

FARMACOLOGIA EN LA ETAPA EMBRIONARIA Y FETAL

Durante la etapa de vida intrauterina el feto puede estar expuesto a una serie de sustancias que ingiere la madre para su salud. Los efectos de dicha exposición pueden presentarse en el momento mismo de su ingreso al feto, con reacciones que podrían poner en riesgo su integridad, o bien pueden manifestarse más adelante, sobre todo en el momento del parto o incluso semanas después de haber nacido. El ingreso de fármacos o nutrientes al seno fetal depende de ciertas propiedades para poder atravesar la placenta y producir algún efecto nocivo para el feto. Es posible predecir el posible ingreso al feto de las sustancias por sus propiedades fisicoquímicas, tales como la liposolubilidad, el grado de ionización y el peso molecular, entre otras. Igualmente es importante conocer las características del recién nacido y considerarlo como un ente inmaduro para llevar a cabo los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los fármacos, a diferencia de los adultos. Por todo ello, es importante conocer las propiedades del feto y del recién nacido ante el manejo de fármacos y, sobre todo, tomar en cuenta el riesgo-beneficio de su uso para el cuidado del ser humano en desarrollo, tal como se describe en el presente trabajo.

La placenta forma una interfase maternofetal desde que se implanta el blastocito en el útero hasta que se produce el parto. El trofoblasto primitivo actúa como un dispositivo de anclaje y satisface las necesidades nutricionales de la masa celular interna por fagocitosis del tejido decidual materno. En esta fase del desarrollo se inician los procesos de transporte entre la madre y la masa celular interna.

Cuando el trofoblasto se diferencia y la masa de células se interna hacia el embrión, la placenta –que es de origen embrionario– adopta el papel de los

órganos que todavía no se han desarrollado. Así, sus funciones abarcan la producción de una amplia gama de sustancias esenciales para el crecimiento y desarrollo del producto. La placenta es un órgano con inmensas reservas, que opera bajo un factor de seguridad, lo cual ofrece un medio de salvaguarda para el feto. Este hecho se pone de manifiesto por el nacimiento de niños sanos con una placenta deficiente, lo cual demuestra que la placenta es capaz de mantener la suficiencia de sus funciones y conservar al niño indemne.

Para poder atravesar la placenta, las sustancias siguen ciertos mecanismos básicos de transporte a se denominan flujodependientes. La alta permeabilidad de la placenta a estos fármacos se refleja en su rápida transferencia: después de administrar a la madre un bolo intravenoso de un fármaco con características dependientes del flujo –como la meperidina–, la concentración fetal máxima. La reducción del flujo sanguíneo placentario como resultado de su disminución en los vasos uterinos produce a su vez una disminución de la transferencia de fármacos.

Como se ha mencionado, la transferencia de fármacos no ionizados y liposolubles a través de la placenta es proporcional al gradiente de concentración materno-fetal de fármaco libre. Por lo tanto, el paso de fármacos con alta afinidad por las proteínas plasmáticas maternas se retardará, debido a la disminución del gradiente de concentración de fármaco libre disponible. Después de atravesar la placenta, también podrán unirse a las proteínas plasmáticas fetales, que actúan como transportadores para algunas moléculas que cruzan desde la circulación materna. El efecto neto de este fenómeno es un retardo en alcanzar el equilibrio del fármaco entre ambas circulaciones, ya que debe ser transferida una cantidad relativamente grande, incluso ante un gradiente de concentración bajo, antes de que la concentración de fármaco libre se equilibre.

FARMACOLOGIA EN LA LACTANCIA

Después del nacimiento, un niño podría estar expuesto a través del amamantamiento a fármacos que son tomados por la madre. En un estudio de 14000 mujeres embarazadas o mujeres que amamantaban, 79% utilizaron medicamentos mientras amamantaban, con un promedio de fármacos de aproximadamente 3.9 fármacos. Las indicaciones más frecuentes son la hemorragia postparto (28,1%), el dolor(19,%), la profilaxis antiinfecciosa (11%) El estudio también mostró que hay una disminución en la duración e inicio del amamantamiento cuando las mujeres requieren medicamentos después del parto. El temor general en las madres es que el fármaco llegue a la leche materna y afecte adversamente al niño. En un estudio en que mujeres que amamantaban en quienes fueron prescrito antibióticos, 22% paro la lactancia o no inicio la terapia. Es necesaria asesoría adecuada a las madres con respecto al riesgo de la terapia y la lactancia.

Fármacos transferidos a la leche materna. Aunque si bien muchas de los fármacos que son tomados por la madre son transferidas a la leche materna, la cantidad y concentración que son transferidos son mínimos y relativamente seguros para el lactante. En general se dice que al menos el 1% de la dosis del fármaco tomado por la madre va a pasar a la leche y más tarde al lactante. En general, el epitelio alveolar es más permeable a los fármacos en la fase calostrual, la difusión simple es el mecanismo preferente y los fármacos básicos difunden más que los ácidos.

Varios factores maternos y del lactante influyen en la cantidad de fármaco transferido a la leche materna:

Factores Maternos Dosis y duración de la terapia: Las dosis bajas, poco frecuentes y de corta duración son las terapias más seguras para la lactancia, porque las dosis bajas en la leche materna exponen por menor tiempo al lactante a los fármacos. Para los fármacos contraindicados en la lactancia, debe suspenderse la lactancia, temporalmente, hasta terminar el tratamiento.

Ruta de la administración. La biodisponibilidad y la concentración del fármaco en el suero son diferentes si el fármaco es administrado de forma oral o parenteral. Los fármacos administrados parenteralmente debido a su pobre biodisponibilidad oral podrían ser absorbidos pobremente por el lactante a través de la leche materna.

Farmacocinética: La concentración sérica del fármaco en la madre depende de a distribución, metabolismo y excreción del fármaco por la madre. Los fármacos con una vida media prolongada podrían resultar en exposición acumulada en el lactante. Factores del Lactante La concentración del fármaco en la leche materna y la cantidad ingerida por el lactante por día determinan la cantidad total de fármaco ingerido por el lactante. La concentración serica del fármaco en el lactante depende de varios factores, incluyendo la habilidad del lactante para absorber, metabolizar y excretar la droga. Estos factores son influenciados por la edad gestacional del lactante y la edad postnatal. Ya que entre menos maduro este el hígado o el riñón, los infantes pretérmino son menos hábiles para metabolizar y excretar el fármaco comparado con los lactantes a término.

Determinantes de la exposición del fármaco en el lactante a través de la leche materna. La estimación de la cantidad potencial de fármaco que el lactante obtiene a través de la lactancia se expresa de las varias maneras: proporción leche-plasma, índice de exposición y dosis relativa pediátrica.

Proporción leche-plasma. La proporción leche-plasma es una estimación de la cantidad de fármaco en la leche materna y es calculada de la proporción de la cantidad del fármaco en la leche y en el plasma materno. En general una proporción baja indica una menor concentración de droga en la leche y en el suero materno.

FARMACOLOGIA EN EDAD PEDIATRICA

La farmacología pediátrica es una ciencia que estudia los fármacos usados en pediatría y abarca aspectos relacionados con su acción, forma de administración, indicaciones terapéuticas y acciones tóxicas. Los niños conforman una población única, con diferencias fisiológicas y de desarrollo definidas con respecto a los adultos. Además, no son un grupo homogéneo, ya que estas mismas características son muy diferentes en distintos tramos de la edad pediátrica.

En pediatría no se trata de prescribir ajustando proporcionalmente las dosis del adulto según el peso o la superficie corporal del niño; se requiere del conocimiento de la farmacocinética y la farmacodinamia en un organismo en constante desarrollo y maduración para una terapéutica efectiva, segura y racional.

El constante desarrollo del organismo a través de las edades pediátricas impacta en la disposición de los fármacos. Estos eventos están relacionados con los cambios en la composición del cuerpo y la función de los órganos más importantes en el metabolismo y la excreción. La absorción de un fármaco hacia el organismo depende en gran medida de la vía de administración. En pediatría la mayoría de los fármacos son administrados por vía oral, por lo que es necesario considerar cómo cambian distintos elementos de la absorción oral de acuerdo a la edad pediátrica. La administración por piel provee de mayor absorción en las primeras edades de la infancia, en comparación a los adultos, lo que puede ser explicado por la presencia de un estrato corneo más delgado y por el mayor grado de difusión cutánea e hidratación de la epidermis. Los fármacos para ser eliminados del organismo deben ser transformados en compuestos más polares e hidrosolubles, los que llamamos metabolitos. Aunque este proceso puede ocurrir en una diversidad de tejidos, la mayor parte de las biotransformaciones se producen en el hígado.

La farmacodinamia, definida como lo que el fármaco le hace al organismo, debe ser considerada en el escenario cambiante del paciente pediátrico. Sin embargo, a pesar de la importancia del comportamiento farmacodinámico de los fármacos en niños, los datos son escasos. En la edad pediátrica algunos medicamentos tienen un comportamiento farmacodinámico distinto a los adultos, lo que determina particularidades en sus efectos terapéuticos, como por ejemplo los sedantes y los anticoagulantes.

La farmacoterapia logra sus resultados a través de una selección idónea de la dosis para el paciente. Un método habitual para seleccionar la dosis pediátrica de un nuevo medicamento es la normalización de la dosis de adulto a peso corporal (mg/kg peso), asumiendo una relación lineal entre peso y dosis. Otra forma de dosificar es por edad, dividiendo a la población pediátrica en subcategorías (por ejemplo, prescolares, escolares, adolescentes, etc.) y usando una dosis determinada de acuerdo al rango de edad.

FARMACOLOGIA EN LA ADOLESCENCIA

Plan de tratamiento (I) Plan de tratamiento (I) 1. TDAH como problema por lo general crónico 2. Evidencias más recientes relativas a los tratamientos más eficaces 3. Valorar si existen otros T. neuropsiquiátricos comórbidos 4. Debe ser multimodal.

Plan de tratamiento (II) Plan de tratamiento (II) 5. Se han de tener en cuenta las preferencias y preocupaciones de los padres y pacientes 6. Se debe tener consentimiento informado 7. Deberá revisarse regularmente 8. En la evaluación de resultados se deberían incluir medidas sobre el impacto en la calidad de vida.

La depresión mayor (DM) tiene una prevalencia del 2,8% en niños menores de 13 años y del 5,6% entre los 13-18 años. La prevalencia de los trastornos de ansiedad en niños y adolescentes es del 4% al 15%, según la edad y el tipo de trastorno. Así, los más frecuentes son el trastorno de ansiedad por separación, el trastorno de ansiedad generalizada y la fobia social.

Para el tratamiento de DM, trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y trastornos de ansiedad utilizamos antidepresivos. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de noradrenalina (IRSN) son los más utilizados. En el estudio Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) se observó que la combinación de farmacoterapia y psicoterapia fue más eficaz en deprimidos menos graves, disminuyendo los eventos autolíticos y otros efectos adversos. Entre los 9 meses y 1 año de tratamiento se mantuvieron los resultados, no existiendo diferencias entre los tratados con farmacoterapia, psicoterapia o la combinación de ambas terapias.

Las benzodiazepinas no han demostrado una eficacia superior a placebo en estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastornos de ansiedad, por lo que no se consideran psicofármacos de primera elección en estos casos.

En el adolescente se emplean los psicofármacos en numerosas ocasiones sin indicación aprobada según ficha técnica. El motivo de ello es la escasez de estudios controlados. Sin embargo, los beneficios alcanzados con los psicofármacos están claramente demostrados. Siempre será fundamental tener en cuenta que el tratamiento farmacológico no será el único aplicado. La plasticidad del cerebro de los niños y la influencia de los factores ambientales tendrán gran relevancia en la psicopatología infantil. De manera que las intervenciones psicosociales serán fundamentales e incluso más efectivas que las intervenciones psicofarmacológicas.

FARMACOLOGIA EN PACIENTE GERIATRICO

La geriatría es una rama de la medicina que se encarga del estudio de los problemas biomédicos que se desarrollan en relación con la vejez. En tal sentido los estudios demográficos demuestran en los últimos 30- 40 años un notable y progresivo incremento de la población anciana. Como consecuencia los fenómenos médicos que ocurren en esta época de la vida son cada vez más frecuentes por lo que el médico general, sin haber recibido un entrenamiento específico en esta área debe sin embargo resolver los particularísimos problemas clínicoterapéuticos que ocurren en la vejez.

La definición de vejez o ancianidad depende de factores relativos. En general, se acepta la edad de 65 años como límite para el comienzo de la ancianidad o vejez. Sin embargo, en los últimos años este concepto ha sufrido algunos embates de quienes creen que la ancianidad en la década última del siglo debería comenzar a los 75 años.

En cualquier caso, la población anciana aumenta progresivamente. En los Estados Unidos esta población (más de 65 años) representa el 12%, es decir aproximadamente 35 millones de personas. Esta población sin embargo consume el 35% de las prescripciones de medicamentos. Se estima que en el año 2000 el porcentaje de ancianos será en este país del 17%. En la Argentina la población anciana es aproximadamente el 8% de acuerdo al último censo de 1989. También el consumo de fármacos es muy alto y debe representar un porcentaje similar o aún mayor.

Los principales parámetros farmacocinéticos se modifican con el envejecimiento alterándose la respuesta a las drogas prescritas. Como un concepto general puede afirmarse que los problemas farmacoterapéuticos originados ocurren en general porque las dosis utilizadas resultan muy altas para los ancianos (dosaje excesivo). Por ende y como una regla general las

dosis usuales de los fármacos deben ser reducidas para evitar sobredosis y efectos adversos. Los ancianos poseen un tamaño corporal menor que la población general, y los órganos fundamentales para la biotransformación y eliminación de los fármacos se encuentran en una relativa insuficiencia.

En general puede afirmarse que el metabolismo hepático disminuye con la edad, los cambios ocurren sobre todo en fase I del metabolismo, es decir que se hallan disminuidas principalmente las oxidaciones, y más o menos preservadas las glucuronoconjugaciones.

La excreción renal declina también con la edad. El clearance de creatinina puede reducirse hasta en un 50% a los 80 años (comparado con jóvenes de 25-30 años). Por supuesto existe una gran variación interindividual. Entre los 20-40 años el clearance de creatinina es de 140 ml/min. De 40-55 años es de 127 ml/min. De 65 a 75 es de 110 ml/min y de 75 a 85 es de 95 ml/min. La excreción de las drogas se afecta en forma similar, la filtración glomerular y las funciones excretoras tubulares se afectan por igual. Esto puede resultar en un claro incremento de la vida media de las drogas, tendencia a acumulación y producción de efectos tóxicos.

Con frecuencia el estado nutricional de los ancianos no es óptimo. Los mismos puede padecer deshidratación, un déficit proteico, o hipoproteinemia, puede afectar la síntesis proteica, la síntesis de enzimas y por ende la metabolización, el transporte plasmático y la excreción. El hábito de fumar, la nicotina, incrementa la inducción de enzimas microsomales hepáticas. Se induce así el metabolismo de algunas drogas como la teofilina. En resumen, puede afirmarse que los pacientes con edad avanzada poseen cambios fisiológicos en su estructura biológica que influyen la absorción, distribución, transporte plasmático, metabolismo y excreción de los fármacos. Por lo tanto, el paciente debe ser considerado en forma integral de acuerdo con el déficit biológico que pueda padecer a fin de que la terapéutica fármaco lógica sea realmente racional y beneficiosa para el mismo.