



PEDIATRÍA

 Vol. 31. Supl. 1, Abril-Junio 2008
 pp S115-S118

Farmacología en pediatría

Dra. María de la Asunción Gaitán-Padrón*

* Unidad Médica de Alta Especialidad. Instituto Mexicano del Seguro Social. Profesor Titular Anestesia Pediátrica. Profesor Titular de la Especialidad de Anestesiología. Universidad Autónoma de Coahuila. Torreón Coahuila, México.

La farmacología pediátrica. Incluye la farmacocinética y la farmacodinamia durante la etapa de crecimiento y desarrollo. La *farmacocinética* es la rama de la farmacología que estudia el paso de las drogas a través del organismo, es decir los procesos de absorción, distribución, transporte, metabolismo y excreción de los fármacos. La *farmacodinamia* estudia los efectos farmacológicos de las drogas y el mecanismo de acción de las mismas a nivel molecular.

Desde el nacimiento hasta la edad adulta se producen una serie de modificaciones anatómicas, fisiológicas y bioquímicas, que afectan los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de las drogas o fármacos y los mecanismos de acción de las drogas, la síntesis enzimática y la producción y distribución de los receptores.

La FDA (Administración de Drogas y Alimentos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos), considerando la existencia de complejos cambios y diferencias en la anatomía bioquímica y fisiología, en el comportamiento y maduración del SNC y numerosos sistemas orgánicos dependientes de la edad, ha dividido la población pediátrica en 5 grupos etáreos. Estos grupos son:

- 1) Período intrauterino (desde la concepción al nacimiento).
- 2) Neonato (desde el nacimiento hasta un mes).
- 3) Infante (desde un mes hasta 2 años).
- 4) Niño (desde 2 años hasta el comienzo de pubertad).
- 5) Adolescente (desde el comienzo de la pubertad hasta la vida adulta).

Una terapéutica farmacológica efectiva segura y racional en neonatos, infantes y niños requiere el conocimiento de las diferencias en el mecanismo de acción, absorción, metabolismo y excreción que aparecen durante el crecimiento y desarrollo, debido a que todos los parámetros farmacocinéticos se modifican con la edad. Además, las dosis terapéuticas en pediatría pueden ser ajustadas por edad, estado de enfermedad, sexo y necesidades individuales. La falla en

estos ajustes puede llevar a un tratamiento inefectivo o a la toxicidad.

Farmacocinética: Rama de la farmacología que estudia el paso de las drogas a través del organismo en función del tiempo y la dosis. Comprende los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de las drogas. La farmacocinética incluye el conocimiento de parámetros tales como el *volumen aparente de distribución* de una droga que surge de relacionar la dosis de una droga administrada con la concentración plasmática alcanzada. Otro parámetro es el *clearance o aclaración de una droga*, que puede definirse como el volumen de plasma que es aclarado o eliminado en unidad de tiempo. El aclaramiento renal refleja la cantidad que eliminan los riñones por unidad de tiempo. El clearance corporal total es la suma de todos los mecanismos de aclaramiento que actúan sobre un determinado fármaco (CI renal, CI hepático, CI pulmonar, etc.).

El *aclaramiento* de un fármaco depende de la integridad del flujo sanguíneo y de la capacidad funcional de los órganos que intervienen en la eliminación del mismo. Conociendo el aclaramiento de un fármaco se pueden calcular los intervalos entre las dosis para mantener una concentración sérica dada.

Otro parámetro es el *tiempo medio de eliminación (T1/2) o vida media plasmática*, que es el tiempo requerido para eliminar del organismo el 50% de un fármaco. También es importante la *biosponibilidad* que es la cantidad de droga que llega a la circulación en forma inalterada luego de los procesos de absorción.

Las drogas introducidas por las distintas vías de administración en el paciente cumplen con las siguientes etapas farmacocinéticas básicas:

1. Absorción. 2. Circulación y distribución. 3. Biotransformación y 4. Excreción.

Absorción: Para que una droga realice su acción farmacológica en el sitio de acción es necesario que cumpla con los mecanismos de absorción pasando a través de las membranas

semipermeables hasta llegar a la sangre, dependiendo de la vía de administración empleada y características fisicoquímicas de la misma. La absorción también depende del grado de ionización y de la liposolubilidad de la droga; las formas no ionizadas y liposolubles atraviesan con mayor facilidad y velocidad las membranas biológicas, por un proceso de difusión simple mediado por un gradiente de concentración. Los factores que influyen son las características del fármaco y su excipiente (concentración de la droga, tamaño molecular, grado de ionización, vehículo acuoso u oleoso, envoltura protectora, etc.) área y tamaño de la superficie de absorción, tiempo que la droga permanece en contacto con dicha superficie, contenido intraluminal y flora local.

VARIABLES QUE DEPENDEN DEL PACIENTE QUE PUEDEN INFLUIR SOBRE LA VELOCIDAD Y CANTIDAD DE DROGA ABSORBIDA: PH gástrico, la presencia o ausencia de alimento, tiempo de vaciamiento gástrico, motilidad gastrointestinal. El PH gástrico en el momento de nacer es casi neutro (6-8) probablemente por la ingestión de líquido amniótico, luego en horas baja a 1.5-3, hasta volver a la neutralidad en un plazo de 24-48 h. A los 3 meses alcanza valores de adulto.

TRANSPORTE Y DISTRIBUCIÓN DE LAS DROGAS EN EL ORGANISMO

Una vez que el fármaco sufrió los procesos de absorción ingresa a la sangre y al plasma sanguíneo, se liga a proteínas en parte y el resto circula en forma libre; la fracción libre es la farmacológicamente activa y la que llega al sitio de acción donde originará el efecto o acción farmacológica. Las drogas que son ácidos débiles en general se unen a la albúmina, lo mismo que los ácidos grasos y la bilirrubina.

Las drogas básicas se unen a la alfa -1-glucoproteína ácida y en menor proporción a las lipoproteínas.

El recién nacido, sobre todo el de pretérmino, posee una concentración total de proteínas disminuidas, con una menor concentración 2-3 veces menor de alfa -1-glucoproteína y lipoproteínas. Persistencia de la albúmina fetal con menor afinidad condicionando mayor droga libre. Se alcanzan valores de adultos a los 10-12 meses. La presencia de sustancias maternas transferidas a través de la placenta o propias del RN como los ácidos grasos libres y la bilirrubina no conjugada pueden actuar como competidores en los lugares de unión con las proteínas. En los primeros días de vida la presencia de grandes cantidades de bilirrubina libre puede competir con los fármacos de carácter ácido por los transportadores proteicos. También puede suceder lo contrario, que el fármaco desplace de su unión con albúmina a la bilirrubina, aumentando la concentración de bilirrubina libre y el riesgo de ictericia nuclear.

La administración de dos o más drogas puede ocasionar una interacción a nivel del transporte, compitiendo por el

sitio de unión proteica, pudiendo producir incremento de la fracción libre de uno de ellos y llegar a niveles tóxicos. Conociendo el volumen de distribución de un fármaco se puede calcular la dosis óptima para obtener una concentración sanguínea deseada.

La diferencia en el volumen de distribución de lactantes y niños se debe a los cambios que se producen en las dimensiones de los diferentes compartimientos y en la distribución del agua. La cantidad de agua corporal total y agua extracelular es mayor en el RN sobre todo en pretérmino.

METABOLISMO O BIOTRANSFORMACIÓN DE LAS DROGAS

Los fármacos para ser eliminados del organismo deben ser transformados en compuestos más polares e hidrosolubles, facilitándose su eliminación por los riñones, bilis o pulmones. El mecanismo de biotransformación de las drogas origina modificaciones de las drogas llamadas metabolitos; éstos generalmente son compuestos inactivos o con menor actividad que la droga madre. Aunque a veces estos compuestos intermedios pueden tener actividad. La principal biotransformación de drogas ocurre en el hígado, aunque los pulmones, riñones, suprarrenales y piel pueden biotransformar algunas drogas. Las reacciones de metabolización pueden ser reacciones no sintéticas o de fase I y reacciones sintéticas, de conjugación o de fase II.

Reacciones no sintéticas o de fase I: Como la oxidación, reducción, hidrólisis e hidroxilación. Estas reacciones dan un metabolito con menor actividad que la droga madre o completamente inactivo. Los procesos de oxidación y reducción dependen del sistema enzimático del citocromo P 450 y de la NADPH-reductasa presentes en la membrana del retículo endoplásmico del hepatocito; estas enzimas en el feto y recién nacido tienen disminuida su actividad. Los procesos de hidrólisis dependen de enzimas del hígado (deaminasas) o de la sangre (estearasas plasmáticas); también están disminuidas en el recién nacido. La N-demetilación y la desalquilación también están disminuidas en el RN (metabolismo del diacepam y teofilina).

Reacciones sintéticas o de fase II o de conjugación. La sulfatación es la única actividad enzimática madura al nacimiento. Los prematuros acetilan más lentamente que los adultos.

La glucuronoconjugación está muy disminuida en el RN, no alcanzando los valores adultos hasta los 24-30 meses de vida.

Excreción de las drogas: Las drogas son eliminadas del organismo en forma inalterada (moléculas de la fracción libre) o como metabolitos activos o inactivos. El riñón es el principal órgano excretor de los fármacos. Las drogas se excretan por filtración glomerular y por secreción tubular activa.

Los mecanismos excretores renales no están desarrollados por completo al nacer. El filtrado glomerular de un fármaco depende de la unión a proteínas plasmáticas, del flujo sanguíneo renal y de la superficie de filtración. Los RN de menos de 34 semanas poseen menos nefronas que el RN a término ya que la nefrogénesis termina a las 34 semanas y entre las 34 y 36 semanas ocurre la maduración glomerular. La velocidad de filtración y el flujo sanguíneo renal alcanzan valores de adulto hasta los 5 meses de vida.

Farmacodinamia: Es el estudio del mecanismo de acción de las drogas y de los efectos bioquímicos, fisiológicos o farmacológicos de las drogas. El mecanismo de acción de las drogas se estudia a nivel molecular. Analiza cómo una molécula de una droga o sus metabolitos interactúan con otras moléculas para producir una respuesta (efecto farmacológico).

Desarrollo de los receptores: Los cambios farmacodinámicos durante el desarrollo son una importante fuente de diferencias, particularmente en el prematuro y el niño a término comparados con el adulto.

El desarrollo de los receptores y/o efectores varía en relación con la edad; el receptor nicotínico de la unión neuromuscular en el RN se diferencia con la del adulto anatómicamente y funcionalmente. Se libera menos acetilcolina y la distancia intersináptica es mayor. La respuesta muscular es menor por tener menos fibras. Podríamos decir que la respuesta del niño es miasteniforme.

Las modificaciones inespecíficas son aquellas que modifican fisicoquímicamente el ambiente de la célula. Los cambios en la MAC de los halogenados estarían influenciados por cambios en la formación de la membrana celular, con mayor porcentaje de agua que en el niño mayor. En el SNC los receptores morfínicos MU2 de baja afinidad son más abundantes en el RN que los MU1 de alta afinidad, esto explicaría la mayor depresión respiratoria en este grupo etáreo. La respuesta tisular también modifica la magnitud final del efecto de las drogas; se cree que si bien existen los receptores, faltarían algunos de sus componentes proteicos del complejo receptor efector. El escaso desarrollo de los quimio y barorreceptores influye para que las respuestas reflejas a la acción vasodilatadora y depresora de las drogas, sean a veces insuficientes o nulas^(1,2).

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

Las diferencias farmacodinámicas son más marcadas en los niños menores. El agua corporal es total por lo cual es necesario dar una dosis relativamente más alta para obtener un

mismo efecto, especialmente con drogas más hidrosolubles^(3,4). La proteinemia es relativamente baja, lo cual incrementa la fracción de droga libre y hace posible que su eliminación sea más rápida.

Opioides: En los recién nacidos, el pasaje al sistema nervioso central de los narcóticos está facilitado por la falta de desarrollo de la BHE. La entrada de éstos, además está facilitada por el coeficiente de solubilidad sangre-cerebro de los fármacos, sensiblemente menor en RN que en niños y adultos⁽⁵⁻⁷⁾. Esto se debe a la mayor proporción de agua con respecto a los lípidos y proteínas.

Anestésicos generales inhalatorios: Los RN tienen una alta incidencia de depresión cardiovascular, esto es atribuido a: rápido equilibrio sangre-miocardio, menor masa contráctil, menor respuesta refleja de los bajorreceptores, mayor paso por la barrera hematoencefálica, menor tiempo de equilibrio entre la concentración inspirada y espirada (50% menos) y alteraciones en la homeostasis del calcio en la fibra miocárdica que disminuyen la capacidad contráctil. No debemos olvidar que la CAM es mayor en los RN^(8,9). El halotano es el anestésico inhalatorio más usado en el ámbito mundial en neonatos, ya que se tolera fácilmente en la inducción, sus efectos a nivel cardiovascular incluyen disminución del gasto cardíaco y del volumen sistólico, además produce arritmias con mayor facilidad si se usa con algún simpaticomimético; la hipoxia aumenta la sensibilidad del sistema de conducción cardíaco. El sevoflurano es el más nuevo de los anestésicos inhalatorios. Es bien tolerado en la inducción en niños y adultos, produce una menor disminución del gasto cardíaco, el corazón no se sensibiliza a la acción de las catecolaminas. Sus principales ventajas son quizás la rapidez de su inducción y de su eliminación.

Relajantes musculares: Se debe escoger el tipo de relajante de acuerdo con la duración de la cirugía y el perfil de efectos que más se ajusta a la condición del paciente⁽¹⁰⁾.

La succinilcolina es un relajante despolarizante de efectos rápidos, útil cuando hay necesidad de intubar rápidamente la vía aérea.

En los relajantes no despolarizantes, hay drogas nuevas que varían muy poco la farmacocinética y en la duración de sus efectos, dosis y eliminación. Las dosis de mantenimiento deben ser cuidadosamente tituladas con relación a la edad del paciente, la relación agua extracelular-agua intracelular, la superficie corporal, la maduración hepato-renal y el desarrollo de la masa muscular.

REFERENCIAS

1. Paladino M, Tomiello F, Ingelmo P, editores. Variaciones en la farmacología y uso de los anestésicos. Temas de anestesia pediátrica. Vol. 1 Buenos Aires: Sigma 1998:51-75.
2. Tomiello Bases fisiológicas de la hidratación. Temas de anestesia pediátrica. Vol. 2 Buenos Aires: Sigma; 1998:291-305.
3. Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, et al. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology* 1994;80:104-122.
4. Jones RDM, Chan K, Andrew LJ. Pharmacokinetics of propofol in children. *Br J Anaesth* 1990;65:661-667.
5. Robbins GR, Wynands JE, et al. Pharmacokinetics of alfentanil and clinical response after cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1990;37:52-57.
6. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl in healthy adult volunteers. *Anesthesiology* 1993;79:881-892.
7. Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991;74:53-63.
8. Paladino M, Presa C, Rodríguez A, et al. Farmacocinética de los anestésicos inhalatorios en pediatría. *Rev Arg Anest* 1994;52:2:109-119.
9. Taylor RH, Lerman J. Minimum alveolar concentration of desflurane and hemodynamic responses in neonates, infants and children. *Anesthesiology* 1991;75:975-979.
10. Fisher DM, Canfell PC, Spellman MJ, Miller RD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in infants and children. *Anesthesiology* 1990;73:33-37.