal e incrementando el de grasa, que aumentará en los intervalos de edades entre los 5 y 10 años, y disminuirá al llegar a los 17 (Saavedra et al., 2008).



**Figura 2.-** Proporción de músculo y grasa en pediatría frente a pacientes adultos (traducida de Anderson, 2017).

Los fármacos hidrosolubles (ej. gentamicina, fenobarbital) tendrán mayor  $V_d$  en neonatos debido a su mayor porcentaje de agua corporal. Por el contrario, si se trata de un fármaco liposoluble (ej. diazepam, lorazepam),  $V_d$  será menor en neonatos que en niños escolares ya que el porcentaje de grasas es menor y mayor, respectivamente (Ernest et al., 2007).

La unión del fármaco a proteínas también va a afectar al volumen de distribución, de manera que, en recién nacidos al tener menor cantidad de proteínas, el fármaco va a quedar libre. Dicha unión en neonatos se ve reducida por dos razones:

- i) la concentración total de proteínas es menor, y
- ii) las proteínas tienen una menor capacidad de unión (Saavedra et al., 2008).

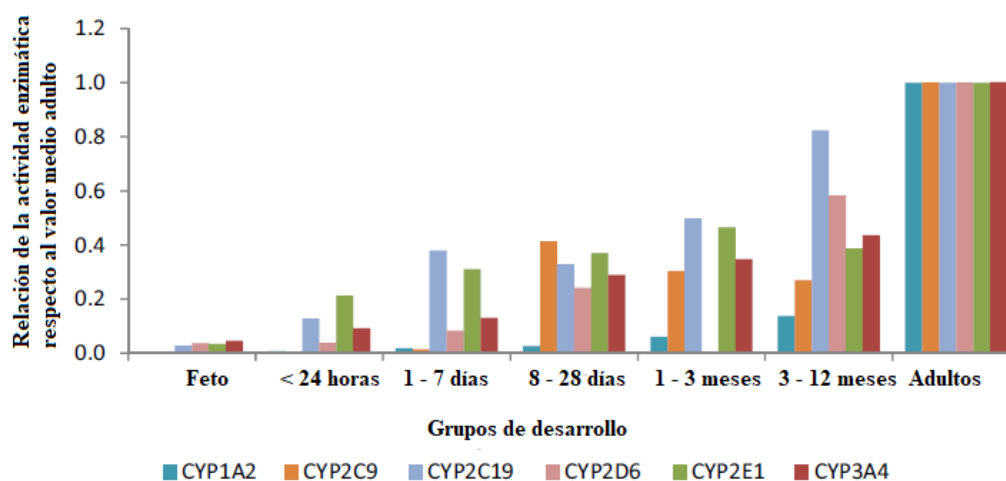
Se conoce que este efecto es mayor en neonatos, recién nacidos y lactantes, ya que a medida que crecen se van alcanzando los niveles de proteínas a los valores de adultos (Batchelor, 2015). En caso de haber una competitividad por el lugar de unión, debido a la administración de varios medicamentos, podría quedar una mayor fracción de fármaco libre de aquel que presente menos afinidad por el sustrato, ocasionando daños tóxicos en el organismo del paciente (Saavedra et al., 2008).

#### **4.1.3 Metabolización**

La siguiente etapa en el proceso farmacocinético es la **metabolización**, o también llamada biotransformación, cuyo principal objetivo es reducir la lipofilia e inducir la excreción de la molécula (Lu y Rosenbaum, 2014); es decir, transformar a los fármacos en

metabolitos hidrosolubles y polares para facilitar su eliminación por órganos como los riñones, pulmones y bilis (Saavedra et al., 2008). El metabolismo se divide en fase I cuyo fin es la introducción o el enmascaramiento de un grupo mediante oxidación, hidroxilación, desaminación, reducción o hidrólisis, para que a continuación en el metabolismo de fase II este grupo anteriormente introducido o enmascarado, pueda ser conjugado con sustancias hidrófilas endógenas por los procesos de glucuronidación, sulfatación, acetilación. etc. (Lu y Rosenbaum, 2014). La mayoría de los fármacos se metabolizan en el hígado, por ello es importante conocer el grado de maduración de la función hepática y, entender el metabolismo hepático de un fármaco (Saavedra et al., 2008).

Según Lu y Rosenbaum (2014), cada sistema de enzimas diferentes tiene su propio mecanismo. La mayoría de las reacciones farmacológicas de la Fase I están mediadas por las enzimas del citocromo P450 (CYP) (Fig.3). De entre ellas destacamos la CYP3A7, es la principal isoenzima expresada durante el periodo prenatal, sus niveles disminuyen rápidamente después del nacimiento. La CYP2E1 y CYP2D6 comienzan a desarrollarse en el momento del nacimiento. La CYP3A4, CYP2C9 Y CYP2C19 aparecen en las primeras semanas de vida, y la CYP1A2 es la última enzima en desarrollarse, estando presente desde el primer al tercer mes de vida. La actividad de estas enzimas aumenta con el tiempo, pero no de forma lineal y, además, a partir de los 12 meses, los valores enzimáticos van a alcanzar a los valores enzimáticos adultos.



**Figura 3.-** Desarrollo de la actividad enzimática desde el nacimiento hasta que se alcanzan los valores adultos (traducida de Lu y Rosenbaum, 2014).



Comparando ambas fases del metabolismo, la fase I está reducida en recién nacidos y mucho más en neonatos, alcanzándose los valores adultos a los 2-3 años; mientras que la fase II está reducida hasta edades escolares, retrasando el alcance de los valores adultos (Saavedra et al., 2008). Por todo ello, generalmente los fármacos que son altamente metabolizados se administran a dosis bajas en recién nacidos. Además, el aclaramiento hepático también va a ser mayor en recién nacidos que en adultos, debido a una mayor proporción de hígado con respecto al peso corporal, lo que puede aumentar el efecto de primer paso hepático. Esto tiene consecuencias en términos de ajustes de dosis cuando la escala en mg/kg no sea la idónea (Batchelor, 2015). La conjugación con ácido glucurónico no alcanza los valores del adulto hasta aproximadamente los 24 a 30 meses de edad (metabolismo fase II). Por ello, los fármacos que necesitan este proceso tienden a acumularse en el organismo (Saavedra et al. 2008). Tanto en la sulfatación como en la conjugación con glutatión, las enzimas muestran una actividad significativa en el hígado del paciente pediátrico desde antes de nacer. Mientras que, mediante acetilación, la actividad enzimática es baja desde recién nacido hasta el primer mes de vida, consiguiendo los niveles de adulto a partir del primer año (Alcorn y McNamara, 2003).

#### **4.1.4 Excreción**

La **excreción** de fármacos y sus metabolitos se da generalmente a través de los riñones (Batchelor, 2015), y depende de tres procesos: la filtración glomerular, la secreción tubular y la reabsorción tubular. Todas ellas dependen del flujo de sangre y plasma renal. Ambos van a aumentar con la edad, como resultado del aumento del gasto cardiaco y una reducción de los vasos sanguíneos periféricos (Fernández et al., 2011).

La tasa de filtración glomerular de un recién nacido con 1-2 semanas de edad es el doble respecto a la de un neonato, aumentando proporcionalmente con la edad del paciente (Fernández et al., 2011) y, alcanzando los valores de un paciente adulto cuando el pediátrico cumple su primer año de vida, aproximadamente (Tabla 4). Por tanto, la excreción renal del fármaco es menor en los recién nacidos debido a la inmadurez de la función renal (Batchelor, 2015).

**Tabla 4.-** Valores de aclaramiento desde el nacimiento hasta alcanzar valores adultos (traducida de Fernández et al., 2011).

<b>Edad</b>	<b>Aclaramiento de creatinina (mL/min/m<sup>2</sup>)</b>
Prematuros	5-10
Prematuros 1-2 semanas	10-12
Neonatos	10-15
1-2 semanas de edad	20-30
6 meses	73
Adultos	73

Los principios activos que se eliminan fundamentalmente por vía renal presentan una vida media muy prolongada en el recién nacido (Saavedra et al., 2008). El valor del pH urinario puede influir en la reabsorción de ácidos o bases débiles que, a su vez, influirán en la eliminación. El pH urinario infantil es inferior a los valores de los adultos, lo que puede aumentar la reabsorción de fármacos débilmente ácidos (Batchelor, 2015).

#### **4.2 Implicaciones de la farmacocinética en la administración de algunos fármacos en pediatría**

Como ya se indicó, no son muchos los estudios pediátricos de detección de dosis de principios activos, justificado fundamentalmente por tres razones (Janssen et al., 2017):

- a) éticas: el número de pacientes tratados a dosis bajas debe ser mínimo;
- b) el número de pacientes que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión suele ser bajo, y
- c) el número de muestras de sangre que se tomarán debe ser lo más bajo posible.

En los siguientes ejemplos queremos evidenciar las implicaciones concretas que tiene la farmacocinética en la dosificación de algunos fármacos en pediatría (analgésicos, anestésicos, antibióticos, anticancerosos, anticoagulantes y antiepilépticos).

##### **4.2.1 Analgésicos**

**Paracetamol** es un analgésico suave y antipirético valioso que no debe negarse a los recién nacidos; sin embargo, existe una considerable variabilidad en su aclaramiento. Ello es

debido a que en el aclaramiento pediátrico no solo influye el tamaño y la edad del niño, sino también la farmacogenómica que actúa a través de la expresión del enzima CYP2D6, las interacciones farmacológicas, las enfermedades, los ritmos circadianos y las técnicas de análisis farmacocinético. Por ello, la compleja relación farmacocinética-farmacodinámica de las interacciones fármaco-paciente y fármaco-enfermedad son causa de debate sobre la prescripción apropiada de paracetamol en niños, personas mayores y algunas otras enfermedades crónicas.

El paracetamol es casi completamente metabolizado por el hígado, principalmente por la conjugación con sulfato y glucurónido (UGT1A6) (Hayward et al., 2015). El feto y el neonato pueden usar la conjugación de sulfato como una ruta alternativa para sustratos como el paracetamol antes de que la glucuronidación madure. Aproximadamente el 5% del paracetamol no metabolizado se excreta sin cambios en la orina de los adultos, pero este porcentaje es mayor en el neonato prematuro (Anderson y Allegaert, 2009). La principal preocupación con el paracetamol es la hepatotoxicidad. Según Palmer et al. (2008), ésta depende del equilibrio entre la tasa de formación de metabolitos altamente reactivos (por ej. N-acetilp-benzoquinona-imina (NAPQI)), la capacidad de las vías de eliminación seguras de la producción de sulfato y glucurónido y, el contenido inicial y tasa máxima de síntesis de glutatión hepático. Allegaert et al. (2008) evidencian mediante su estudio una administración segura de paracetamol por vía intravenosa en neonatos. Por su parte, Barshop et al. (2011) demuestran un aumento en los conjugados de glucurónido en 12 niños varones con enfermedad del hígado graso no alcohólico, pero sin cambios significativos en términos de eliminación, vida media, área bajo la curva o concentración máxima. Mohammed et al. (2012), en un estudio en niños de 1.8 a 15 años, señalan que los parámetros farmacocinéticos tras la administración intravenosa del paracetamol no se vieron influenciados directamente por la edad, sino por el peso corporal total, afectando significativamente al aclaramiento y volúmenes de distribución. Lo que respalda la idea de que los mecanismos generales involucrados en la eliminación del paracetamol alcanzan la capacidad de los adultos a la edad de 2 años (Anderson y Allegaert, 2009).

**Tramadol** es un analgésico que se metaboliza por O-desmetilación en el hígado (CYP2D6) a O-desmetil tramadol (M1) y por N-desmetilación (CYP3A) a N-desmetil tramadol, con una actividad para el primer metabolito 200 veces mayor que la del tramadol. Por tanto, la actividad de la isoenzima CYP2D6 es importante para el efecto analgésico atribuible a este fármaco (Grond y Sablotzki, 2004). Por otra parte, la variación fenotípica en

el metabolismo de los fármacos se basa en factores constitucionales, genéticos y ambientales, estando la actividad fenotípica de CYP2D6 en el primer año muy limitada. Por ello, Allegaert et al. (2005) estudiaron la farmacocinética de este principio activo tras administración por vía intravenosa en neonatos y niños pequeños (recién nacidos y tres meses), concluyendo que la maduración del aclaramiento se produce a las 44 semanas del nacimiento.

#### **4.2.2 Anestésicos**

Los niños muestran una sensibilidad ligeramente menor a la anestesia con **Propofol** y un aclaramiento ligeramente mayor que para adultos (Bartkowska-Sniatkowska et al., 2014). Las variaciones intrapacientes en el índice biespectral (IBE) requieren la atención del anestesiólogo al utilizar estos valores solo para evaluar la profundidad de la anestesia en niños. Además, los parámetros farmacocinéticos del propofol cambian dinámicamente con la edad, por lo que los niños de diferentes edades no pueden tratarse de la misma manera. El propofol se metaboliza predominantemente en el hígado, principalmente por la glucuronosiltransferasa (UGT1A9). La cascada metabólica secundaria, principalmente mediada por el CYP2B6 y en menor medida por el CYP2C9, conduce a la producción de 4-hidroxi-propofol, que se metaboliza aún más por conjugación (Bartkowska-Sniatkowska et al., 2014). Takata et al. (2008) señalan además la existencia de metabolismo extrahepático, sugiriendo que los órganos responsables son el intestino delgado, el cerebro, los pulmones y los riñones, siendo estos últimos los que juegan un papel más importante.

#### **4.2.3 Antibióticos**

El conocimiento de cómo usar un **antibiótico** de manera adecuada es tan importante como saber qué antibiótico elegir. Así, la dosificación correcta del fármaco es tan importante como el antibiótico elegido en circunstancias como sepsis (neonatal o de otro tipo), infecciones en pacientes con terapia de reemplazo renal, o bronconeumonía, entre otras. La nefrotoxicidad y la ototoxicidad limitan la administración de **aminoglucósidos** para su uso en infecciones clínicamente significativas. La nefrotoxicidad está relacionada con la acumulación del fármaco, que se produce a causa de la unión de este al borde de las células renales (Downes et al., 2014). La ototoxicidad se debe a la producción de radicales libres que

dañan las células ciliadas vestibulares (Beaubien et al., 1989). Mientras, esta última a menudo es irreversible, la nefrotoxicidad, aunque reversible en la mayoría de los casos, puede llevar a una hospitalización prolongada y, a un aumento de los costos hospitalarios en niños y adultos (Zappitelli et al., 2011). **Linezolid** es un antibiótico sintético de acción sistémica, cuya farmacocinética depende de la maduración de los órganos y el aumento de peso; cuanto mayor es el aclaramiento, menor es el área bajo la curva y más corto el tiempo de vida media de eliminación en niños comparados con adultos, por lo que son necesarias dosis más frecuentes (cada 8 h) para niños menores de 12 años con el fin de conseguir un tratamiento adecuado (Downes et al., 2014).

**Meropenem** es un antibiótico que se caracteriza por una actividad bactericida dependiente del tiempo (Mohr, 2008). Ello es debido a que, en infecciones graves, los cambios fisiológicos pueden afectar a las concentraciones séricas del fármaco, de forma que un aumento del aclaramiento de este y / o el aumento del volumen de distribución pueden dar como resultado concentraciones séricas más bajas, lo que disminuye el tiempo en el cual la concentración sérica del fármaco está por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) del patógeno causante (Gonçalves-Pereira y Póvoa, 2011). Es pues difícil predecir la concentración del principio activo en pacientes con sepsis y en pacientes gravemente infectados, por lo que ajustar el régimen de dosificación puede ser importante para maximizar la eficacia del antibiótico (Gonçalves-Pereira y Póvoa, 2011). En este sentido, Kongthavonsakul et al. (2016) realizan un estudio en niños con edad media de 6.0 años (rango 4.5 a 11.8 años) que mostraban infección clínicamente grave, pero función renal normal. Concluyen que con una infusión de 3 horas de 20 mg / kg de meropenem se consigue un tiempo suficiente para mantener las concentraciones del fármaco por encima de la CMI. Sin embargo, estos autores señalan que estos resultados no son aplicables a niños con shock séptico o niños con una o más disfunciones orgánicas.

**Rifampicina** (RFP) es un antibiótico utilizado en el tratamiento de la tuberculosis, cuya farmacocinética señala que los niños que reciben dosis equivalentes de mg / kg de peso corporal del fármaco están expuestos a concentraciones considerablemente más bajas de RFP que los adultos, ya sean pacientes o voluntarios sanos. Esto debe ser motivo de preocupación, ya que los niños con formas graves de tuberculosis tratados con tales regímenes pueden estar expuestos a un riesgo de fracaso del tratamiento y, una protección inadecuada contra el desarrollo de resistencia. La farmacogenética, sin duda, desempeña un papel importante en la variabilidad de la absorción y eliminación de la rifampicina; sin embargo, factores del paciente, como pH gástrico, desempeñan un papel poco marcado. Donal et al. (2011) han

señalado que los niños requieren aproximadamente dos veces de mg/kg peso corporal de este fármaco para alcanzar concentraciones en plasma equivalentes a la de los adultos.

#### **4.2.4 Anticancerosos**

La dosificación de **medicamentos en oncología** se ha basado históricamente en el área de la superficie corporal (ASC) del paciente que está siendo tratado. Aunque se ha demostrado que este enfoque es viable en adultos, en niños el problema de la dosis de quimioterapia se vuelve aún más complejo si se desarrollan cambios en la función del órgano y, por la ontogenia del metabolismo de los fármacos y su excreción renal (Balis et al., 2017). Además, como la correlación entre el aclaramiento y el ASC o el peso es menor en niños que en adultos, es importante realizar análisis específicos sobre la capacidad de aceptación de bandas de dosis en el entorno pediátrico. A ello se une que las dosis de quimioterapia de protocolo en pediatría se realizan a menudo utilizando razones empíricas, en lugar de usar una razón farmacológica sólida, conduciendo a la utilización de diversos regímenes, algunos basados en el área de superficie corporal y otros basados en el peso corporal. De particular preocupación son las reglas de conversión de los regímenes de dosis de medicamentos basados en el área de la superficie corporal a los regímenes de dosis basados en peso, aplicados al tratamiento de niños menores de cierta edad (por ejemplo, menos de 12 meses) o bajo un cierto peso (por ejemplo, menos de 10 o 12 kg) (Balis et al., 2017). Por todo ello, los enfoques de dosis en quimioterapia designados para bebés y niños pequeños, en particular, pueden conducir a una considerable variabilidad interindividual en la exposición al fármaco, como se ha podido evidenciar recientemente para el fármaco anticanceroso ampliamente utilizado, el **carboplatino** (Whilte-Koning et al., 2018).

#### **4.2.5 Anticoagulantes**

La falta de datos específicos complica el manejo de **anticoagulantes** en pediatría. Esto se debe en parte a que los recién nacidos, los niños y los adolescentes son únicos en su fisiología, condiciones clínicas y respuesta a los agentes farmacológicos. Así, los cambios dinámicos del sistema hematológico son evidentes a lo largo de la infancia, desde el niño

prematureo hasta los adolescentes, lo que hace que el tratamiento de la anticoagulación en diferentes rangos de edad sea complejo. Sin embargo, existe una gama de agentes anticoagulantes disponibles para el tratamiento de la trombosis en pediatría, siendo la **heparina (HP)**, **heparina de bajo peso molecular (HBPM)** y **warfarina** los más utilizados. La farmacocinética de la **HP no fraccionada (HPF)** en pediatría es una función del peso. En respuesta a una dosis HPF, la vida media, el volumen de distribución, el aclaramiento y la concentración sérica máxima demuestran variabilidad dentro de la pediatría y en comparación con los adultos. La eliminación es más rápida en los neonatos que en los niños y, a su vez, más rápida en los niños en comparación con los adultos. La vida media es de aproximadamente 1.5 h, realizándose la eliminación mediante la unión al endotelio y los macrófagos, siendo seguro su uso en pacientes con insuficiencia renal, si bien puede requerirse una reducción de la dosis (Hepponstall et al., 2017). Por su parte, en la **heparina de bajo peso molecular (HBPM)** sigue siendo el peso, el principal factor para el aclaramiento renal y el volumen central de distribución (Trame et al., 2010). Las dosis ajustadas en función del peso tienen un efecto anticoagulante menos predecible en los niños en comparación con los adultos, que se cree debido a la unión alterada a las proteínas plasmáticas (Ignjatovic et al., 2010). Su vida media es de 4.5 a 7 horas y la actividad máxima se alcanza de 4 a 6 horas después de la dosis. Sin embargo, su farmacocinética es menos variable que para HPF, por lo que son necesarios menos ajustes de dosis y un control menos estricto, lo que lo convierte en el anticoagulante preferido de elección tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios (Hepponstall et al., 2017). La **warfarina** muestra una absorción rápida y casi completa. Se une a la albúmina y otras proteínas plasmáticas con niveles plasmáticos máximos alcanzados de dos a seis horas después de la dosis y, niveles terapéuticos alcanzados en tres a cinco días. La eliminación se realiza a través del metabolismo hepático mediado por el citocromo P450. La warfarina muestra un efecto procoagulante transitorio al comienzo del tratamiento por lo que requiere la necesidad de un tratamiento inicial con un anticoagulante alternativo. Todos los anticoagulantes requieren una monitorización frecuente en los neonatos (Hepponstall et al., 2017).

#### ***4.2.6 Antiepilépticos***

**Acido valproico (AV)** es un antiepiléptico que produce hepatotoxicidad en niños menores de 2 años con defectos neurológicos u otros defectos físicos preexistentes, debido a

Diferencias y peculiaridades de la farmacocinética infantil y sus repercusiones en la administración de algunos fármacos

una enfermedad mitocondrial precedente o errores innatos del metabolismo o por toxicidad de los metabolitos insaturados del fármaco (4-eno-VPA y 2,4-dieno-VPA) (Anderson, 2002).



## 5 CONCLUSIONES

### A.- Respecto a la Farmacocinética pediátrica:

1.- Al no ser tan factibles de realizar los estudios farmacocinéticos en niños por diferentes razones, hay que extrapolar los resultados de los estudios en adultos. Sin embargo, esta no es la mejor opción ya que la evolución infantil conlleva cambios fisiológicos/bioquímicos, tanto más cuanto más joven es el paciente, que afectan a todos los procesos farmacocinéticos.

2.- Entre las diferencias farmacocinéticas más relevantes de la población pediátrica respecto a la adulta, cabe destacar: velocidad y grado de absorción variables y efecto del primer paso reducido significativamente, alcanzándose los valores de adultos en bebés; procesos de transporte pasivo y activo completamente maduros en los bebés aproximadamente a los 4 meses de edad; biodisponibilidad de los fármacos afectada por interacciones con alimentos, sobre todo en recién nacidos y lactantes; unión a proteínas plasmáticas disminuida en neonatos, no alcanzándose la capacidad de unión de un adulto hasta los 10-12 meses de vida; valor del volumen aparente de distribución disminuido a medida que se reduce el porcentaje de agua y se incrementa el de grasa corporal con la edad; niveles enzimáticos reducidos hasta aproximadamente los dos años de vida; y excreción renal de los fármacos menor en los recién nacidos debido a la inmadurez de la función renal.

3.- Además en la pubertad, los cambios hormonales, así como el consumo de alcohol, drogas, tabaco, constituyen factores que son necesarios tener en cuenta por sus importantes repercusiones en las etapas farmacocinéticas.

### B.- En relación con las implicaciones de la farmacocinética en la administración de algunos fármacos en pediatría se podría concluir:

1.- En el campo de los analgésicos y antiepilépticos estudiados la principal preocupación se centra en el proceso de metabolización bien por la hepatotoxicidad causada por algunos fármacos, bien por la limitada actividad de algún isoenzima.

2.- Los fármacos anestésicos van a eliminarse más rápidamente que en adultos, ya que existe una menor capacidad funcional residual pulmonar por unidad de peso corporal. Incluso los cambios de parámetros farmacocinéticos con la edad, hace que los niños de diferentes edades no pueden tratarse de la misma manera.

3.- En el grupo de los antibióticos, en general la maduración de los órganos va a afectar de alguna forma a su farmacocinética y, consecuentemente al establecimiento de una dosis adecuada, destacando que la nefrotoxicidad y la ototoxicidad limitan la administración de aminoglucósidos.

4.- Dado que el aclaramiento y el área superficial corporal o peso es menor en niños que en adultos, es importante realizar un análisis específico sobre la capacidad de aceptación de pautas posológicas en el entorno pediátrico cuando se utilizan los medicamentos en oncología, atribuyéndose como causa entre otros al metabolismo de los fármacos y su excreción renal.

5.- Como consecuencia de los cambios dinámicos del sistema hematológico a lo largo de la infancia hace que el tratamiento con anticoagulantes en diferentes rangos de edad sea complejo. La menor variabilidad mostrada en la farmacocinética de la heparina de bajo peso molecular, la convierte en el anticoagulante preferido de elección tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios.

Finalmente, y tras el análisis general, se propone animar a los científicos a invertir tiempo de estudio en este pequeño gran grupo de población, para tener una mayor visión en la que apoyarse a la hora de establecer las pautas posológicas.

## 6 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- . - Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2003; 55: 667–686.
- . - Allegaert BJ, Anderson R, Verbesselt A, Debeer J, de Hoon H, Devlieger JN, Van Den A, Tibboel D. Tramadol disposition in the very young: an attempt to assess in vivo cytochrome P-450 2D6 activity. *British Journal of Anaesthesia*. 2005; 95: 231–239.
- . - Allegaert K, Rayyan M, De Rijdt T, Van Beek F, Paulaers G. Hepatic tolerance of repeated intravenous paracetamol administration in neonates. *Pediatric Anesthesia*. 2008; 18: 388–392.
- . - Anderson GD. Children Versus Adults: Pharmacokinetic and Adverse-Effect Differences. *Epilepsia*. 2002; 43: 53–59.
- . - Anderson BJ. Neonatal pharmacology. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 2017; 18: 68-74.
- . - Anderson BJ, Allegaert K. Intravenous neonatal paracetamol dosing: the magic of 10 days. *Pediatric Anesthesia*. 2009; 19: 289–295.
- . - Balis FM, Womer RB, Berg S, Winick N, Adamson PC, Fox E. Dosing anticancer drugs in infants: current approach and recommendations from the Children’s Oncology Group’s Chemotherapy Standardization Task Force. *Pediatric Blood & Cancer*. 2017; 64: 1-5.
- . - Batchelor HK. Influence of Food on Paediatric Gastrointestinal Drug Absorption Following Oral Administration: A Review. *Children*. 2015; 2: 244-271.
- . - Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013; 79: 395–404.
- . - Barshop NJ, Capparelli EV, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Acetaminophen pharmacokinetics in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2011; 52: 198–202.
- . - Bartkowska-Sniatkowska A, Bienert A, Wiczling P, Owczarek M, Rosada-Kurasinska J, Grzeskowiak M, Matysiak J, Kokot ZJ, Kaliszan R, Grzeskowiak E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in children undergoing different types of surgeries. *Pharmacological Reports*. 2014; 66: 821–829.
- . - Beaubien AR, Desjardins S, Ormsby E, Bayne A, Carrier K, Cauchy MJ, Henri R, Hodgen M, Salley J, Eng B, Pierre AS. Incidence of amikacin ototoxicity: a sigmoid function of total drug exposure independent of plasma levels. *American Journal of Otolaryngology*. 1989; 10: 234–243.

- . - Bowles A, Keane J, Ernest T, Clapham D, Tule C. Specific aspects of gastro-intestinal transit in children for drug delivery design. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010; 395: 37–43.
- . - Domenech J, Marínez-Lanao J, Plá Delfina JM<sup>a</sup>, Editores. Prólogo en *Biofarmacia y Farmacocinética. Farmacocinética*. Vol.I. 1<sup>a</sup> edición. Madrid: Síntesis; 1997; pp15-16.
- . -Donald PR, Maritz JS, Diacon AH. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rifampicin in adults and children in relation to the dosage recommended for children. *Tuberculosis*. 2011; 91: 196-207.
- . - Downes KJ, Hahn A, Wiles J, Courter JD, Vinks AA. Dose optimisation of antibiotics in children: application of pharmacokinetics/pharmacodynamics in paediatrics. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2014; 43: 223–230.
- . - Ernest TB, Elder DP, Martini LG, Roberts M, Ford JL. Developing paediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2007; 59: 1043–1055.
- . - European Medicines Agency (EMA) 2000: ICH Topic E 11. Clinical Investigations of Medicinal Products in the Paediatric Population. EMA/CHMP/ICH/2711/99 [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001\\_256.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec4](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001_256.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec4) (Consultado en febrero, 2019).
- . - European Medicines Agency (EMA) 2005. Committee for Medicinal products for Human use (CHMP) 2005: Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population. EMA/CHMP/PEG/194810/2005.[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003782.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf) (Consultado en febrero, 2019).
- . - European Medicines Agency. Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population. EMA/CHMP/EWP/147013/2004. 2006 Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-role-pharmacokinetics-development-medicinal-products-paediatric-population\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-role-pharmacokinetics-development-medicinal-products-paediatric-population_en.pdf). (Consultado en febrero 2019).
- . - Fernández E, Pérez R, Hernández A, Tejada P, Arteta M, Ramos JT. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics*. 2011; 3: 53-72.
- . - Food and Drug Administration. Specific requirements on content and format of labeling for human prescription drugs: revision of “Pediatric Use” subsection in the labeling; final rule. 21

CFR Part 201 (Docket No 92N-0165). Federal Register: December 13, 1994. [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/778b1\\_Tab6\\_721CFR%20Part%20201.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/778b1_Tab6_721CFR%20Part%20201.pdf) (Consultado en febrero, 2019).

- . - Gilbaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics*. Vol. 15. 2ª edición. New York:Marcel Dekker; 1982.
- . - Ginsberg G, Hattis D, Sonawane B, Russ A, Banati P, Kozlak M, Smolenski S, Goble R. Evaluation of child/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the therapeutic drug literature. *Toxicological Sciences*. 2002; 66: 185-200.
- . - González C. Farmacología del Paciente Pediátrico. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2016; 27: 652-659.
- . - Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of  $\beta$ -lactams. *Critical Care*. 2011; 15: 1-17.
- . - Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clinical Pharmacokinetics*. 2004; 43: 879–923.
- . - Hayward KL, Powell EE, Irvine KM, Martin JH. Can paracetamol (acetaminophen) be administered to patients with liver impairment?. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015; 81: 210-222.
- . - Hepponstall M, Chan A, Monagle P. Anticoagulation therapy in neonates, children and adolescents. *Blood Cells, Molecules and Diseases*. 2017; 67: 41–47.
- . - Hines RN. Developmental expression of drug metabolizing enzymes: Impact on disposition in neonates and young children. *International Journal of Pharmaceutics*. 2013; 452: 3– 7.
- . - Ignjatovic V, Najid S, Newall F, Summerhayes R, Monagle P. Dosing and monitoring of enoxaparin (low molecular weight heparin) therapy in children. *British Journal of Haematology*. 2010; 149: 734–738.
- . -Janssen JM, Zwaan CM, Schellens JHM., Beijnen JH, Huitem ADR. Clinical trial simulations in paediatric oncology: A feasibility study from the Innovative Therapies for Children with Cancer Consortium. *European Journal of Cancer*. 2017; 85: 78-85.
- . - Kearns GL. Impact of developmental pharmacology on pediatric study design; overcoming the challenges. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000; 106: s128-s139.
- . - Kongthavonsakul K, Lucksiri A, Eakanunkul S, Roongjang S, Ayuthaya SI, Oberdorfer P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in children with severe infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2016; 48: 151–157.
- . - Lu H, Rosenbaum S. Developmental Pharmacokinetics in Pediatric Populations. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2014; 19: 262–276.

- . - Milne Ch-P., Davis J. The Pediatric Studies Initiative: After 15 Years Have We Reached the Limits of the Law?. *Clinical Therapeutics*. 2014; 36: 156-162.
- . - Mohammed BS, Engelhardt T, Cameron GA, Cameron L, Hawksworth GM, Hawwa AF, McElnay J, Helms PJ, McLay JS. Population pharmacokinetics of single-dose intravenous paracetamol in children. *British Journal of Anaesthesia*. 2012; 108: 823–829.
- . - Mohr JF. Update on the efficacy and tolerability of meropenem in the treatment of serious bacterial infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 47: S41–S51.
- . - Palmer GM, Atkinsm M, Anderson BJ, Smith KR, Culnane TJ, McNally CM, Perkins EJ, Chalkiadis GA, Hunt RW. I.V. acetaminophen pharmacokinetics in neonates after multiple doses. *British Journal of Anaesthesia*. 2008; 101: 523–530.
- . - Plá Delfina JM<sup>a</sup>, Garrigues TM<sup>a</sup>. Nuevas vertientes de la Farmacia Galénica en *Biofarmacia y Farmacocinética*. Vol.I. Farmacocinética. Domenech J, Marínez-Lanao J, Plá Delfina JM<sup>a</sup>, Editores. Madrid: Síntesis. 1997; pp17-21.
- . - Pfliegera M., Bertram D. Pediatric drug development: ICH harmonized tripartite guideline E11 within the United States of America, the European Union, and Japan. *Archives de Pediatrie*. 2014. 21: 1129-1138.
- . - Saavedra I, Quiñones L, Saavedra M, Sasso J, León J, Roco A. Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. *Revista Chilena de Pediatria*. 2008; 79: 249-258.
- . - Takata K, Kurita T, Morishima Y, Morita K, Uraoka M, Sato S. Do the kidneys contribute to propofol elimination?. *British Journal of Anaesthesia*. 2008; 101: 648–652.
- . - Trame MN, Mitchell L, Krumpel A, Male C, Hempel G. Population pharmacokinetics of enoxaparin in infants, children and adolescents during secondary thromboembolic prophylaxis: a cohort study, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010; 8: 1950–1958.
- . - Wagner JG. Introduction to Pharmacokinetics en *Biopharmaceutics and relevant Pharmacokinetics*. 1<sup>a</sup> edición. Illinois:Drug Intelligence Publications; 1971; pp237-241.
- . - White-Koning M, Osborne C, Paci A, Boddy AV, Chatelut E, Veal GJ. Investigating the potential impact of dose banding for systemic anti-cancer therapy in the paediatric setting based on pharmacokinetic evidence. *European Journal of Cancer*. 2018; 91: 56-67.
- . - Zappitelli M, Moffett BS, Hyder A, Goldstein SL. Acute kidney injury in non-critically ill children treated with aminoglycoside antibiotics in a tertiaryhealthcare centre: a retrospective cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011; 26: 144–150.