

CAPITULO 4:

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN PEDIATRÍA

Valsecia-Malgor

INTRODUCCIÓN

La Terapéutica Farmacológica en Pediatría se basa en la FARMACOLOGÍA PEDIÁTRICA, la cual incluye la **Farmacocinética y la Farmacodinamia** durante la etapa de crecimiento y maduración (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. Estas modificaciones son máximas en la época perinatal con grandes cambios y necesidades adaptativas que condicionan las respuestas farmacocinéticas y de los receptores, cuyo desconocimiento ha llevado a numerosos fracasos terapéuticos.

La consideración del niño, en especial el recién nacido como si fuera un adulto pequeño ha producido casos de severa iatrogenia medicamentosa: kernicterus (por sulfas), síndrome gris del RN (cloramfenicol), sorderas (por aminoglucósidos). Por otro lado, la mayoría de los fármacos pueden atravesar la placenta y actuar sobre un ser en rápido desarrollo pudiendo provocar malformaciones estructurales (talidomida, anti-neoplásicos, antiepilépticos), retraso en el crecimiento intrauterino (cocaina, amfetamina, nicotina), teratogenicidad del comportamiento (benzodiazepinas, tranquilizantes

mayores, etc.), o dificultades en el ajuste funcional neonatal (opiáceos, y otros depresores).

Mientras los avances en Farmacología Clínica del adulto tuvieron un gran adelanto, no ocurrió lo mismo en Farmacología Pediátrica (la llamada orfandad terapéutica). Recientemente se iniciaron investigaciones para un uso apropiado de drogas en infantes y niños debido a que la mayoría de las veces la prescripción se realiza sobre una base empírica en un organismo inmaduro.

La investigación básica ha demostrado claramente que el desarrollo puede afectar marcadamente la absorción, distribución, el metabolismo y la excreción de las drogas. En la actualidad se reconoce que muchas drogas pueden variar sus efectos en infantes y niños con respecto a los adultos, aún cuando se han hecho cuidadosos cálculos de dosis proporcionales al peso corporal o estimando áreas de superficie corporal. Como dijimos, los chicos no se pueden considerar farmacológicamente como "adultos pequeños". La intensificación de la acción de las drogas o la aparición de toxicidad reflejan ya sea diferencias farmacocinéticas con el adulto o en la sensibilidad del receptor, debido a alteraciones en los sitios de enlace o en la fuerza de enlace o unión (farmacodinamia). Conociendo estas diferencias, se debe tener especial precaución cuando se prescriben fármacos a niños enfermos, sobre todo en tratamientos prolongados (más de 15 días) ya que pueden afectar los procesos de desarrollo y crecimiento y generar importantes efectos adversos, que a veces no ocurren en el adulto.

Como vimos, la administración de fármacos en Pediatría presenta algunos problemas, no solamente por las diferencias de biodisponibilidad en las distintas edades sino que la

droga también puede afectar por sí misma los procesos de crecimiento y desarrollo y este efecto puede verse luego de muchos años de cuando ocurrió la administración de la droga (corticoides, hormonas sexuales, hormonas tiroideas, drogas anti-tiroideas, etc).

Las variaciones farmacocinéticas entre pacientes pediátricos y adultos han llevado a extensas investigaciones clínicas en Europa y EE.UU., a pesar de las grandes limitaciones éticas. Estos estudios se orientan a variaciones en la biodisponibilidad sobre todo en las formulaciones por vía oral, debido a los continuos cambios fisiológicos del tracto gastrointestinal en infantes jóvenes. También se correlacionan la farmacocinética con las respuestas farmacodinámicas y las interacciones entre drogas que pueden ocurrir en infantes y chicos.

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 etarios. 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 la 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 virtualmente, todos los parámetros farmacocinéticos se modifican con la edad. Además, las dosis terapéuticas en pediatría pueden ser ajustadas por edad (que es el mayor determinante), estado de enfermedad, sexo y necesidades individuales. La falla en estos ajustes puede llevar a un tratamiento inefectivo o a la toxicidad.

FARMACOCINÉTICA

Es la 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 aclaramiento de una droga, que puede definirse como el volumen de plasma que es aclarado o eliminado en la 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 (como el Cl. renal, Cl. hepático, Cl. 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 ($t_{1/2}$) o vida media plasmática, que es el tiempo requerido para eliminar del organismo el 50% de un fármaco. También es importante la **biodisponibilidad**, que es la cantidad de droga que llega a la circulación en forma inalterada luego de los procesos de absorción.

Como vimos, la farmacocinética es la expresión matemática del paso de los fármacos a través del organismo a lo largo del tiempo. El conocimiento de la farmacocinética de un fármaco es fundamental para una correcta terapéutica clínica, sobre todo cuando se relaciona con las características farmacodinámicas (mecanismo de acción y efectos farmacológicos).

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

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

1- ABSORCIÓN: Para que una droga realice su acción farmacológica en el sitio de acción es necesario que cumpla los mecanismos de absorción, pasando a través de membranas semipermeables hasta llegar a la sangre, dependiendo de la vía de administración empleada y de las características físico-químicas 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, entre otros, 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.

-Absorción gastrointestinal: Aunque algunos xenobióticos y nutrientes se absorben por difusión facilitada, la mayoría de los fármacos se absorben en el tubo digestivo por difusión pasiva. Existen variables que dependen del paciente que pueden influir sobre la velocidad y cantidad de droga absorbida: El pH gástrico, la presencia o ausencia de alimento, el tiempo de vaciamiento gástrico, y la motilidad gastrointestinal. La difusión de las drogas se realiza por un vehículo, la sangre cuyo pH es de 7.4, en contraste con el pH gástrico de 1-2, el yeyunal 5-6 y el del intestino grueso aproximadamente 8. Las drogas con pKa ácido se mantendrán en el estómago en estado no ionizado siendo absorbidas a este nivel rápidamente y en la primera porción de intestino delgado (Aspirina[®], penicilina V), por el contrario las bases se absorberán mejor en el intestino. Los factores que regulan la absorción gastrointestinal se modifican durante el desarrollo

pH gástrico: En el momento de nacer es casi neutro, (entre 6 y 8), probablemente por ingestión de líquido amniótico, luego en unas horas baja rápidamente a 1,5 - 3 hasta volver a la neutralidad en el plazo de 24 a 48 hs. Entre los 10 y 30 días, va descendiendo en forma progresiva hasta 3,5 - 5, guardando una estrecha relación la secreción de ácido clorhídrico con la de pepsina y factor intrínseco y alcanza los valores del adulto

aproximadamente a los 3 meses. En el RN pretérmino no se observa este descenso en el pH gástrico, debido a la inmadurez de los mecanismos secretores, llevando a una aclorhidria relativa que podría favorecer la biodisponibilidad de algunas antibióticos que son degradados a pH ácido, como penicilinas, cefalexina, eritromicina. Estas diferencias en la cantidad y ritmo de secreción de ácido gástrico pueden alterar la absorción gastrointestinal de fármacos. Cualquier fármaco administrado por vía oral que pueda alterar el pH gástrico influirá en la absorción de otro administrado conjuntamente (interacción farmacológica).

Tiempo de vaciamiento gástrico y motilidad intestinal: La mayoría de los fármacos administrados por vía oral se absorben en el intestino delgado, por lo tanto la velocidad de vaciamiento gástrico influye en el grado y cantidad de absorción de un fármaco. Durante el período neonatal el tiempo de vaciamiento gástrico y la actividad peristáltica intestinal es irregular e impredecible. El vaciado dura más tiempo que en el adulto y depende del tipo de alimentación (sólida o líquida). El tiempo de vaciamiento gástrico alcanza los niveles del adulto entre los 6 y 8 meses. La motilidad intestinal varía mucho en el período perinatal y depende de la presencia o no de alimentos. Los RN a término tienen contracciones duodenales con una periodicidad semejante al adulto en ayunas, aunque es menor el número de contracciones-ráfagas. La actividad motora durante el ayuno o entre digestiones es también menor en los niños. Estas modificaciones fisiológicas también pueden influir en el grado de absorción de las drogas por el tubo digestivo. La distensión del estómago es el estímulo fundamental para que se produzca el vaciamiento gástrico, contribuyendo también la acidez local.

El vaciado gástrico de los líquidos es más rápido que el de los sólidos, por eso la forma ideal de administración oral es en solución. Durante los 2-4 primeros días de vida se ha demostrado ausencia de peristaltismo gástrico, el estómago en esta época se vacía por una combinación de factores como el incremento del tono de la musculatura gástrica, la contracción del antro y la presión hidrostática. El tiempo de vaciamiento gástrico en los RN pretérmino y a término es prolongado, de 6 a 8 horas. A partir de los 6 meses se alcanzarían los valores del adulto.

Presencia de alimento: La presencia de alimento en el estómago puede alterar la absorción. Si la unión del agente a alguno de los componentes del alimento es reversible, su biodisponibilidad no se modifica, aunque el vaciamiento es más lento, si es irreversible se modifica la biodisponibilidad y el tiempo de vaciado. Un ejemplo clásico es el de las tetraciclinas que forman quelatos con el calcio de la leche, disminuyendo en un 50% la absorción. En otros casos se produce un aumento de la biodisponibilidad debido a que el complejo fármaco alimento se elimina lentamente permaneciendo más tiempo en contacto con las superficies de absorción del intestino, por ejemplo la hidroclorotiazida, la hidralazina, el propranolol, la carbamacepina, la griseofulvina. No existen estudios definitivos entre la interacción de los fármacos y la leche en la etapa neonatal.

Actividad de las enzimas pancreáticas:

En el RN se observa una inmadurez en la función biliar, con escasa secreción de ácidos biliares pudiendo afectar la absorción de drogas liposolubles. En el pretérmino existe una deficiencia de alfa-amilasa intestinal, por ello prodrogas como el palmitato de cloramfenicol que necesitan estas enzimas para hidrolizarse a la forma activa se absorberán en forma irregular e incompleta. El lactante de 46 meses también posee deficiencia de la alfa amilasa y otras enzimas que influyen en la absorción de algunas drogas.

Colonización bacteriana del tubo digestivo:

Es sabido que la microflora intestinal es capaz de metabolizar algunas drogas e influir en su biodisponibilidad. Estas reacciones de metabolización son principalmente de hidrólisis y reducción. Durante la vida fetal el tracto gastrointestinal es estéril. Luego del nacimiento se produce la colonización y se detectan bacterias a las 4 a 8 horas de vida. La colonización bacteriana del tubo digestivo es otro proceso que influye en el metabolismo de las sales biliares y de los fármacos y en la motilidad gastrointestinal. Luego de la eliminación del meconio, las primeras deposiciones están compuestas por estafilococos, enterococos, streptococcus viridans y otras especies coliformes. En el aparato digestivo de un RN a término, alimentado a pecho predominan las especies bacilares (*Lactobacillus bifidus*) si es a biberón es colonizado por bacterias anaeróbicas

y el *Lactobacillus acidophilus*. Existen diferencias entre lactantes, niños y adultos en su capacidad metabolizadora de sustratos por la microflora GI. En niños sanos la actividad metabólica total de flora bacteriana alcanza los valores del adulto para metabolizar ácidos biliares y esteroides neutros a los 4 años, aunque no se conocen los efectos de dicha flora sobre el metabolismo de fármacos.

Tabla 1: FACTORES QUE PUEDEN AFECTAR LA ABSORCIÓN DE DROGAS.

FACTORES FISICOQUÍMICOS:

- Peso molecular
- pKa y grado de ionización
- Coeficiente de partición lípido-agua
- pH y permeabilidad de la membrana en el sitio de absorción .
- Tamaño de las partículas

FACTORES FISIOLÓGICOS

- Superficie del área de absorción
- Volumen de líquido en el sitio de administración.
- Presencia o ausencia de vías metabólicas y/o enzimas necesarias para la biotransformación.
- Determinantes del tiempo y cantidad de absorción (vaciamiento gástrico, tránsito GI)
- Flujo sanguíneo
- Afinidad de la droga por proteínas plasmáticas o por los tejidos.
- Patologías concomitantes.

Se sabe que los niños a los 2 años tienen en el intestino bacterias para biotransformar la digoxina, sin embargo la capacidad para inactivar este fármaco se desarrolla gradualmente y recién en la adolescencia se alcanzan los niveles metabólicos del adulto.

Como vemos, es difícil predecir los efectos de la maduración sobre la biodisponibilidad de los fármacos. Si hay demora en el vaciamiento gástrico y es irregular el peristaltismo intestinal, es impredecible la absorción. Tiene gran importancia clínica si por estas causas se reduce la cantidad total de fármaco absorbido, en cambio la demora en la obtención de la concentración plasmática máxima tiene escasas repercusiones clínicas.

Otras vías de absorción:

Absorción rectal: La administración rectal de drogas es de potencial importancia terapéutica si el paciente no puede ingerir el medicamento por vía oral y el acceso i.v. de la droga está dificultado. La superficie rectal es pequeña pero muy vascularizada y sirve como importante vía alternativa para administrar drogas cuando las náuseas, vómitos o convulsiones impiden la utilización oral.

La absorción se hace a través de las venas hemorroidales superiores, medias e inferiores. Las venas hemorroidales inferior y media drenan hacia el ano y recto inferior respectivamente, y vierten la sangre a la circulación sistémica por medio de la vena cava inferior. En cambio las venas hemorroidales superiores vierten la sangre al sistema porta por medio de la vena mesentérica inferior. De tal manera que una parte de las drogas administradas por esta vía escapan a la influencia hepática, también a la influencia de los jugos digestivos. Sin embargo, la absorción es frecuentemente irregular e incompleta, por la retención y mezcla del agente con las materias fecales que impiden el contacto con la mucosa rectal. Los datos disponibles sobre la absorción rectal de fármacos en niños son escasos, sin embargo se ha podido comprobar que utilizando una formulación adecuada, esta vía puede ser tan eficaz como la vía oral (diazepam, paracetamol,) e incluso superior (hidrato de cloral). Numerosos estudios indican en terapéutica de urgencia en estado de mal epiléptico o en convulsiones febriles, se puede administrar diazepam en chicos de 2 semanas y hasta 11 años de edad, en dosis de 0,25 a 0,5 mg/kg, por vía rectal. El contenido de la ampolla se administra en forma de enema o directamente con la jeringa por vía rectal, debido a que en estos casos es difícil acceder a una vía i.v. De este modo se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas similares a las obtenidas por vía i.v. .

Absorción intramuscular: Los mismos factores fisicoquímicos y fisiológicos que influyen en la absorción G-I influyen en la absorción de fármacos inyectados, siendo importante en este caso la perfusión vascular del área inyectada para permitir el pasaje del fármaco a la circulación sistémica. Las drogas para administración intramuscular deben ser hidrosolubles a pH fisiológico para que no precipiten en sitio de la inyección, también deben ser liposolubles para permitir su

difusión a los capilares. La inyección i.m. de sustancias solubles en agua, en solución hídrica en un área bien perfundida alcanza rápidamente concentraciones séricas similares a las conseguidas con una administración i.v.; si en cambio la sustancia se mantiene en solución oleosa la droga pasará a la circulación en forma más lenta, liberándose poco a poco, muchas veces se utilizan drogas de esta forma para mantener un efecto más prolongado de una droga (penicilina G procaína o benzatínica por ejemplo).

Como vimos, otro importante factor para la absorción i.m. o subcutánea de drogas es el flujo sanguíneo local, la hipoperfusión local como en el shock, insuficiencia cardíaca congestiva, cambios del flujo sanguíneo en las distintas etapas del desarrollo, modificarán la velocidad y cantidad de droga absorbida.

La velocidad y la cantidad de droga absorbida por vía i.m. puede ser variable durante los primeros 15 días de vida debido a: 1.Modificaciones adaptativas en el flujo sanguíneo local, 2.Reducida masa muscular esquelética e insuficiente contracción muscular, 3.Frecuentes alteraciones patológicas en esta etapa como insuficiencia circulatoria y/o distress respiratorio.

También es importante en la absorción el grado de actividad muscular, por ejemplo cuando se utilizan bloqueadores neuromusculares tipo curares y luego se administra otra droga por vía i.m., puede reducirse la absorción de esta última.

Absorción percutánea: La piel es un amplio e importante órgano para la absorción de fármacos. Los agentes químicos, como por ejemplo hidrocortisona, alcohol, hexaclorofeno, pentaclorofenol de los detergentes, desinfectantes que contienen anilina, etc.; aplicados a la piel de infantes prematuros, pueden producir graves intoxicaciones. Recientemente fue revisado el desarrollo morfológico y funcional de la piel, así como la penetración de drogas dentro y a través de la piel. Básicamente la absorción percutánea de un compuesto dentro de la piel depende directamente del grado de hidratación de la piel y del área de superficie absorbente e inversamente se relaciona con el grosor del estrato córneo. Los neonatos sobre todo pretérmino poseen escasamente desarrollado y queratinizado el estrato córneo y el área de superficie corporal en rela-

ción al peso es mucho mayor que en el adulto, además poseen gran hidratación. Teóricamente si un RN recibe la misma dosis percutánea de un compuesto, la biodisponibilidad sistémica por kg de peso corporal es 2-3 veces más grande en el neonato. Algunos investigadores han empezado a utilizar la teofilina en gel para tratar apneas neonatales, se observaron concentraciones adecuadas hasta las 3 semanas de vida, luego la absorción disminuye con la edad. También se utilizó esta vía para tratar deficiencias nutricionales: por ejemplo soluciones de yodo povidona para deficiencia de yodo y emulsiones grasas para deficiencia de ácidos grasos esenciales, especialmente en la fibrosis quística.

Si la integridad de los tegumentos está comprometida (piel desnuda, quemada o inflamada, por ejemplo) la absorción percutánea de compuestos se ve aumentada.

Absorción subcutánea: La absorción se realiza del tejido celular subcutáneo hacia los vasos sanguíneos, debido a la escasa irrigación de esta zona, la inyección por esta vía ofrece una liberación lenta de las drogas, prolongando la permanencia en el organismo de algunos agentes como por ejemplo insulinas lentas o semilentas, vacunas, etc. Se desconocen los efectos de la maduración sobre la farmacocinética de fármacos por esta vía. La vía subcutánea se utiliza en niños para la administración de morfina, para controlar el dolor en enfermedades malignas terminales.

Absorción por vía respiratoria: Los vapores de líquidos volátiles y gases anestésicos pueden administrarse por vía inhalatoria. El acceso a la circulación es rápido debido a la gran superficie de absorción que ofrecen los alvéolos y la gran vascularización del sistema. En general, salvo para la anestesia general, las drogas que se administran por vía respiratoria cumplen un efecto local, para el tratamiento de patologías respiratorias como asma bronquial, rinitis alérgica (cromoglicato disódico, salbutamol, beclometasona). En RN y niños pequeños hospitalizados debido a infecciones severas del tracto respiratorio inferior (neumonías, bronquiolitis) por virus sincytial respiratorio. se puede utilizar el ribavirin (agente antiviral de amplio espectro) en aerosol terapia con mascarilla de oxígeno. Se prefiere esta vía para el ribavirin debido a que se disminuyen los efectos tóxicos sistémicos, como ane-

mia hemolítica que puede producir cuando se administra por vía i.v.

Tabla 2: DROGAS QUE DEMOSTRAN EFECTIVA ABSORCIÓN SISTÉMICA LUEGO DE ADMINISTRACIÓN I.M. EN NEONATOS

<p>ANTIBACTERIANOS: Amikacina, Ampicilina, Penicilina G benzatínica, Carbenicilina, Ticarcilina, Oxacilina, Nafcilina, Piperacilina, Cefazolina, Cefotaxima, Ceftriaxona, Ceftazidima, Clindamicina, Gentamicina, Tobramicina, Moxalactam,</p> <p>AGENTES ANTITUBERCULOSOS: Isoniacida, Estreptomina</p> <p>ANTICONVULSIVANTES: Diazepam, Fenobarbital</p> <p>TRANQUILIZANTES MAYORES: Clorpromazina, Prometazina.</p> <p>DROGAS CARDIOVASCULARES: Hidralazina, Procainamida</p> <p>DIURÉTICOS: Acetazolamida, Furosemida, Bumetánida</p> <p>ENDOCRINOS: ACTH, Cortisona, Desoxicortisona, Glucagon, Vasopresina.</p> <p>OPIÁCEOS: Meperidina, morfina.</p> <p>VITAMINAS: K Y D</p>
--

Circunstancias patológicas que influyen en la absorción: La hipoxia y la hipoperfusión sanguínea en los estados de shock pueden reducir la absorción de fármacos. En el niño mayor el hipotiroidismo aumenta la absorción de la riboflavina y el hipertiroidismo la disminuye.

TRANSPORTE Y DISTRIBUCIÓN DE LAS DROGAS EN EL ORGANISMO

Una vez que el fármaco sufrió los procesos de absorción ingresa a la sangre y el 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 (receptor, bacteria, etc.) donde originará el efecto o acción farmacológica (farmacodinamia). Las drogas que son ácidos débiles en general se unen a la albúmina, lo mismo que los ácidos grasos y la bilirrubina. Mientras que las drogas

básicas se unen a la alfa-1-glicoproteína ácida y en menor proporción a las lipoproteínas. El recién nacido, sobre todo el pretérmino, posee una concentración total de proteínas disminuidas, con una menor concentración 2-3 veces menor de alfa-1-glicoproteína y lipoproteínas, además existen diferencias cualitativas en la composición proteica, por la persistencia de la albúmina fetal con una menor afinidad, condicionando de esta manera una mayor proporción de droga libre que tenderá a desplazarse a nivel tisular, las proteínas plasmáticas recién alcanzan los valores adultos hacia los 10-12 meses de edad. Algunas situaciones patológicas pueden alterar la unión a proteínas aumentando la fracción libre de los fármacos. 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 a 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 como ocurre con ampicilina, penicilina, fenobarbital y fenitoína. 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. Esto puede suceder con fármacos de carácter ácido y gran afinidad por la albúmina con una unión de un 80-90% a la misma como salicilatos, indometacina, sulfas.

La administración de dos o más drogas puede ocasionar una interacción a nivel del transporte, compitiendo los fármacos por el sitio de unión proteica, pudiendo producir incremento de la fracción libre de uno de ellos y llegar a niveles tóxicos.

El volumen de distribución aparente de un fármaco (Vd) no es un volumen fisiológico verdadero, sin embargo es un parámetro farmacocinético importante que permite saber la cantidad total de fármaco que hay en el organismo en relación con su concentración sanguínea. Conociendo el Vd de un fármaco se puede calcular la dosis óptima para obtener una concentración sanguínea deseada.

El Vd en neonatos, lactantes y niños mayores para numerosos fármacos es distinto al

de los adultos. Esas diferencias se deben a variables de importancia que dependen de la edad del paciente, como la composición y las dimensiones de los diferentes compartimientos acuosos del organismo, las características de unión a proteínas y factores hemodinámicos (gasto cardíaco, flujo sanguíneo regional y permeabilidad de las membranas).

VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN DE FÁRMACOS UTILIZADOS FRECUENTEMENTE EN PEDIATRÍA

FÁRMACO	Vd (l/Kg)
Aspirina	0,15
Paracetamol	0,95
Amikacina	0,27
Amoxicilina	0,41
Ampicilina	0,28
Betametasona	1,4
Cafeína	0,61
Teofilina	0,46
Carbamazepina	1,4
Fenitoína	0,64
Fenobarbital	0,64
Acido valproico	0,13
Diazepam	1,1
Digoxina	7
Furosemida	0,11
Warfarina	0,11

La cantidad total y distribución del agua y los lípidos en el organismo dependen de la edad y son parámetros que se conocen muy bien. Las diferencias en el Vd de lactantes y niños se deben 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. El porcentaje de agua corporal total es del 87% del peso corporal en el RN pretérmino, del 77% en el RN a término, del 73% a los 3 meses, 59% al año de vida y 55% en el adulto. En forma semejante el contenido de agua extracelular es del 65% en el RN pretérmino, 45% en el RN a término, 33% a los 3 meses, 28% al año de vida y 20% en el adulto. A medida que disminuye el agua corporal aumenta el porcentaje de grasa corporal que en el recién nacido es del 12-15% del peso.

Como vimos, el parámetro farmacocinético que da una idea de la distribución extravascular de una droga es el Vd. Un Vd pe-

queño indica una retención del fármaco a nivel vascular, si el fármaco posee un gran volumen de distribución es porque el mismo se distribuye a nivel tisular. El Vd de algunas drogas es mayor en el RN que en niños mayores debido a la distinta distribución del agua corporal (por ej.: fenobarbital, fenitoína, teofilina, furosemida, aminoglucósidos).

TABLA 3: Porcentaje de unión a proteínas plasmáticas de fármacos de uso frecuente en pediatría:

FÁRMACO	R.N.(%)	NIÑO(%)
ANTIMICROBIANOS		
Penicilina	65	85
Ampicilina	12-15	15-30
Cefalotina	72	90
Cefotaxima	30-50	
Nafcilina	69	89
Cloxacilina	89	93
Cloramfenicol	46	66
Gentamicina	0-30	0-30
Amikacina	0-10	0-10
Tobramicina	0-10	0-10
ANTICONVULSIVANTES:		
Fenobarbital	28-43	48
Fenitoína	71-86	89
Diazepam	84-98	96
Valproato	85	85
METILXANTINAS		
Cafeína	25	
Teofilina	32-48	50-60
DIGITALICOS		
Digoxina	14-26	23-40
DIURETICOS		
Furosemida	95	95
AINES		
A.Acetilsalicílico	74	83
Paracetamol	37	48
Indometacina	95	95
ANTIHIPERTENSIVOS		
Propranolol	57	85

METABOLISMO O BIOTRANSFORMACION 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 modificacio-

nes de las drogas llamadas metabolitos, estos generalmente son compuestos inactivos o con menor actividad que la droga madre. Aunque a veces estos compuestos intermedios pueden tener actividad como el diazepam que se transforma en el metabolito N-desmetildiazepam que posee acciones farmacológicas, la carbamacepina en epóxido de 10-11-carbamacepina u otros fármacos que son prodrogas y se biotransforman en droga activa en el organismo como el sulindac que se transforma en sulfuro de sulindac que es la droga activa. 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.

a-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 P450 y de la NADPH-reductasa, presentes en la membrana del retículo endoplásmico del hepatocito. Estas enzimas en el feto y RN tienen disminuida su actividad. Los procesos de hidrólisis dependen de enzimas del hígado (como las deaminasas) o de la sangre (como las esterases plasmáticas), estas reacciones también están disminuidas en el RN, por ello pueden aparecer apneas por la utilización de anestésicos locales en la madre durante el parto. La hidroxilación de fármacos como el fenobarbital, fenitoína, aspirina, indometacina también es menor. La N-demetilación y la desalquilación también están disminuidas en el RN (implica el metabolismo de diazepam y teofilina por ejemplo). La actividad enzimática se va incrementando gradualmente hacia el primer año de vida, en forma conjunta con las proteínas plasmáticas.

La concentración de ligandina o péptido Y puede influir en la metabolización de fármacos en el hígado fetal, Esta proteína básica es la responsable de la captación de sustratos por las células metabolizadoras, la ligandina se une a la bilirrubina y otros compuestos (incluidos los fármacos). Aunque esta enzima se halla en bajas concentraciones al nacer, se han detectado valores semejantes al adulto a los 10 días de vida postnatal.

b- Reacciones sintéticas o de Fase II: o de conjugación producen casi invariable-

mente un metabolito inactivo estas reacciones también están catalizadas por enzimas microsomaes hepáticas que se encuentran el retículo endoplásmico liso. La reacción más frecuente es la glucuronoconjugación, debido a la relativa abundancia de ácido UDP glucurónico. Mediante este proceso la droga puede conjugarse con ácido glucurónico (glucuronoconjugación), con ácido acético (acetilación), con ácido sulfúrico (sulfoconjugación) y con otros aminoácidos (glicocola por ejemplo). El mecanismo de las conjugaciones es bastante complejo, por ejemplo se requiere primero la activación del ácido glucurónico del compuesto uridindifosfoglucurónico el que por medio de la enzima glucoroniltransferasa se acopla a la molécula de la droga. El proceso de acetilación (por medio del cual se metabolizan las sulfas y la isoniacida) requiere la presencia de la enzima Nacetiltransferasa, en la metilación intervienen varias metiltransferasas. La sulfatación es la única actividad enzimática totalmente madura al nacimiento. Los prematuros acetilan más lentamente que los adultos. La conjugación con los aminoácidos está presente al nacer pero alcanza los valores normales hacia los 6 meses. La glucuronoconjugación está muy disminuida en el RN, no alcanzando los valores adultos hasta los 24-30 meses de vida, por ello las drogas que necesitan este proceso tienden a acumularse en el organismo, el cloramfenicol administrado a las dosis habituales (100 o más mg/kg/24hs) puede producir el síndrome gris, potencialmente mortal, como consecuencia de su deficiente metabolización. Pueden obtenerse ventajas cuando se administra el cloramfenicol a estos mismos pacientes ajustando las dosis (15-50 mg/kg/24hs) para compensar la menor capacidad hepática de glucuronotransformación. El principal metabolito del cloramfenicol es el glucuronato de cloramfenicol, que se elimina por vía renal. La glucuronoconjugación alcanza los valores del adulto entre los 3-4 años de vida.

Las enzimas microsomaes son inducibles, algunos fármacos inducen su propio metabolismo y el de otras drogas, por ejemplo el fenobarbital, la carbamacepina, la fenitoína. Debido a que el hígado neonatal se induce en forma más rápida que el del adulto se estudió la posibilidad de estimular la síntesis de enzimas microsomaes mediante la administración perinatal de fenobarbital para evitar la incidencia de hiperbilirrubinemia.

Como el fenómeno es inespecífico, otras sustancias endógenas además de la bilirrubina y las drogas se metabolizan más rápidamente (hormonas esteroideas), esta inducción se considera peligrosa hasta que sea estudiada en más profundidad.

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 fármacos.

Excreción renal: Las drogas se excretan por filtración glomerular y por secreción tubular activa, siguiendo los mismos pasos y mecanismos de los productos del metabolismo intermedio. Así, las drogas que filtran por el glomérulo sufren también los procesos de reabsorción tubular pasiva. Los mecanismos excretores renales no están desarrollados por completo al nacer, condicionando la farmacocinética de numerosas drogas.

Tabla 4: FACTORES RELACIONADOS CON LA EDAD QUE ALTERAN LA FARMACOCINETICA DE FÁRMACOS EN NIÑOS:

1. ABSORCIÓN

Gastrointestinal:

pH gástrico
Tiempo de vaciamiento gástrico
Tránsito intestinal
Tipo de alimentación
Superficie de absorción
Microflora GI

Intramuscular:

Flujo sanguíneo local
Masa muscular y contracciones musculares

Percutánea:

Estructura de la capa córnea
Hidratación cutánea

2. DISTRIBUCIÓN

Flujo sanguíneo de órganos y tejidos
Volumen y composición de compartimientos hídricos
Unión a proteínas plasmáticas
Afinidad tisular

3. METABOLISMO

Concentración de enzimas metabolizadoras de drogas.
Alteraciones en el flujo sanguíneo hepático

4. EXCRECIÓN RENAL

Flujo sanguíneo renal
Filtración glomerular
Secreción tubular
Reabsorción tubular

pH urinario

Tabla 5: FARMACOCINÉTICA DE DROGAS DE USO FRECUENTE EN PEDIATRÍA

Fármaco (media)	Concentración terapéutica		T½(vida RN)
Niños	mg/l		hs.
<i>hs.</i>			
<i>Anticonvulsivantes</i>			
Fenobarbital	15-40	100-500	20-130
Fenitoína	10-20	15-105	2-7
Valproato	50-100	14-88	10
Diazepam	0,5	40-400	20-30
<i>Xantinas</i>			
Teofilina	10-20	12-64	1,9-8,5
Cafeína	7-20	37-231	
<i>Digitalicos</i>			
Digoxina	1,1-1,7	20-70	12-42
<i>AINEs</i>			
Aspirina	20-100		0,25-0,35
Paracetamol		2,2-5,0	1,0-3,5
Indometacina	0,5-3,0	15-30	4,0-10
<i>Diuréticos</i>			
Furosemida		8-27	0,5-3,0

El riñón es anatómicamente y funcionalmente inmaduro al nacer, con menos glomérulos en el pretérmino que en el RN a término, cuyo número de nefronas es similar al del adulto. El filtrado glomerular de un fármaco depende de la unión a proteínas plasmáticas (solo la fracción libre puede filtrar), del flujo sanguíneo renal y de la superficie de filtración. Todos estos factores se modifican con la maduración, existiendo importantes diferencias interindividuales. El filtrado glomerular se relaciona directamente con la edad gestacional. El RN de menos de 34 semanas posee menos nefrona que el RN a término, ya que la nefrogénesis finaliza a las 34 semanas y entre las 34-36 semanas ocurre la maduración glomerular. La velocidad de filtración y el flujo sanguíneo renal recién alcanzan los valores del adulto hacia los 5 meses de vida.

Las drogas que se eliminan fundamentalmente por vía renal (furosemida, aminoglucósidos, vancomicina), presentan vida media muy prolongada en el RN. Existen numerosos estudios sobre la farmacocinética de los aminoglucósidos en el RN. Se observó un aclaramiento menor en la primera semana de vida, que va corrigiéndose a medida que se desarrolla la función renal, de allí la importancia de la monitorización de las concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos sobre todo en RN pretérmino y de bajo peso y en los gravemente enfermos, lo mismo que en niños que presentan insuficiencia renal.

Asfixia: Las evidencias experimentales indican que la biotransformación de numerosas drogas está afectada por la hipoxia aguda. Este concepto puede tener importantes implicancias clínicas. Las adaptaciones fisiológicas durante la hipoxia pueden afectar el destino de las drogas, inhibiendo en forma predominante la función renal. Numerosos estudios demostraron una disminución en la eliminación de fenobarbital, amikacina, teofilina en RN asfixiados. Se desconoce si la reducción en la depuración de estas drogas se debe a una disminución en el índice de biotransformación de las mismas. Estos hallazgos sugieren que los recién nacidos asfixiados requieren la mitad de la dosis de mantenimiento de fenobarbital que los niños no asfixiados.

En resumen, vemos que existen considerables diferencias en la biodisponibilidad de fármacos en el RN cuando se compara con el adulto con respecto a todos los parámetros farmacocinéticos. Estas diferencias y los cambios ontogénicos en estos procesos deben ser cuidadosamente considerados cuando se desarrollan estrategias terapéuticas en RN e infantes pequeños.

FARMACODINAMIA

La farmacodinamia comprende 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 y la farmacodinamia analiza como una molécula de una droga o sus metabolitos interactúan con otras moléculas para producir una respuesta (efecto farmacológico).

En farmacodinamia es fundamental el concepto de **receptor farmacológico**, sin embargo los receptores no son las únicas estructuras que tienen que ver con el mecanismo de acción de las drogas. Los fármacos también pueden actuar por otros mecanismos, por ejemplo interacciones con enzimas o a través de sus propiedades fisicoquímicas (osmóticas, formación de quelatos, etc.).

Función de los receptores: No se sabe con exactitud el estado de los receptores farmacológicos al nacer. Se estudiaron distintas aminas simpaticomiméticas en el iris de prematuros y neonatos a término. La instilación de fenilefrina originó midriasis, como respuesta de actividad de receptores alfa adrenérgicos funcionantes. Sin embargo, el efecto de la tiramina o de la hidroxiamfetamina, que dependen de la liberación del neurotransmisor noradrenalina sólo fue observado en niños más maduros, existiendo una capacidad limitada para producir y liberar neurotransmisores. El conocimiento del estado de maduración de los receptores adrenérgicos en algunas patologías podría tener importancia en terapéutica. Por ejemplo en diversas afecciones neonatales que producen un estado semejante al shock, siendo importante causa de mortalidad neonatal, se utilizan en general, expansores plasmáticos para contrarrestar la hipotensión que acompaña a estos estados. Cuando los reflejos cardiovasculares están ausentes, se puede tratar eficazmente esta alteración cardiovascular con aminas simpaticomiméticas sintéticas si los receptores adrenérgicos están presentes y son funcionantes.

Existen algunas diferencias farmacodinámicas en relación a la edad que aún no han sido elucidadas, se observa especialmente con drogas que actúan sobre el SNC. Es bien conocido el ejemplo de la excitación producida en infantes por la administración de fenobarbital; lo mismo que el control del comportamiento hiperkinético por amfetamina o metilfenidato en niños con disfunción cerebral mínima.

En resumen, se necesitan más estudios en Farmacología pediátrica, para predecir las acciones farmacológicas y/o tóxicas de las drogas en estos pacientes en maduración y con cambios constantes.

REFERENCIAS

- Melmon and Morelli's, Clinical Pharmacology, Basic Principles in therapeutics. 3a. edición. 1992
- Nelson. Tratado de Pediatría, 14 edición. Vol. 1. 1992.
- Avery, Neonatología, 3a. edición. 1991
- Meneghello, Pediatría. 4a. edición. Vol. 2. 1992.
- Yaffe S.J., Aranda J.V., Pediatric Pharmacology. Therapeutics Principles in Practice. 2a. edición. 1992.
- Velazquez. Farmacología. 14 edición. 1992
- Goodman y Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 8a. edición. 1990.