



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DOSIFICACIÓN DE PACIENTES EN PEDIATRÍA



María Maya Mejías



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
TRABAJO FIN DE GRADO
GRADO DE FARMACIA

“DOSIFICACIÓN DE PACIENTES EN PEDIATRIA”

María Maya Mejías

Sevilla, julio del 2019

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Tutor: José Ignacio Pérez Martínez

Revisión Bibliográfica

RESUMEN

Los pacientes pediátricos son un importante grupo poblacional de riesgo a la hora de establecer una pauta posológica en un tratamiento médico. Se ha comprobado que no son adultos pequeños porque existen diferencias significativas en la farmacocinética de los niños, en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de cualquier sustancia que se instaure en su organismo. Asimismo, dentro del mismo grupo poblacional, se han detectado disconformidades entre ellos.

Desde hace algún tiempo, se han ido desarrollando con el paso del tiempo, diferentes métodos para calcular una dosis eficaz basados en el peso corporal o la edad, y de la elaboración de sistemas que nos permitieran dosificar a los pacientes pediátricos de manera sencilla, rápida y eficaz, pero estos no han tenido éxito por la falta de conocimiento en su desarrollo.

Actualmente, gracias a los avances tecnológicos y una existencia de un mayor conocimiento sobre la farmacocinética de los niños, se han puesto en marcha numerosos métodos que utilizan la superficie corporal, o los dedos de una mano correlacionándolos con la edad y el peso, como es el novedoso método Handtevy. También se ve como propuesta de futuro el modelo de simulación, mimetizando como ocurrirían los procesos en el niño, evitando así su participación en ensayos clínicos, con la dudosa ética que todo ello abarcaría.

Por último, se pone de manifiesto una comparación entre los diferentes métodos utilizados para el cálculo de la dosis en el ámbito de la pediatría, así como el método que ha dado mejores resultados, proporcionando datos exactos y eficaces, discriminando que el paciente tenga algún problema fisiológico.

Palabras clave: dosis, farmacocinética, niño, pediatría, simulación.

ABSTRACT

Pediatric patients are an important population group at risk when establishing a dosage regimen in medical treatment. It has been proven that they are not small adults because there are significant differences in children's pharmacokinetic, in the process of absorption, distribution, metabolism and excretion of any substance that is installed in your body. Likewise, within the same population group, nonconformities have been detected throughout the child's evolution.

For some time, different methods have been developed over time to calculate an effective dose based on body weight or age, and the development of systems that allow us to dose pediatric patients easily, quickly and effectively, but these have not been successful due to the lack of knowledge in their development.

Currently, thanks to technological advances and an existence of greater knowledge about the pharmacokinetics of children, numerous methods have been implemented that use the body surface, or the fingers of a hand, correlating them with age and weight, as it is the novel Handtevy method. The simulation model is also seen as a future proposal, mimicking how the processes would occur in the child, thus avoiding their participation in clinical trials, with the dubious ethics that this would encompass.

Finally, a comparison between the different methods used for the calculation of the dose in the field of pediatrics is shown, as well as the method that has given better results, providing accurate and effective data, discriminating that the patient has some problem physiological.

Key words: Dose, children, pharmacokinetics, pediatric, simulation

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN	5
1.1. Población pediátrica	5
1.2. Clasificación de la población pediátrica:	6
1.3. Farmacocinética general en pacientes pediátricos	7
1.3.1. Absorción.....	7
1.3.2. Distribución	9
1.3.3. Metabolismo.....	11
1.3.4. Excreción	12
1.4. Errores de medicación en pediatría y cómo solucionarlos.	13
2.OBJETIVOS	15
3.MATERIALES Y MÉTODOS	17
4.RESULTADOS Y DISCUSIÓN	19
4.1. Cálculo de dosis para pacientes pediátricos	19
4.1.1. Superficie corporal	19
4.1.2. Peso.....	22
4.1.3. Edad (Regla de Young)	24
4.1.4. Fraccionamiento de dosis (Regla de Harnack).....	24
4.1.5. Regla de Cowling.....	25
4.1.6. Método Handtevy	26
4.2. Comparativa entre diferentes métodos	27
4.3. Problemática real a la hora de extrapolar la dosificación en adulto a niño	28
4.4. Posible solución al problema en un futuro: Modelo de la simulación	31
5.CONCLUSIONES	35
6.BIBLIOGRAFÍA	37

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Mapa de España por comunidades autónomas con las edades de los pacientes que deben acudir a la consulta de pediatría.	5
Figura 2: Ecuación de Henderson-Hasselbach para la difusión pasiva de un fármaco.	8
Figura 3: Diferencia entre difusión simple y transporte activo. Fuente: OpenStax Biología.	8
Figura 4: Porcentaje de agua corporal con el desarrollo del paciente pediátrico. Fuente: (Ponce, 2016)	10
Figura 5: Cambio en la proporción de agua y grasa corporal a lo largo del desarrollo del paciente pediátrico. Fuente: (Le, 2019)	11
Figura 6: Tasa de filtración glomerular (TFG) según la edad (Bar-Shalom y Rose, 2014).	13
Figura 7: Dosificación hospitalaria.....	14
Figura 8. Ecuación de Haycock para el cálculo de la superficie corporal del neonato y Ecuación de Dubois para el cálculo de la superficie corporal de niño en edad preescolar (3- 5 años).	20
Figura 9: Nomograma y Ecuación correspondiente a la superficie corporal para el ajuste de dosis en pacientes pediátricos correlacionada con procesos fisiológicos del adulto.....	20
Figura 10: Fórmula de Clark para el cálculo de la dosis óptima de un medicamento en base al peso del paciente pediátrico y la dosis en un adulto.	22
Figura 11: Ecuaciones para calcular el aclaramiento renal y el volumen de distribución de pacientes pediátricos en base a adultos corregido con el peso del niño.	23
Figura 12: Guía de dosificación basada en la integración de los procesos farmacocinéticos en ausencia de datos farmacocinéticos en niños.	24
Figura 13: Fórmula de Young.	24
Figura 14: Regla de Harnack.....	25
Figura 15: Regla de Cowling.	25
Figura 16: Función publicada por GeoGebra® para el cálculo de la dosis pediátrica por la regla de Cowling	26
Figura 17: Cálculo de la dosis según el método Handtevy.	27
Figura 18: Firma del Tratado de Helsinki (1964). Fuente: Wordpress.	30
Figura 19: Gráfica comparativa del porcentaje de carga de la enfermedad atribuida a pacientes pediátricos comparada el porcentaje de ensayos clínicos que se realizan en pediatría.	31

Figura 20: <i>Simulador pediátrico. Fuente: Shetty and Thyagarajan, 2016.</i>	32
Figura 21: <i>Esquema de un modelo de simulación.</i>	33

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: <i>Tabla de atención primaria según la edad del paciente. Fuente: Programa de Salud Infantil y Adolescente de Andalucía. Consejería de Salud (https://si.easp.es/psiaa/).</i>	6
Tabla 2: <i>Tabla de rango de edades de atención en pediatría frente a países de Europa. Fuente: Libro Blanco de Especialidades Pediátricas (AEP, 2011).</i>	6
Tabla 3: <i>Cuadro resumen de algunos factores que afectan a la absorción de fármacos respecto a las diferentes edades de los pacientes pediátricos.</i>	9
Tabla 4: <i>Cuadro resumen de algunos factores que afectan al metabolismo de fármacos respecto a las diferentes edades de los pacientes pediátricos.</i>	12
Tabla 5: <i>Resumen de las fórmulas para el cálculo de la superficie corporal.</i>	21

Tabla 1: Tabla de atención primaria según la edad del paciente. Fuente: Programa de Salud Infantil y Adolescente de Andalucía. Consejería de Salud (<https://si.easp.es/psiaa/>).

	Visita	Profesional
Primera semana	INDIVIDUAL	M y/o E
15-30 días	INDIVIDUAL	E + P
2 meses	INDIVIDUAL	E
4 meses	INDIVIDUAL	E + P
6 meses	INDIVIDUAL	E
12 meses	INDIVIDUAL	E + P
15 meses	INDIVIDUAL	E
2 años	INDIVIDUAL	E+ P
3-4 años	INDIVIDUAL	E + P
6 años	INDIVIDUAL/ GRUPAL	E + P
9-11 años	INDIVIDUAL/ GRUPAL	E + P
12-14 años	INDIVIDUAL/ GRUPAL	E + P

M: Matrona; P: Pediatra; E: Enfermería

La información consultada en el Libro Blanco de Especialidades Pediátricas, que es un documento donde se recogen toda la información necesaria para el conocimiento de la situación de la pediatría actual en el país, hace un balance a nivel europeo y se observa que la edad pediátrica abarca desde el nacimiento hasta el final del crecimiento, comprendido entre 0-18 años (tabla 2).

Tabla 2: Tabla de rango de edades de atención en pediatría frente a países de Europa. Fuente: Libro Blanco de Especialidades Pediátricas (AEP, 2011).

Rango de edad (años)	Países
0-18	Austria, Inglaterra, Alemania, Islandia, Irlanda, Israel, Letonia, etc.
0-19	República Checa, Eslovaquia, Eslovenia
0-16	Dinamarca, Francia, Holanda, Suiza
0-15	Bélgica, Finlandia ⁶
0-14	Chipre, Grecia, Hungría, Italia, España

1.2. Clasificación de la población pediátrica:

La guía de la FDA sobre pediatría y la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) definen los grupos de edad dentro de la población pediátrica de la siguiente manera:

- Recién nacidos prematuros o prematuros: ≤ a la edad gestacional de 36 semanas.
- Recién nacidos a término: Desde el nacimiento a un 1 mes.
- Bebés: De 1 mes a 2 años.
- Niños: De 2–11 años.
 - Preescolar: 3-5 años.
 - Escolar: 5-11 años.
- Adolescente: De 12–16 / 18 años.

1.3. Farmacocinética general en pacientes pediátricos

La farmacocinética es la parte de la farmacología que nos ayuda a obtener información sobre lo que ocurre cuando un fármaco entra en el organismo hasta que se elimina totalmente del cuerpo justificando los niveles obtenidos en sangre en base a unas ecuaciones matemáticas sencillas obtenidas de modelos de distribución. En el caso de pacientes pediátricos, existen diferencias significativas en las características de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación (ADME) respecto a los pacientes de edad adulta, ya que son un grupo de riesgo junto a los ancianos y embarazadas, entre otros. Estas diferencias provocan que, a la hora de establecer la dosis de un medicamento, esta no se pueda instaurar de manera rápida y sencilla como ocurre en el caso de los adultos.

Existen diversos métodos utilizados para calcular la dosis en pacientes pediátricos que han venido funcionando bien a lo largo de los años, pero en los que se necesitan saber algunas características del paciente como: la edad, el peso o el porcentaje de grasa que tiene.

En el caso de los niños, la farmacocinética se ve condicionada por su crecimiento y por su desarrollo (Shi & Derendorf, 2010) ya que, los órganos y los líquidos corporales se van ajustando a medida que va creciendo. Shirkey en su estudio (Shirkey, 1968) considera este grupo poblacional como "huérfanos terapéuticos", debido a que, según este autor, se les ha negado el uso de muchos medicamentos nuevos. También describe que muchos de los fármacos comercializados desde el año 1962 tienen una cláusula de "huérfano" por ejemplo: "No debe usarse en niños, no se recomienda su uso en bebés y niños pequeños, ya que se han realizado pocos estudios en este grupo de edad, los estudios clínicos han sido insuficientes para establecer recomendaciones para su uso en bebés y niños o no se les debe dar a los niños" (Shirkey, 1968).

Para poder conseguir que los parámetros farmacocinéticos se aproximen a los de un adulto, es necesario poder evaluar las características farmacocinéticas del ADME de manera individualizada para un medicamento en concreto y poder obtener una correcta, rápida y ajustada dosificación de manera en un paciente y para un medicamento en concreto.

A continuación, se va a explicar cada paso del proceso de ADME en pacientes pediátricos:

1.3.1. Absorción

El proceso de absorción comprende los procesos de liberación del fármaco de su forma farmacéutica, su disolución y la entrada de los fármacos en el organismo desde el lugar de administración (Martir et al., 2017). Salvo en el caso de la administración intravenosa, un fármaco debe atravesar varias barreras celulares antes de alcanzar la circulación sistémica.

Las membranas celulares son barreras biológicas que inhiben selectivamente el flujo de las moléculas de los fármacos (Le, 2019). Los mecanismos más importantes para el paso de fármacos a través de la membrana biológica son:

- **Difusión pasiva:** Es el mecanismo de transporte que más comúnmente podemos encontrar en el paso de fármacos a través de la membrana, ya que un gran porcentaje de fármacos tienen un tamaño molecular pequeño y pueden pasar a través de esta barrera a favor de un gradiente de concentración. Las moléculas pequeñas tienden a atravesar las membranas más rápidamente que las de mayor tamaño (Le, 2019). La mayoría de los fármacos son ácidos y bases débiles y se pueden encontrar en su forma ionizada o no ionizada, siendo esta última la más liposoluble y por tanto la que tiende a difundir mejor a través de la membrana. La proporción de molécula en estado no ionizado depende del pH ambiental y del pKa (Constante de disociación ácida) del fármaco (Le, 2019) (figura 2):

$$pH = pK_a + \log\left(\frac{[Base]}{[Ácido]}\right)$$

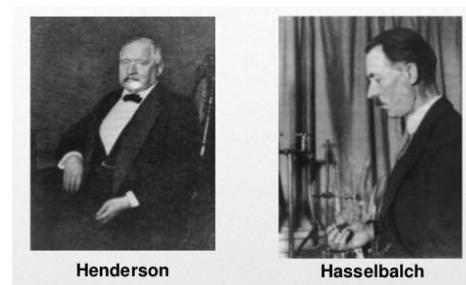


Figura 2: Ecuación de Henderson-Hasselbach para la difusión pasiva de un fármaco.

- **Transporte activo:** Al contrario que sucede con la difusión pasiva, este mecanismo se realiza en contra de gradiente, por lo que es necesario el aporte de energía, que se obtiene del metabolismo celular. Lo utilizan moléculas de mayor tamaño o se asocia al transporte de iones como H^+ o Na^+ . Normalmente ocurre en el tubo digestivo, tracto biliar y túbulo proximal renal (Le, 2019).

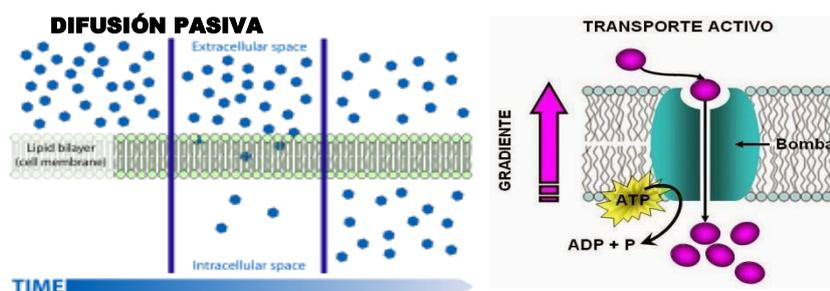


Figura 3: Diferencia entre difusión simple y transporte activo. Fuente: OpenStax Biología.

También es importante tener en cuenta el pH gástrico que cambia según el rango de edad en el que nos encontremos. En el caso de niños nacidos a término, el pH ronda en torno a 2-4, pero si hablamos de bebés que nacen de manera prematura, el pH se encuentra entre 6 y 8 (tabla 2). Cuando el paciente llega a 1-2 años, es cuando el pH se asemeja al que tienen los adultos que tiene valores de 1,4 a 2 (Yokoi, 1995). El valor del pH puede modificar la absorción de diversos fármacos que sean ácidos o básicos pudiendo con ello, producir un efecto nocivo o una ausencia de efecto de un medicamento.

Sin embargo, si hay un factor determinante ese es el vaciamiento gástrico, que consiste en la eliminación de contenido desde el estómago hacia el duodeno. Se ve disminuido en pacientes pediátricos e incluso llega a ser errático. Esto se debe a que el recién nacido debe acostumbrarse a alimentarse de una manera diferente, ya que cuando estaba dentro de la placenta, se alimenta por el cordón umbilical, por lo que no se pueden alcanzar los valores de la madurez hasta los 6-8 meses de edad (tabla 3) (Malgor y Valsecia, 2000).

La actividad de las enzimas pancreáticas e intestinales y la secreción de ácidos biliares es menor en los lactantes menores de cuatro meses, pues presentan inmadurez en su función biliar y escasa secreción de ácidos biliares, lo que puede afectar la absorción de medicamentos lipofílicos (tabla 3) (Bar-Shalom y Rose, 2014) (Velázquez y Navas, 2005).

En el caso de la administración de un medicamento por vía tópica, debemos tener en cuenta que la relación entre superficie corporal del paciente pediátrico, ya que puede condicionar los efectos del fármaco.

Tabla 3: Cuadro resumen de algunos factores que afectan a la absorción de fármacos respecto a las diferentes edades de los pacientes pediátricos.

Función	Recién Nacido	Neonato (≤1 mes)	Infantil y Niños (1-24 meses)
pH Gástrico	Neutro	>5	Igual al de adultos
Llenado gástrico	Reducido	Reducido y variable	Aumentado
Flora bacteriana	Muy inmadura	Inmadura	Igual a la de adultos
Actividad enzimática	Muy inmadura	Inmadura	Igual a la de adultos

1.3.2. Distribución

La distribución de un fármaco va a suponer el paso del fármaco a los diferentes tejidos del organismo. Este proceso se ve modificado por diversos factores como puede ser: la lipofilia, la carga, la unión a proteínas plasmáticas o los transportadores (en el caso de que se utilicen) de las moléculas que sufren este proceso (Shi y Derendorf, 2010).

También es importante la unión a proteínas plasmáticas en un adulto se va a igualar a los valores de pacientes pediátricos cuando se alcanza los 10 meses o 1 año de edad (Malgor y Valsecia, 2000). Es importante porque existen fármacos que se distribuyen por el organismo en un porcentaje muy elevado gracias a las proteínas plasmáticas. La unión de un fármaco a una proteína plasmática se va a ver afectada de manera que tendremos más fármaco libre por varios efectos: el primero de ellos es que, al tener un organismo inmaduro, la cantidad total de proteínas transportadoras fabricadas por el hígado (principalmente albúmina) es menor (Malgor, Valsecia, 2000). La segunda razón es que estas proteínas transportadoras inmaduras no tienen la capacidad de unirse correctamente a la fracción libre de fármaco. Es interesante señalar que la fracción libre de fármaco es la que se metaboliza en hígado y excreta por el riñón, por lo que al aumentar esta, se incrementa notablemente el aclaramiento (volumen de sangre depurada de una sustancia por unidad de tiempo) del fármaco con lo que las dosis de fármaco administradas son menos efectivas.

Si hay un parámetro farmacocinético por excelencia en este proceso ese es el volumen de distribución aparente (V_d) que relaciona la dosis de fármaco administrada con la concentración plasmática observada. Es más, un parámetro farmacocinético que físico, pues realmente no consiste en el volumen de agua del paciente. En el caso de los pacientes pediátricos por su elevado porcentaje de agua, este parámetro estaría aumentado para fármacos hidrosolubles (Malgor y Valsecia, 2000). Como se ve en la figura 4 en recién nacidos el valor es mucho mayor al que tiene un adulto y por tanto, el proceso se verá favorecido y a la hora de establecer una dosis de un fármaco hidrosoluble, debe ser menor a la que se administra a un adulto.

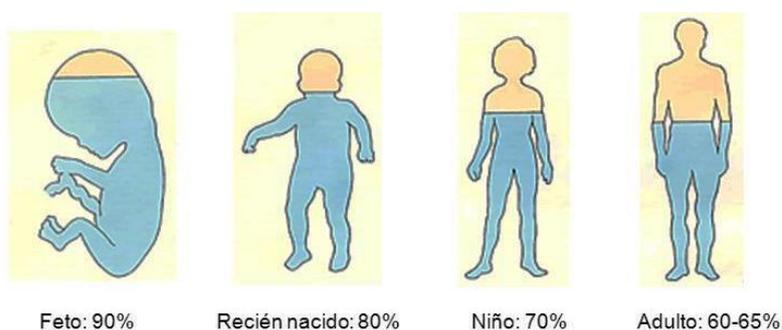


Figura 4: Porcentaje de agua corporal con el desarrollo del paciente pediátrico. Fuente: (Ponce, 2016)

A medida que el niño va madurando, la concentración sanguínea de fármaco disminuye por la presencia de grasa corporal para aquellos fármacos con cierta liposolubilidad, presentando su punto más alto entre los 5-10 años y posteriormente disminuyendo hasta los 15 años (figura 5).

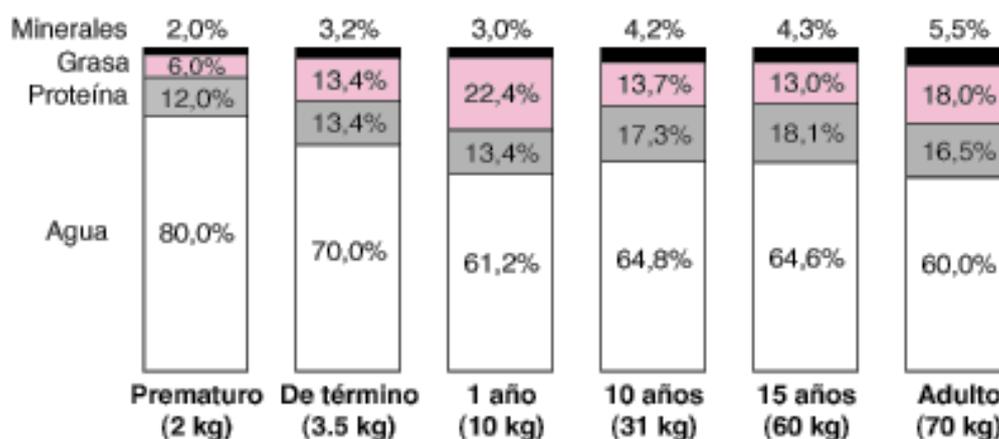


Figura 5: Cambio en la proporción de agua y grasa corporal a lo largo del desarrollo del paciente pediátrico. Fuente: (Le, 2019)

La cantidad de grasa también se ve modificada por el sexo: en el sexo femenino, existe un porcentaje de grasa duplica al masculino, por lo que habrá que tener precaución a la hora de dosificar fármacos que tengan cierta afinidad por los tejidos grasos ya que van a tener mayor Vd cuanto mayor sea el porcentaje de grasa corporal (Lian et al., 2014).

1.3.3. Metabolismo

El proceso de metabolismo va a consistir en la conversión de los fármacos que hemos administrado en la combinación de otros productos a través de reacciones de biotransformación para hacerlos más solubles en agua y más polares, para que la salida al exterior del organismo sea mucho más sencilla. Normalmente, los fármacos van a sufrir el proceso de metabolismo en el hígado, que es el principal órgano ejecutor del proceso, aunque no es el único.

En el momento del nacimiento, el hígado tiene que ir adquiriendo las funciones de detoxificación. La actividad hepática con relación al metabolismo en recién nacidos se ve disminuida. Los valores de la madurez se alcanzan a los 2-3 años de edad (tabla 4). Se ha comprobado que las reacciones de tipo I (oxidaciones, reducciones o hidrólisis que introducen en la estructura un grupo reactivo que lo convierte en químicamente más activo, cambio de actividad o inactivación) están disminuidas en comparación con adulto, ya que los sistemas enzimáticos que la llevan a cabo no están maduros. En reacciones de tipo II (conjugaciones que por lo general inactivan el fármaco, y que suelen producirse sobre el grupo reactivo introducido en las reacciones de tipo I), la glucoronización alcanza valores de adultos en torno a 2 años o los 2 años y medio y por tanto los fármacos que necesiten de este proceso, se van a acumular en el organismo.

Sin embargo, la conjugación con sulfatación va a ser la única actividad enzimática que va a estar totalmente madura cuando llega el nacimiento. Asimismo, reacciones como conjugación de sulfato o glicina pueden ser muy eficientes a la hora del nacimiento. (Saavedra et al., 2008).

Hines (Hines, 2007) ha clasificado a las enzimas involucradas en el metabolismo en 3 categorías:

1. Las enzimas que se van a expresar de manera disminuida en el periodo fetal y durante los 2 primeros años de vida del niño.
2. Las enzimas que se van a mantener constante a lo largo de todo el desarrollo fetal, y que van a aumentar a lo largo del desarrollo postnatal del niño.
3. Las enzimas que producen un aumento en su actividad en el tercer trimestre de embarazo y que siguen aumentando hasta pasados 1-2 post nacimiento.

Tabla 4: Cuadro resumen de algunos factores que afectan al metabolismo de fármacos respecto a las diferentes edades de los pacientes pediátricos.

Función	Recién Nacido	Neonato (≤ 1 meses)	Infantil y Niños (1-24 meses)
Función Biliar y pancreática	Muy inmadura	Inmadura	Igual al de adultos
Efecto de primer paso gastrointestinal	Muy reducido	Reducido	Acercándose a la de adulto
Reacciones de Fase I	Muy reducidas	Reducidas	Reducidas
Reacciones de Fase II	Muy reducidas	Reducidas	Igual a la de adultos

1.3.4. Excreción

La manera en la que un medicamento va a salir del organismo se le denomina excreción y esta puede hacerse de manera intacta o en la mayoría de los casos como metabolitos sin actividad. El órgano que principalmente realiza la excreción es el riñón.

El proceso de excreción se realiza por mecanismos como: secreción tubular, filtración glomerular y reabsorción tubular (Saavedra et al., 2008). Los mecanismos de excreción renal no están maduros por completo cuando el niño nace, y van madurando a medida que el niño va creciendo por lo que se condiciona la farmacocinética de numerosos fármacos (Malgor y Valsecia, 2000). Así, la tasa de filtración glomerular (ml de sangre filtrados por el glomérulo renal por minuto) no sigue un proceso lineal a lo largo del crecimiento del niño, alcanzando su máximo en la edad de 3 años (figura 6).

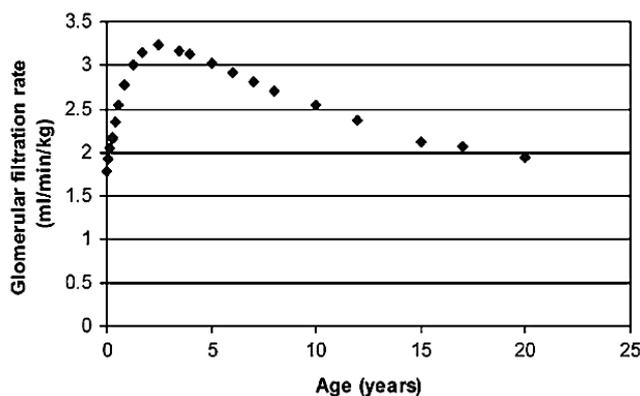


Figura 6: Tasa de filtración glomerular (TFG) según la edad (Bar-Shalom y Rose, 2014).

Otro parámetro farmacocinético importante es el aclaramiento plasmático, que engloba todos los procesos de excreción y que, en el caso de recién nacido, se ve disminuido, por lo que la vida media de los fármacos que pasan por este proceso es muy larga (Malgor y Valsecia, 2000).

En la actualidad, los avances tecnológicos en química analítica y farmacocinética han facilitado el estudio del comportamiento de los medicamentos en pacientes pediátricos y, como resultado, existe un conocimiento en la materia con mayor profundidad, proporcionando información sobre el uso terapéutico de medicamentos en bebés y niños. Los datos farmacocinéticos que se han obtenido de las investigaciones han favorecido el desarrollo de un “mapa de ruta” que refleja el cambio y/o los periodos en los que se producen las diferencias más significativas en los rangos de edades de los pacientes pediátricos. El desarrollo continuado de los diversos tejidos y órganos corporales de los pacientes pediátricos pueden influir en la dosis óptima que se administra de un fármaco en concreto y también en los efectos secundarios que pueden aparecer tras el uso del medicamento (Kearns et al, 2003).

1.4. Errores de medicación en pediatría y cómo solucionarlos.

Los errores de medicación se producen por la utilización inadecuada de un fármaco durante el tratamiento médico y pueden provocar daño al paciente. Generalmente aparecen como consecuencia de fallos humanos (falta de conocimiento terapéutico, disminución de atención) o fallos del sistema y por lo tanto son un tipo de eventos que se pueden prevenir (Davis y Cohen, 1998). Los pacientes pediátricos forman parte del grupo de población de pacientes con mayor riesgo de padecer errores de medicación (Leff y Roberts, 1987). Algunos de los errores más destacados en el campo de la pediatría hospitalaria pueden ser:

1. **Errores de dosificación:** Suceden generalmente porque existen errores en el cálculo. Se producen por errores con los ceros y los puntos decimales. Por ejemplo, al prescribir .2 en vez de 0,2 o poner 2.0 en vez de 2 puede inducir la administración errónea de 2 en el primer caso y 20 en el segundo (Lilley y Guanci, 1997).
2. **Errores de prescripción:** La existencia de múltiples concentraciones disponibles de un determinado fármaco (por ejemplo, el paracetamol) puede provocar en el especialista un error en la prescripción del fármaco si se desconoce la concentración del medicamento. También, cabe mencionar dentro de estos errores no podemos olvidar los errores que se producen porque las recetas tienen escritura ilegible por parte del médico al prescribir, también las que llevan órdenes médicas poco concisas o las que incluyen abreviaturas (Leff y Roberts, 1987). Esto se podría solucionar con el sistema informatizado de recetas, como es el de la receta XXI, existente en Andalucía.
3. **Errores de administración:** La coincidencia de diversas administraciones a diferentes pacientes en la planta hospitalaria hace que algún paciente reciba la dosificación de manera errónea o incluso puede que se omita. Existen también errores que se producen con fármacos que se confunden porque tienen un nombre similar (Solomon et al., 1984). Estos errores se pueden subsanar con una buena coordinación en el servicio de enfermería y una clara pauta posológica.
4. **Errores de comunicación** entre el médico, enfermería y el propio paciente. Cambios de medicación, prescripción de medicamentos en dosis o intervalos no habituales o pueden inducir a error de medicación si el médico no comunica el cambio realizado.



Figura 7: Dosificación hospitalaria.

2. OBJETIVOS

Teniendo en cuenta la peculiar farmacocinética de la población pediátrica, en el presente estudio hemos pretendido revisar los diferentes métodos de dosificación de las fórmulas farmacéuticas utilizadas y ver la evolución que estos métodos han tenido a lo largo del tiempo por las diferentes investigaciones que se han ido desarrollando. De la misma manera hemos estudiado las similitudes y diferencias que existen entre ellos.

En segundo lugar, nos planteamos seleccionar los mejores métodos de dosificación comparándolos con los más utilizados, para establecer el método más adecuado, eficaz y rápido para dosificar a niños.

Por último, establecer la problemática real a la hora de extrapolar la dosificación en adulto a niño. Asimismo, estudiar los cambios que se han ido desarrollando a lo largo de los años en el uso del paciente pediátrico a la hora de proponerlo como sujeto de un ensayo clínico y finalmente, evaluar las posibles propuestas de futuro para darle una solución al problema.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Este es un trabajo de revisión bibliográfica en el que se han utilizado 25 artículos, 12 libros y 8 páginas web. El proceso de selección de los artículos se ha realizado con una búsqueda en las bases de datos científicas disponibles como *PubMed*, *ScienceDirect*, *catálogo FAMA* y *Google Académico*.

Se ha realizado una búsqueda primaria en la que se filtraron los resultados en base a la farmacocinética general de los pacientes pediátricos y las modificaciones que sufren del proceso de ADME. Para ello se han seleccionado diferentes artículos, en los que se pudiera tener acceso al texto completo del mismo.

Posteriormente, se realizó una búsqueda secundaria en la que se han utilizado palabras clave como: “dosificación”, “pediatría” y “formulación” en los artículos obtenidos en español y “dose”, “pediatric”, “formulation” para la búsqueda de artículos en inglés.

En la búsqueda de los artículos se han descartado aquellos en los que la información fuera referida a un medicamento específico y en los que los resultados obtenidos no hacían referencia a la comparativa entre adultos y población pediátrica.

Los criterios de inclusión fueron: se han seleccionado artículos antiguos por el interés de un uso de la información completa. También se ha utilizado como criterio de inclusión los artículos que estuvieran completos y verificados, evitando la falta de información o la falsedad de la misma.

Para completar la información obtenida de los artículos, se han consultado varios libros, dos de ellos, consultados en la biblioteca y como búsqueda para su selección se seleccionaron las palabras “dosis” y “protocolo”. También se ha consultado un libro en una web, en la que se utilizaron las palabras “pediatric formulation”.

En el caso de páginas web, se han utilizado aquellas en las que la información tuviera veracidad, y cuya información no pudiera estar manipulada por ningún usuario con acceso a la modificación del contenido de la misma.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La resolución de los problemas de dosificación en pacientes pediátricos es uno de los objetivos generales que nos planteamos en el presente trabajo, aunque realmente, es un problema con el que cada día pacientes, familiares y sanitarios conviven y al que deben hacer frente en situaciones de emergencia. Por ello, es importante conocer cuáles son los métodos más adecuados y rápidos para poder obtener una dosis eficaz.

4.1. Cálculo de dosis para pacientes pediátricos

Wilson (Wilson, 1975) propuso en la década de los 70 un método de dosificación para pacientes pediátricos, que a lo largo de los años otros investigadores han ido perfeccionando hasta poder dar con un método rápido, sencillo y exacto que abarque a un amplio rango de este grupo poblacional.

En el cálculo de la dosis de los pacientes pediátricos, es muy importante que el método sea rápido y eficaz, pero, sobre todo, que sea lo más exacto posible para que la cantidad de fármaco que administramos al paciente sea la correcta.

Todos los métodos para el cálculo de la dosis son muy diferentes entre sí: algunos utilizan el peso, otros la edad o la superficie corporal, algunos emplean el fraccionamiento de la dosis partiendo de la dosis de adultos y el último más novedoso, capaz de calcular la dosis con los dedos de la mano.

4.1.1. Superficie corporal

Hacer el cálculo de una dosis basado en la corrección de la superficie corporal ha disminuido los problemas de sobredosificación en los pacientes pediátricos, sin embargo, también pueden existir riesgos de intoxicación en pacientes con edades entre 0-4 años (Doménech et al., 1998).

En la figura 8 aparecen las fórmulas más utilizadas para dosificar a niños como son la ecuación de Haycock, que se emplea para neonatos (de 0 a 1 años) y la ecuación de Dubois para pacientes en edad preescolar (3- 5 años) (Haycock et al., 1978).

Para la fórmula de Haycock, el área de superficie se calculó mediante un método geométrico, en el que el cuerpo y las extremidades se redujeron esquemáticamente a un conjunto de cilindros, la cabeza representada por una esfera. Se midieron la longitud y la circunferencia de cada componente, y se calcularon la superficie corporal y el volumen (Haycock et al., 1978) y para la validación de esta fórmula se utilizaron a pacientes de 21 meses de edad, por ello se utiliza solo para pacientes menores de 3 años.

Haycock demostró que la fórmula que hasta 1978 se empleaba (ecuación de Dubois) era inexacta cuando se aplicaba a bebés y niños pequeños (0-2 años), y no debía usarse en este grupo de edad, por ello solo debía emplearse en niños a partir de 3 años hasta los 5 años de edad (Haycock et al., 1978)



Figura 8. Ecuación de Haycock para el cálculo de la superficie corporal del neonato y Ecuación de Dubois para el cálculo de la superficie corporal de niño en edad preescolar (3- 5 años)

Para el cálculo de la dosis a partir de la superficie corporal se utiliza la fórmula de Clark, a partir de la dosis de adulto, en la que no se tiene en cuenta la edad del paciente y se utiliza la superficie corporal (figura 9). La superficie corporal se calcula en función del peso y la estatura, utilizando el nomograma que aparece en la siguiente figura (Doménech et al., 1998):

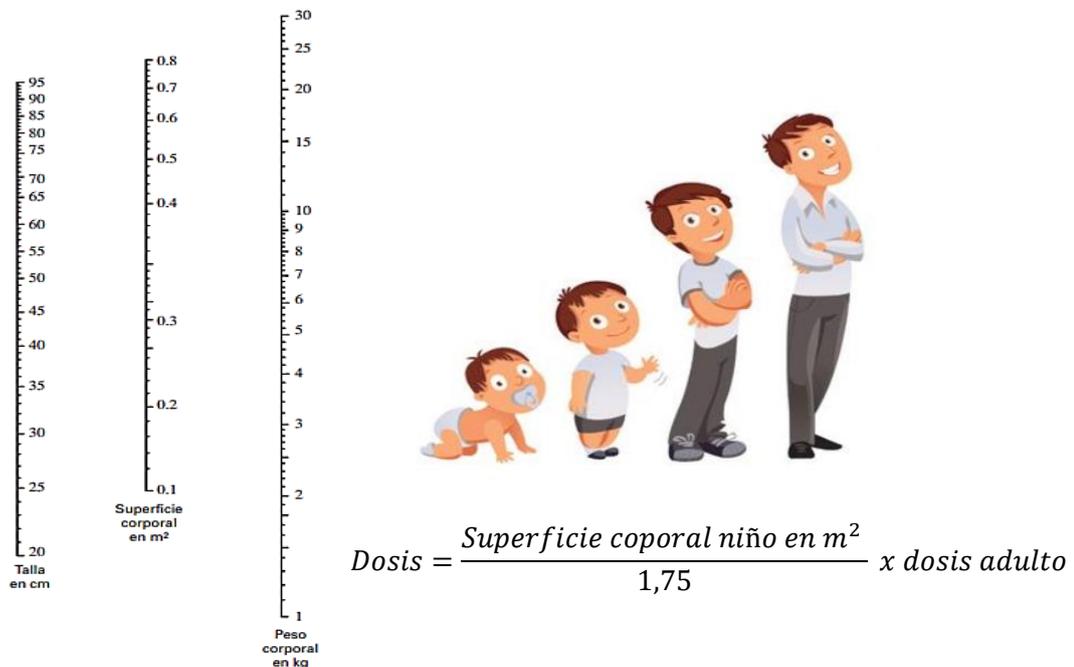


Figura 9: Nomograma y Ecuación correspondiente a la superficie corporal para el ajuste de dosis en pacientes pediátricos correlacionada con procesos fisiológicos del adulto.

Pero ningún método es perfecto, y existen problemas a la hora de calcular la dosis para fármacos que tengan estrecho margen terapéutico, por ello tiene mucha importancia la monitorización de este tipo de fármacos, para poder asegurar un tratamiento que sea individualizado, que tenga eficacia y que sea inocuo para el paciente. En este tipo de pacientes, una dosis nociva para neonatos puede ser insuficiente pasadas algunas semanas.

Según el estudio realizado por Crawford en los años 50, estimó que el uso de la superficie corporal tenía relación con la dosis a la que se debía administrar un medicamento a un paciente pediátrico, y que esta cambiaba de manera continua durante el desarrollo del niño (Crawford et al., 1950). Concluyó que, a los 12 años, el paciente ya tenía una superficie corporal similar a la de adulto y por lo tanto se debía administrar la misma dosis a uno que a otro.

También vio que existían algunas desventajas respecto a utilizar el peso corporal o la edad para calcular la dosis óptima de un fármaco:

- La dificultad de calcular la superficie corporal. Resultaba más rápido y más sencillo calcular el peso o la edad
- Existían varias fórmulas para calcular la superficie corporal, no quedando establecida una única manera de calcularlo, lo que en sí es un problema. Todas estas formas de cálculo se encuentran recogidas en la tabla 5 (Fernández, 2003).

Tabla 5: Resumen de las fórmulas para el cálculo de la superficie corporal.

Autor	Año de publicación	Fórmula
Vierordt	1906	$SC = 12,3 \times P^{0.67}$
Dubois-Dubois	1916	$SC = P^{0.425} \times T^{0.725} \times 0.007184$
Bardeen	1920	$SC = 1.43(2P \times 1000/T + 4T(P \times 1000T)^{0.5}$
Breitman	1932	$SC = 0.0087 \times (P + T) - 0.26 \times 100$
Biering	1934	$SC = 10,9 \times P^{0.67}$
Isackson	1936	$SCI = 1 + [(P + T - 160) / 100]$
Boyd	1939	$SC = 3.207 \times P^{(0.7825 - 0.01188 \text{ Log } P)} \times T^{0.3}$
Von Schelling	1954	$SC = 5.3175 \times T \times 10^{0.5} \times P$
Gehan	1970	$SC = P^{0.51456} \times T^{0.42246} \times 0.0235$
Haycock	1978	$SC = P^{0.5378} \times T^{0.3974} \times 0,0024265$
Mosteller	1987	$SC = (P \times T/3600)^{0.5}$

Actualmente, es uno de los métodos más utilizados para estimar la dosis eficaz de un medicamento en un paciente pediátrico, gracias a la fórmula de Clark (Lee, 2002), que permite calcular de manera más precisa las dosis pediátricas, ya que la gran mayoría de procesos fisiológicos tienen una mayor correlación con la superficie corporal. Aunque, eso sí, se producen

con mayor frecuencia errores de medicación si se utiliza esta fórmula en pacientes pediátricos menores de dos años.

Coexisten diversos artículos pasados donde se puede encontrar la relación entre la superficie corporal y la tasa de metabolismo basal (TMB) para el cálculo de la dosis de un medicamento. En la actualidad, existe controversia sobre si hay un exponente universal para la TMB, ya que unos artículos lo afirman (McMahon, 1973; Blum, 1977 y West et al., 1997) y otros no están de acuerdo (Rousseuw and Leroy, 1987; Elgar and Harvey, 1987 y White et al., 2007).

Según Kleiber (Kleiber, 1947) tras realizar ensayos con diferentes animales en diferentes estados (tanto en movimiento como en reposo) concluyó que la TMB tenía un exponente de 0,756, mientras que Brody (Brody et al., 1934) concluyeron con sus resultados que era igual a 0,73, por lo que al final, se tomó como concepto un 0,75 como exponente universal.

4.1.2. Peso

Para la dosificación de medicamentos, el ajuste de peso generalmente se realiza para neonatos, bebés y niños. Se cree que el peso corporal aumenta con la edad (desde el nacimiento hasta el adulto), pero en algunos casos, esto puede no ser cierto (algunos niños obesos pueden tener más peso que otros niños del mismo grupo de edad). El peso corporal aumenta rápidamente en la infancia y luego disminuye lentamente en los últimos años (Dómenech et al., 1998).

Existe una ecuación denominada la regla de Clark (figura 10), que es uno de los métodos más fiables para calcular la dosis en función del peso (Fobelo et al., 1998).



$$Dosis_{niño} = \frac{\text{Peso (kg)}}{70} \times Dosis_{adulto} \text{ (mg)}$$

Figura 10: Fórmula de Clark para el cálculo de la dosis óptima de un medicamento en base al peso del paciente pediátrico y la dosis en un adulto.

Hay que tener en cuenta que además del peso y superficie corporal, existen diferencias bioquímicas y fisiológicas entre adultos y niños. Por lo tanto, la extrapolación de los parámetros farmacocinéticos en la población pediátrica a partir de los adultos simplemente basada en la superficie corporal puede conducir a un error de predicción grave en la dosificación (Mahmood

y Burckart, 2016). Si es cierto que, con ayuda del peso, podemos calcular algunos parámetros farmacocinéticos que nos proporcionen información a la hora de hacer un seguimiento de los niveles plasmáticos de un fármaco (monitorización) (figura 11). Gracias al peso, podemos obtener el aclaramiento y el volumen de distribución para el estudio de un fármaco en los pacientes pediátricos.

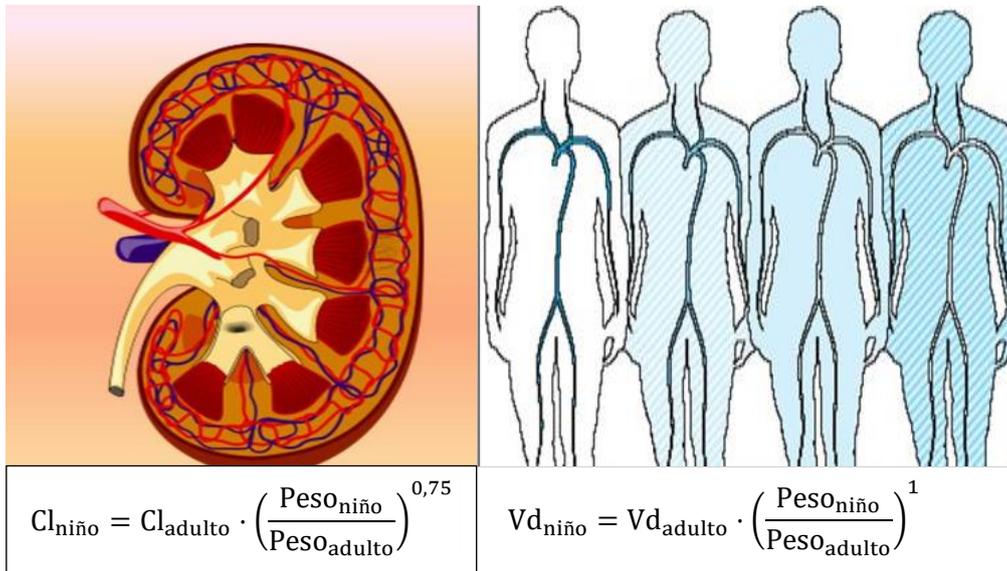


Figura 11: Ecuaciones para calcular el aclaramiento renal y el volumen de distribución de pacientes pediátricos en base a adultos corregido con el peso del niño.

A continuación, se muestra un árbol de decisión (figura 12) en el que se muestra la pauta a seguir, con las modificaciones farmacocinéticas que son más importantes para las diferentes edades asociadas a los pacientes pediátricos. Gracias a este esquema se puede establecer un régimen óptimo de dosificación, pero hay que tener en cuenta que existe una gran variabilidad farmacocinética y farmacodinámica, y lo más correcto sería hacer un ajuste individualizado.

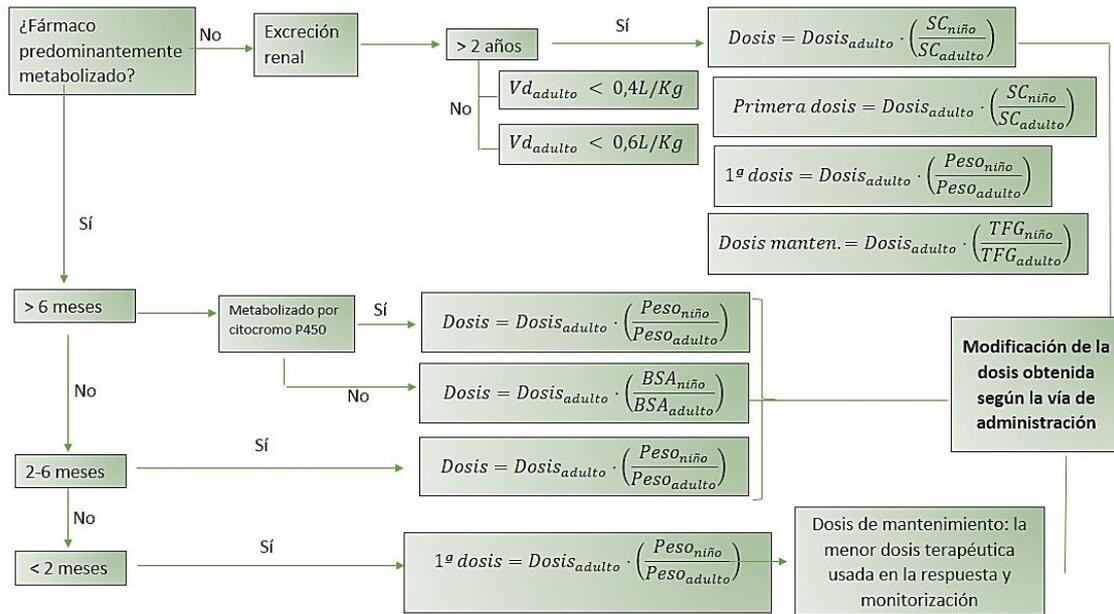
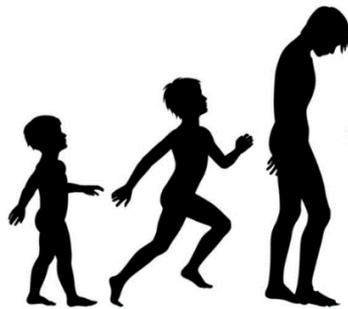


Figura 12: Guía de dosificación basada en la integración de los procesos farmacocinéticos en ausencia de datos farmacocinéticos en niños.

4.1.3. Edad (Regla de Young)

Una de los medios más sencillos y rápidos para el cálculo de la dosis en pacientes pediátricos es la fórmula que propuso Young (Guedes-Pinto,1995). Está basada en la edad y su uso se restringe a pacientes de hasta 12 años porque se estima, según Guedes-Pinto, que, a partir de esa edad, las características farmacocinéticas del niño se asemejan a la de los adultos (figura 13).



$$Dosis_{niño} = \frac{\text{Edad (años)}}{\text{Edad (años)} + 12}$$

Figura 13: Fórmula de Young.

4.1.4. Fraccionamiento de dosis (Regla de Harnack)

Es una regla que relaciona mediante una tabla de acuerdo con la edad del paciente pediátrico, la dosis óptima a partir de la dosis de adulto (figura 14). Se propuso como un

método rápido a la hora de trasladar la dosis de un adulto a un niño. Se realiza en niños a partir de 3 años hasta los 12, ya que considera que, a partir de los 12 años la dosis se debe administrar se iguala a la dosis de adulto (Bar-Shalom y Rose, 2014).



Figura 14: Regla de Harnack.

4.1.5. Regla de Cowling

A lo largo del tiempo se han ido proponiendo diferentes reglas que ayuden al cálculo de la dosis de un paciente pediátrico. La regla de Cowling es un método para calcular la dosis pediátrica aproximada de un medicamento mediante la fórmula de la figura 15 (Prista et al., 1996).



$$Dosis_{niño} = \frac{\text{Edad del próximo cumpleaños (años)} + 1}{24}$$

Figura 15: Regla de Cowling.

Este método se puede extrapolar a un programa informático (GeoGebra®) que permite mediante una función lineal (obtenida a partir de las dosis estimadas en adulto), obtener directamente la dosis del niño a partir de la edad que cumpliría en su próximo cumpleaños como se ve en la figura 16.

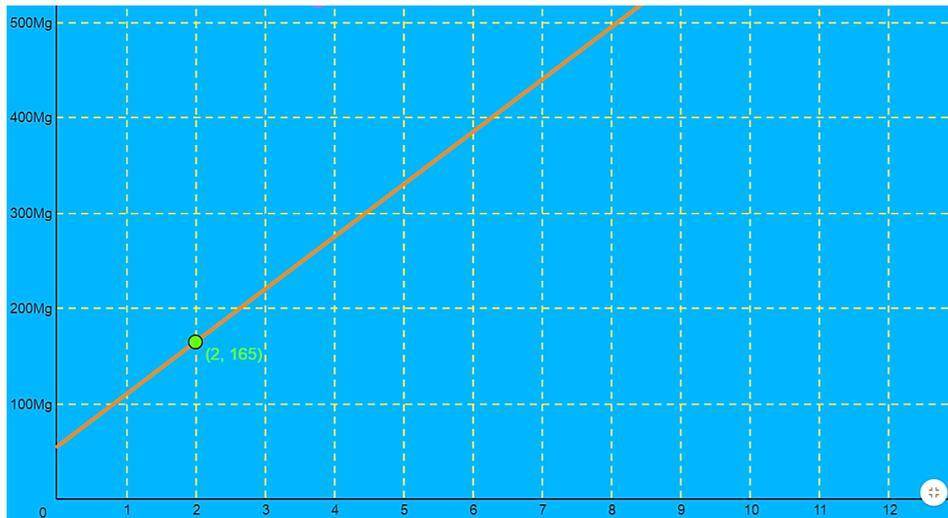


Figura 16: Función publicada por GeoGebra® para el cálculo de la dosis pediátrica por la regla de Cowling

La línea obtenida es la dosis de adulto y el punto verde que se observa la dosis obtenida para un niño de 1 año de edad a partir de la regla de Cowling.

4.1.6. Método Handtevy

Es un método relativamente novedoso, y se ha desarrollado para urgencias pediátricas donde el tiempo de actuación es fundamental que sea lo más corto posible. Se ha diseñado en base a tablas publicadas, aplicabilidad en casos de emergencias y la experiencia de su inventor (Peter Antevy). El método Handtevy se desarrolló aplicando los 10 primeros años de vida de un paciente pediátrico a los cinco dedos de la mano (1, 3, 5, 7, 9), y se le fue asociando un peso contando hasta 30, quedando, por tanto: 10, 15, 20, 25 y 30 kg de peso.

La edad que correspondiera con el peso del mismo dedo se asociaba al peso ideal que debía tener el paciente (Antevy et al., 2014). Por último, nos quedaría calcular la dosis que necesitaría el paciente y se haría de la siguiente manera: La dosis pediátrica de epinefrina por ejemplo se puede determinar desplazando el punto del peso del niño en kg hasta determinar el volumen en ml de la dosis (figura 17).

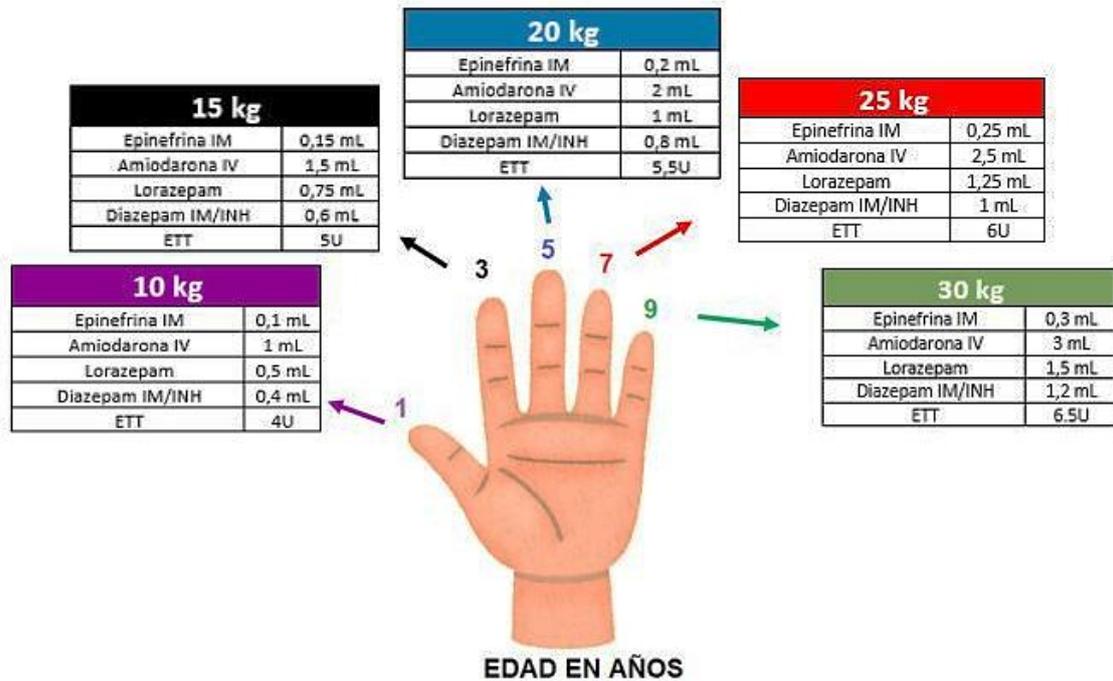


Figura 17: Cálculo de la dosis según el método Handtevy.

Normalmente, cuando se calcula la dosis de un medicamento para un paciente pediátrico, se suele hacer de manera que quede en: Dosis por kilogramo de peso corporal, pero existen algunas situaciones donde no se puede hacer por esta regla y se recurre a este método con una estimación del peso y la edad para el cálculo de la dosis. El método Handtevy elimina la necesidad de hacer cálculos de dosis para una gama más amplia de niños ya que solo se utiliza la edad y la altura para estimar el peso y con ello la dosis.

Este método es recomendado para niños de hasta 14 años, ya que se estima que para edades mayores el porcentaje de error es más alto (Antevy et al., 2014) y por tanto existe más riesgo de causar una reacción adversa.

4.2. Comparativa entre diferentes métodos

Existe un estudio comparativo entre el método Handtevy y el método basado en el peso corporal del paciente pediátrico donde se obtuvo el siguiente resultado: El sistema Handtevy dio mejores resultados para niños con bajo peso, peso normal y obesos. No se encontraron diferencias para los niños con sobrepeso (Oshikoya, 2008).

Según un estudio comparando la dosis calculada por la regla de Clark y la superficie corporal, el primero habría demostrado una dosis eficaz menor a la dosis estándar terapéutica

recomendada, por lo que no se lograría el efecto clínico deseado, pero se deberían realizar investigaciones adicionales con ensayos clínicos para poder demostrar estos resultados. Por el contrario, el uso de la superficie corporal para el cálculo de la dosis óptima proporcionaba en el paracetamol, según el estudio (Prado et al., 2005) era hepatotóxica por lo que era superior a la dosis óptima de fármaco para alcanzar los efectos. Sin embargo, según Robinson y Williams (Robinson y William, 1970), estos dos métodos para el cálculo de la dosis son favorables para el establecimiento de la dosis pediátrica adecuada.

4.3. Problemática real a la hora de extrapolar la dosificación en adulto a niño

Una de avances más destacados en el campo de la investigación clínica han sido la realización de ensayos clínicos para poder aprobar el uso de un medicamento en humanos. Un ensayo clínico es un tipo de estudio de investigación que sirve para conocer el efecto de un medicamento u otra acción médica en seres humanos. Este tipo de estudio nos permite conocer la calidad, la eficacia, seguridad y efectos secundarios del fármaco en estudio (Asociación Española de Pediatría, 2011).

Una vez que ha sido seleccionado el paciente, tras cumplir ciertos criterios, debe existir un consentimiento informado en el que aparezca detallado el estudio y los beneficios y riesgos que presenta el ensayo. El procedimiento para llevarlo a cabo es el siguiente:

1. Diseño del estudio mediante la elaboración de un protocolo, en el que se describe todo el proceso que se va a seguir.
2. Aprobación del ensayo, que tiene que ser autorizado por los organismos oficiales, autoridades sanitarias y comités éticos, siendo evaluado por un comité de investigadores, todos ellos certificarán que cumple la normativa y que es seguro y ético para el paciente.
3. Reclutamiento de pacientes por parte del médico. Este selecciona las pacientes que cumplen los criterios establecidos en el ensayo.
4. Realización del estudio. Mientras dura el estudio, las pacientes pueden en algunas ocasiones tener que acudir con mayor frecuencia a las visitas de control, o acudir para la realización de analíticas y pruebas de imágenes.
5. Análisis de resultados. Una vez finaliza el estudio, los datos se analizan para su posterior comunicación a la comunidad científica.

Así como, también existe un protocolo del proceso que debe cumplir 4 fases:

- ❖ **Fase I:** Estudia la seguridad de un fármaco en humanos, así como la vía de administración y las dosis más adecuadas. Se estudia en pequeños grupos de pacientes.
- ❖ **Fase II:** Evalúa la eficacia y seguridad del medicamento con más pacientes que en el ensayo de fase I.
- ❖ **Fase III:** Confirma los beneficios terapéuticos y la seguridad del nuevo fármaco o combinación de fármacos en un grupo de pacientes definido y más amplio
- ❖ **Fase IV:** Se realiza una vez el fármaco está comercializado. Se busca más información sobre el fármaco en una población mucho más amplia.

Si nos remontamos a los documentos históricos oficiales, antes de que se promulgara el famoso tratado de Helsinki (1964), se tenía como documento de referencia el Código de Nuremberg (1947) (Asociación Española de Pediatría, 2011), en el que constaba que, la persona que se sometiera al ensayo debía dar su consentimiento voluntario y libre y no se hacía referencia a los pacientes pediátricos.

Por lo que, el punto de partida fue extrapolar los resultados de los adultos a los niños, pero este enfoque presentaba varios problemas:

- No se tenían en cuenta factores farmacodinámicos que podrían ser cruciales para poder establecer una pauta correcta de dosificación en pacientes pediátricos, incluso pudiendo llegar a causar efectos nocivos mortales, como ocurriría con la digoxina (Mahmood y Burckart, 2016).
- Se establecía un máximo y un mínimo en la dosis de adulto que dejaba fuera otras cantidades de fármacos que pudieran tener actividad en niños, por lo que los resultados serían erróneos.

Fue a partir de 1964, tras la Tratado de Helsinki, cuando la Asociación Médica Mundial (AMM) (Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, 2013) trató este documento como una propuesta de principios éticos para el estudio de un ensayo clínico en seres humanos.

Se promulgó que, los ensayos clínicos que se realizaran en pacientes vulnerables solo estarían justificados si la investigación da respuestas acerca de las necesidades o prioridades de este grupo en materia de salud, siempre y cuando el ensayo era inviable llevarlo a cabo en pacientes que pertenecieran a un grupo no vulnerable.



Figura 18: Firma del Tratado de Helsinki (1964). Fuente: Wordpress.

También, se refleja en el documento, que si el individuo potencial, en nuestro caso, el niño, sea incapaz de dar su consentimiento informado, puede ser proporcionado por su representante legal. También, si el niño es capaz de dar su asentimiento a participar en el ensayo clínico, el responsable debe pedírselo, además del consentimiento del representante legal (Declaración de Helsinki de la AMM, 2013).

Como consecuencia a esto, se puede decir que, en los ensayos clínicos en adultos no se obtienen resultados extrapolables a los niños y por tanto no se puede dar por hecho que el uso de medicamento cause el mismo efecto en el adulto que en un paciente pediátrico.

En la década de los años 80, en torno al 80% de las especialidades farmacéuticas estaban exentas de información sobre el uso del medicamento en pacientes pediátricos y también carecía de información acerca de la dosis que se debía administrar a estos pacientes. La razón es que, por ética no se hacían estudios pediátricos y se consideró el uso off-label (fuera de indicaciones) de estos medicamentos cuando se usaba en niños (Imke et al., 2006). En esa época se consideró la superficie corporal y el peso para hacer cálculo de dosis en las preparaciones farmacéuticas que disponían de información para pacientes pediátricos, pero no se tenían en cuenta otros aspectos importantes como el crecimiento y la maduración dentro del grupo tan heterogéneo que es el de los niños. Ninguna de estas reglas es ideal, aunque el área de la superficie corporal parece ser más aplicable como base para determinar la dosis del medicamento que cualquiera de los otros métodos sugeridos (Wilson, 1975).

En 2012, se realizó un estudio comparativo desde el año 2006 al 2011 dedicado a los ensayos clínicos realizados en adultos y en niños. La figura 19, hace referencia a la carga de la enfermedad (que es una medida de la pérdida de salud y la mortalidad debido a lesiones, enfermedades y riesgos) atribuible a pacientes pediátricos en comparación con los ensayos clínicos que se

producen en la población pediátrica. Cabe decir, que, en el caso de los países con ingresos medios, la carga de la enfermedad es atribuible en mayor medida a pacientes adultos, por la existencia de población con mayor edad (Lian et al., 2014).

Si comparamos la carga de la enfermedad en países de ingresos altos y de ingresos bajos, se ve que no existen diferencias significativas, al igual que ocurre con el porcentaje de ensayos clínicos que se realizan en sendos ámbitos. Esto, por tanto, no hace replantearnos que el hecho de que se produzcan menos ensayos clínicos en niños, es debido más a un problema de ética que a un problema económico, porque en los países de ingresos altos, cualquier línea de investigación podría financiarlo, pero, la cuestión es que los progenitores no están dispuestos a dejar que sus hijos participen en investigaciones con medicamentos que aún no han demostrado cierta seguridad y eficacia para los pacientes pediátricos que participan en el ensayo.

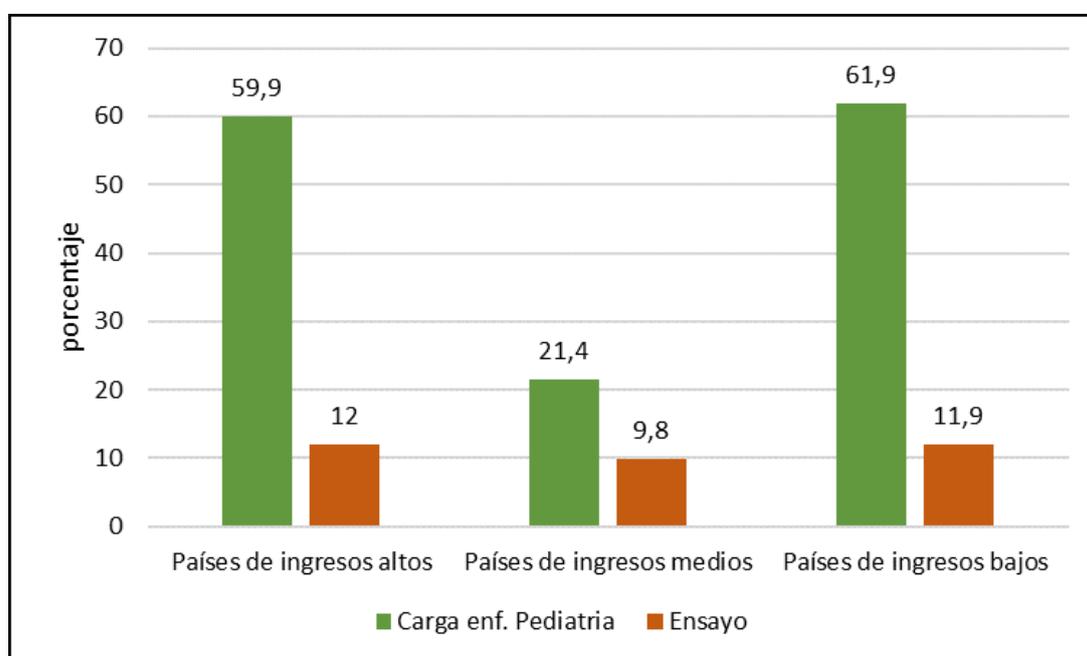


Figura 19: Gráfica comparativa del porcentaje de carga de la enfermedad atribuida a pacientes pediátricos comparada el porcentaje de ensayos clínicos que se realizan en pediatría.

4.4. Posible solución al problema en un futuro: Modelo de la simulación

La simulación es el proceso de diseñar un modelo de un sistema real y llevar a término experiencias con él, con la finalidad de comprender el comportamiento del sistema o evaluar nuevas estrategias para el funcionamiento del sistema (Fishman, 1978). Se ha utilizado la simulación como una herramienta eficaz para el desarrollo de medicamentos que tienen aplicaciones específicas en pacientes pediátricos (Mahmood y Burckart, 2016).

La simulación, por lo tanto, ha ganado popularidad como una de las técnicas prometedoras para facilitar el aprendizaje entre los profesionales de la salud, especialmente la atención aguda sin poner en riesgo la seguridad del paciente. Este modelo tiene una buena aceptación y da buenos resultados, pero en los equipos que participan, existe falta de personal que esté especializado en clínica pediátrica y por tanto, es más difícil llevarlo a cabo (Oliva, 2010).

Existen simuladores muy novedosos, tiene características realistas, como ojos parpadeantes con pupilas que reaccionan, cofres que suben y bajan con la respiración, pulsos palpables, varios tipos de corazón y los sonidos de los pulmones junto con la capacidad de llorar, babear y sangrar. Pueden responder fisiológicamente a las intervenciones, como la administración de medicamentos, las infusiones de líquidos por vía intravenosa y la aplicación de oxígeno. Tienen características de procedimiento para permitir el tubo torácico y la traqueotomía (figura 20) (Shetty y Thyagarajan, 2016).



Figura 20: Simulador pediátrico. Fuente: Shetty and Thyagarajan, 2016.

Como ventaja, proporciona un ensayo más exacto de cómo un medicamento actuaría en un paciente en concreto y con ello, se podría observar los efectos adversos que podría provocar y la dosis óptima a la que el fármaco es activo. Sin embargo, por otro lado, los equipos utilizados

para la simulación tienen un elevado coste económico y se necesita personal especializado para poder asemejar las características del paciente pediátrico.

Para poder llevarlo a cabo se deben seguir una serie de pasos: Primeramente, debemos hacer una selección con la población a la que queremos incluir en el ensayo. Tras esto debemos realizar un modelo y plasmarlo en el ordenador, para después poder introducir los datos en el mismo. Más tarde, se debe realizar la simulación y conseguir obtener los resultados para que, una vez concluido el ensayo, se pueda obtener el modelo conceptual y la representación matemática.

Finalmente, obtenemos el modelo en el ordenador con los resultados y por tanto con los datos en los que estamos interesados.

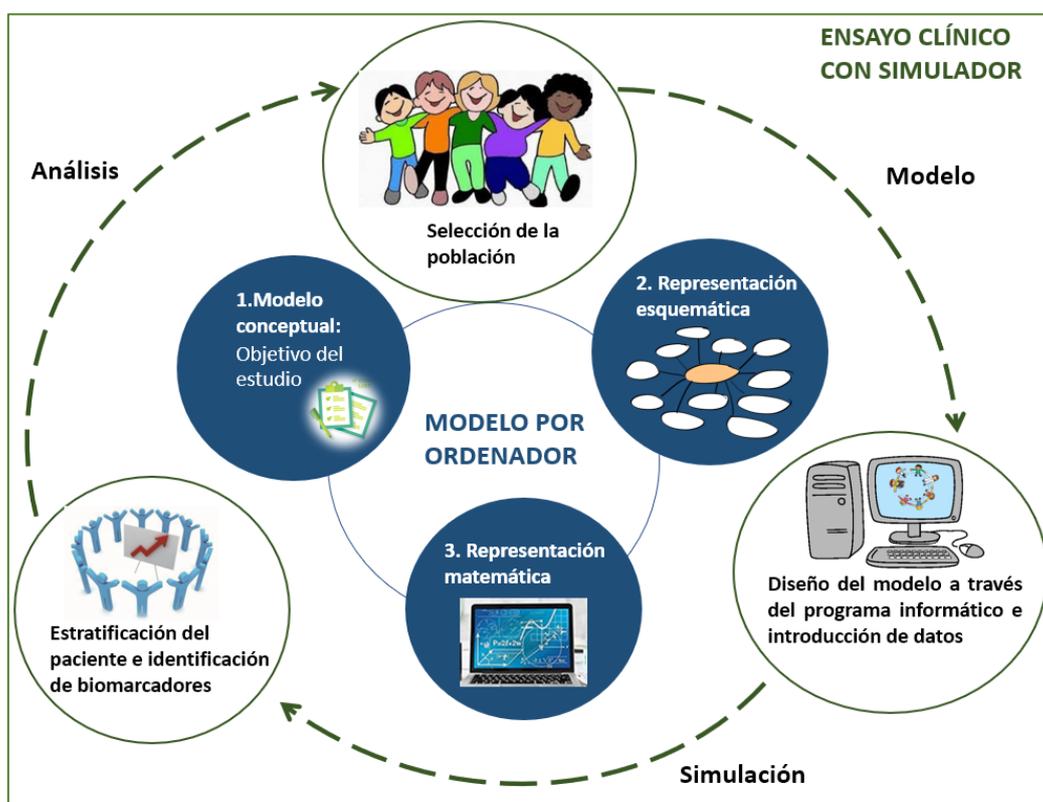


Figura 21: Esquema de un modelo de simulación.

Para que este modelo se lleve a cabo de manera informática, se debía tener en cuenta el desarrollo de un algoritmo para la evaluación de un modelo creado exclusivamente para el desarrollo de medicamentos utilizados en pacientes pediátricos (figura 21). Actualmente, no se ha desarrollado este algoritmo, pero se deja abierta la situación si en un futuro se podría desarrollar para la mejora de medicamentos dedicados a pediatría, asimismo, no existen estudios que se dediquen exclusivamente a pacientes pediátricos en situaciones clínicas especiales (insuficiencia renal y hepática). No se pueden extrapolar los resultados obtenidos en

adultos en situaciones especiales, y tampoco se podría utilizar el mismo algoritmo para el modelo de simulación. Se debería crear un nuevo algoritmo que pueda integrar las variaciones que sufre el paciente pediátrico que sufra los problemas renales o hepáticos y poder extrapolar esos resultados al resto de población pediátrica que se encuentre en la misma situación.

5. CONCLUSIONES

- Los niños no deben ser tratados como adultos pequeños, ya que poseen unas diferencias significativas en el ADME, por el continuo desarrollo de sus órganos y funciones. Tampoco deben ser considerados un grupo homogéneo, porque existe una amplia variabilidad interindividual dentro del mismo grupo de pacientes pediátricos.
- Dentro de las diferentes maneras de calcular la dosis, se ha comprobado que, el método de Handtevy ha conseguido dar buenos resultados en niños de diferentes edades que permite calcular la dosis de manera sencilla, algo que se debe tener muy en cuenta cuando existe una situación de emergencia y que puede ser llevada a cabo por cualquier profesional sanitario al que se le haya explicado el funcionamiento anteriormente.
- Los ensayos clínicos han sido una transformación en el mundo de la investigación en el campo de la medicina, pero no ha logrado el mismo efecto para los pacientes pediátricos porque aún existen demasiadas barreras éticas que no permiten que se realicen un número elevado de ensayos en ellos y por tanto no se pueden obtener el mismo número de resultados que en los ensayos clínicos realizados en adultos.
- La simulación ya es un hecho que se ve como una propuesta de futuro muy realista y a corto plazo y que permitirá realizar un ensayo clínico, pero con simuladores, que nos va a ayudar a resolver los problemas éticos existentes en el campo de las investigaciones clínicas. Solo queda poder realizar una formación adecuada para que todo el personal pueda participar en la simulación y así poder adquirir conocimientos sobre este ámbito que en mi opinión que muy pronto será el auge en el campo de la pediatría.

6. BIBLIOGRAFÍA

Antevy P. Handtevy method helps providers rapidly calculate pediatric drug dosages. 2013 [en línea]. [Consultado en marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.jems.com/articles/print/volume-38/issue-8/patient-care/handtevy-method-helps-providers-rapidly.html>.

Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2013 [En línea]. [Consultado en marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.unav.es/cdb/>.

Asociación Española de Pediatría (AEP) [En línea]. [Consultado en marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.aeped.es/>.

Asociación Española de Pediatría (AEP). Libro Blanco de Especialidades Pediátricas. 1ª ed. Madrid: Exlibris Ediciones, S.L.; 2011.

Bar-Shalom D and Rose K. Pediatric Formulations. A Roadmap. Springer New York Heidelberg Dordrecht. 2ª ed. London. Springer; 2014.

Crawford JD, Terry ME, Rourke GM (1950) Simplification of drug dosage calculation by application of the surface area principle. *Pediatrics* 5(5):783–790.

Committee on Drugs: General Guidelines for the Evaluation of Drugs To Be Approved for Use During Pregnancy and for Treatment of Infants and Children. Evanston, Ill, American Academy of Pediatrics. 1974.

Davis NM, Cohen MR. Medication errors: Causes and prevention. Huntingdon Valley, PA: Neil M. Davis Associates; 1981.

Doménech J, Marínez J, Plá JM. Biofarmacia y farmacocinética. Vol. II: Biofarmacia. 1ª ed. Madrid. Síntesis. 1998.

Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916; 17:863-71.

Fernández JA. Superficie corporal como indicador de masa muscular en el adulto del sexo masculino. *Rev Cubana Salud Pública* 2003; 29(2):124-27.

Fishman GS. Principles of Discrete Event Simulation. John Wiley & Sons, New York. 1978.

Fobelo Lozano MJ, Beltran Garcia M, Bejarano Rojas D, Gomez Bellver MJ. Manejo terapéutico del paciente pediátrico. 1998.

Guedes-Pinto AC. Odontopediatria. 5ª ed. São Paulo: Santos; 1995.

Hashimoto H, Nakagawa T, Yokoi T, Sawada M, Kamataki T. Fetus specific CYP3A7 and adult-specific CYP3A4 expressed in Chinese hamster CHL cells have similar capacity to activate carcinogenic mycotoxins. *Cancer Res* 1995;55(4):787-91.

Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: A heightweight formula validated in infants, children and adults. *J Pediatr* 1978; 93:62-6.

Heusner A. Size and power in mammals. *J. exp. Biol.* (1991) 160, 25-54.

Hoyle JD, Davis AT, Putman KK, et al. Medication dosing errors in pediatric patients treated by emergency medical services. *Prehosp Emerg Care.* 2012;16(1):59–66.

Kearns GL, Robinson PL, Wilson JTI. Pharmacokinetics and drug disposition cisapride disposition in neonates and infants; in vivo reflection of cytochrome P450 3A4 ontogeny. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 4: 312-25.

Lee G. Keams. Ontogeny and Pharmacogenetics: Determinants of Age-Associated Differences in Drug Clearance During Human Development. Geboren te St. Louis, Missouri. 1ª ed. EE. UU: CIP-gegevens Koninklijke Bibliotheek. Den Haag; 2002.

Le J, PharmD, Absorción de los fármacos. 2017 [en línea]. [Consultado en marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/farmacología-clínica/farmacocinética/absorción-de-los-fármacos>.

Le J, PharmD, Generalidades de la farmacocinética. 2017 [en línea]. [Consultado en marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/farmacología-clínica/farmacocinética/generalidades-de-la-farmacocinética>.

Leff RD, Roberts RJ. Problems in drug therapy for pediatric patients. *Am J Hosp Pharm.* 1987; 44:865-870.

Lian Q, Li H, Zeng R, Lang J, Shangguan W, Liu H, Wang B, Rodhe PM, Svensen CH. The use of a noninvasive hemoglobin monitor for determining fluid distribution and elimination in pediatric patients undergoing minor surgery. *Journal of Clinical Monitoring and Computing.* 2015; 29 (1): 41–46.

Lilley LL, Guanci R. Careful with the zeros! How to minimize one of the most persistent causes of gross medication errors. *AJN* 1997; 97:14.

Lowe CG, Campwala RT, Ziv N, Wang VJ. The Broselow and Handtevy resuscitation tapes: a comparison of the performance of pediatric weight prediction. *Prehosp Disaster Med.* 2016;31(4):364-375.

Mahmood I, and Burckart G. *Fundamentals of Pediatric Drug Dosing.* 1ªed. Switzerland: Springer International Publishing Switzerland: 2016

Malgor LA, Valsecia ME: farmacocinética y farmacodinamia en pediatría. 2000 [en línea].[consultado en marzo 2019]. Disponible en: https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/0000cap4_pediatic.pdf.

Martir J, Flanagan T, Mann J and Fotaki N. Recommended strategies for the oral administration of paediatric medicines with food and drinks in the context of their biopharmaceutical properties. 2016.

Munzenberger PJ, McKercher P. Pediatric dosing: the pharmacist dilemma. *Contemp Pharm Pract.* 1980. 3:11–14.

Oshikoya KA, Senbanjo IO, Soipe A. Ability of medical students to calculate drug doses in children after their paediatric attachment. *Pharmacy Practice (Internet).* 2008 Oct-Dec;6(4):191-196.

Ponce Calderón C. *Hidratación también es salud (XVI edición).* El agua es el elemento más abundante del planeta y de nuestro cuerpo, por lo que se considera un elemento. 2016 [En línea]. [Consultada en abril de 2019]. Disponible en: <https://slideplayer.es/slide/10165440/>.

Prado E G, Antoniali C, Mariano R C. Comparative study of rules employed for calculation of pediatric drug dosage. *J Appl Oral Sci* 2005; 13(2): 114-9.

Prista LN, Alves AC, Morgado R. *Tecnología farmacêutica.* 5ª ed. Lisboa: Calouste Gulbenkian; 1996.

Programa de Salud Infantil y Adolescente de Andalucía. Consejería de Salud. 2014 [en línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <https://si.easp.es/psiaa/>.

Rakshay Shetty, Sujatha Thyagarajan. Simulation in pediatrics: Is it about time?. *Annals of Cardiac Anaesthesia.* 2016, 19; (3): 505-510.

Ruza Tarrío FJ, de la Oliva P. Senovilla. Simulation in paediatrics: The new revolution in paediatric training and a guarantee for quality care. *An Pediatr (Barc).* 2010;73(1):1–4.

Saavedra I, Quiñones L, Saavedra M, Sasso J, León J, Roco A. Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. *Revista Chilena de Pediatría*. 2008; 79 (3): 249-258.

Shi R and Derendorf H. Pediatric Dosing and Body Size in Biotherapeutics. *Pharmaceutics* 2010; (2): 389-418.

Shirkey H. Therapeutic orphans. *J Pediatr*. 1968; 72:119–20.

Solomon SL, Wallace EM, Ford-Jones EL et al. Medication errors with inhalant epinephrine mimicking an epidemic of neonatal sepsis. *N Engl J Med* 1984; 310:166-170.

Velázquez Y, Nava A. Factores que afectan la absorción de los medicamentos en niños. *Revista mexicana de pediatría*. 2005; 72 (3): 148-153.

West G B, Brown James H B, Enquist B J. A General Model for the Origin of Allometric Scaling Laws in Biology. 1997.

White R, Cassey P and Blackburn T. Allometric exponents do not support a universal metabolic allometry. *Ecology*. 2007; 88(2): 315–323.

Wilson JT. Pragmatic assessment of medicines available for young children and pregnant or breastfeeding women. In Morselli P, et al. (Eds.), *Basic and Therapeutic Aspects of Perinatal Pharmacology*, Raven Press, New York, 1975, pp. 76-112.