



## Farmacología en pediatría

### Pediatric Pharmacology

Dra. María de Jesús Castellanos Acuña. Médico Anestesiólogo del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Guadalajara Jalisco, México. Anestesiología Pediátrica.

mariholigans@yahoo.com.mx

#### Resumen

La farmacocinética y la farmacodinamia de las drogas en la población pediátrica y el adulto se comportan diferentes. Especialmente los neonatos, lactantes, escolares y adolescentes tienen grandes diferencias. Diferencias importantes se presentan en la absorción, distribución, transporte y metabolismo de los medicamentos, diferencias que repercuten en el comportamiento anestésico. A medida que el paciente pediátrico es más pequeño estas diferencias se hacen mayores y sus repercusiones pueden aumentar, referente al comportamiento anestésico. De ahí su importancia de conocerlas.

**Palabras clave:** Farmacología pediátrica, anestesia.

#### Abstract

The pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in the pediatric and adult population behave differently. Especially neonates, infants, school children and adolescents have great differences. Important differences occur in the distribution, transport and metabolism absorption of medications, differences that affect the anesthetic behavior. As the pediatric patient becomes smaller, these differences become greater and their repercussions may

increase, referring to anesthetic behavior. Hence its importance of knowing them.

**Keywords:** Pediatric pharmacology, anesthesia.

#### Introducción

El interés en la farmacología pediátrica se ha incrementado en las últimas dos décadas, las investigaciones se hacen con esfuerzo, sin embargo el campo aún permanece limitado (10). Para conducir un ensayo clínico con participantes pediátricos, las consideraciones éticas, logísticas y financieras se le suma a la complejidad de los estudios pediátricos (13).

Siempre que estudiamos la farmacología debemos conocer conceptos generales básicos que están presentes también en el adulto, pero en los niños difieren por el grado de madurez y eso depende directamente de la edad.

La farmacocinética y la farmacodinamia de las drogas en la población pediátrica y el adulto son diferentes, además los neonatos, lactantes, escolares y adolescentes tienen diferencia en cuanto al desarrollo fisiológicos (6), la población pediátrica es bastante heterogénea y debemos de tener consideraciones en los diferentes grupos de



edad (3), principalmente los neonatos difieren mayormente en la manera de responder a las drogas.

La Farmacocinética se define como los efectos del organismo sobre el fármaco, se refiere al movimientos de los medicamentos hacia el interior, a través del organismo y hacia el exterior de este, es decir cómo éste es absorbido, transportado y distribuido a los tejidos, transformado, metabolizado y, finalmente eliminado (4), los objetivos que se pretenden con la administración de un fármaco es obtener su acción deseada y su eliminación, sin que se produzca toxicidad y con el mínimo de efectos colaterales, es decir mantener una adecuada concentración del fármaco exclusivamente durante el tiempo necesario para ejercer la acción terapéutica (6).

La farmacocinética depende de diferentes variables, cambia según el estado de maduración de órganos y sistemas en particular en el neonato, el lactante, preescolar y escolar, en general la absorción y la distribución de la droga tiende a incrementarse en el niño de un año, comparado con niños mayores, mientras que la capacidad de eliminación es reducida, existe un riesgo incrementado a sobredosis y toxicidad en niños muy pequeños (4).

#### **Absorción:**

Se refiere a la trasportación de la droga a su sitio de administración dentro del sistema circulatorio, la mayoría de las drogas anestésicas son administradas intravenosamente siendo la ruta más rápida y completa, para su efecto deseado y esto contribuye también a un rápido inicio de efectos adversos (6).

#### **Distribución:**

Se refiere al movimiento de la droga de la circulación sistémica dentro de varios compartimientos corporales (3,4).

#### **Grado de Ionización:**

La mayoría de los fármacos o bases débiles ácidos débiles están en forma ionizadas, en solución están en forma ionizada (polar o hidrofílica) o no ionizada, es última es más liposoluble por lo tanto atraviesa fácilmente las membranas celulares y las ionizadas lo hacen con dificultad.

#### **Agua corporal:**

Los recién nacidos y los lactantes tienen una mayor proporción de agua en relación a su peso corporal, el agua corporal total constituye el 85% del peso al nacimiento y va disminuyendo dramáticamente en el primer año de vida hasta un 60%, el agua extracelular disminuye al 55% del peso corporal al nacimiento, después disminuye al 25% en el primer año de edad (3,4) y va disminuyendo en la niñez, hasta alcanzar la vida adulta, cuando alcanza el 19% del peso. Mientras que el agua Intracelular, tiende a incrementarse al nacimiento de 30% para llegar al 45% a los tres meses de edad, entre el primer año y los tres años hay un pobre incremento de este segmento de agua corporal, para posteriormente disminuir. Este espacio es importante porque constituye parte del volumen de distribución de todas las drogas, también es el paso de todos los nutrientes y metabolitos, y este volumen varía con el peso corporal cuando se expresa en superficie de peso corporal (3).

#### **Gasto cardiaco:**

El gasto cardiaco varía de acuerdo al peso corporal. Al nacimiento el gasto cardiaco es



elevado 200 ml/kg/min, (el doble del adulto) va disminuyendo gradualmente hasta que en la adolescencia alcanza 100 mL/kg/min. Lo que hace que la droga se transporte rápidamente en la circulación y al sitio de acción (4). La redistribución de un fármaco al cerebro, que es un tejido altamente irrigado, llegará rápidamente y posteriormente llegará el medicamento a los demás tejidos (tejido graso de depósito) (3).

### Unión a proteínas:

Las drogas son distribuidas a los diferentes compartimientos y depende del plasma y de la unión de proteínas, es un proceso importante ya que es el factor mayor que causa la diferencia, retrasan el despertar después de una prolongada administración de drogas (6). La albumina que es la proteína más abundante y la  $\alpha$ -glicoproteína es la tercera parte o cuarta parte que la del adulto, Se unen a las drogas por enlaces covalentes. La unión en recién nacidos y prematuros es usualmente menor por la menor cantidad existente de proteínas, resultando niveles séricos mayores, llevándonos a mayor cantidad de fármaco libre (no unido), la fracción libre es la fracción tóxica, lo que potencia el riesgo de efectos adversos secundarios en el neonato (particularmente anestésicos locales) (3,4).

### Grasa y masa muscular:

Los neonatos y lactantes tienen una menor proporción de peso corporal en forma de grasa por lo tanto las drogas que dependan de la redistribución en un tejido graso y muscular tendrán un pico alto inicial de niveles en sangre resultando en efectos clínicos indeseables prolongados (3,6).

### Grasa y masa muscular:

Los neonatos y lactantes tienen una menor proporción de peso corporal en forma de grasa por lo tanto las drogas que dependan de la redistribución en un tejido graso y muscular tendrán un pico alto inicial de niveles en sangre resultando en efectos clínicos indeseables prolongados (4).

### Maduración de la barrera hematoencefálica:

Se refiere a la relativa impermeabilidad de los capilares cerebrales a sustancias ionizadas y macromoléculas, las bases aparecen por la presencia de una apretada unión entre las células endoteliales de los capilares cerebrales y a la ausencia de vesículas pinocitóticas (3,6).

### Eliminación:

Se refiere a la desaparición de la droga del cuerpo, engloba el metabolismo (biotransformación) y excreción.

### Metabolismo:

Las vías de eliminación más importantes a través de las cuales los fármacos y sus metabolitos dejan el cuerpo son el sistema hepato-renal, respiratorio. La eliminación renal de los fármacos está determinada por la filtración glomerular, la secreción tubular y la reabsorción tubular (3). Es un proceso que transforma a las drogas lípido-solubles en metabolitos solubles en agua, lo que los hace más rápidamente excretables por el riñón, El aclaramiento es lo más importante pues determina la dosis de mantenimiento o la velocidad de infusión de los fármacos, el volumen de distribución es menos importante excepto en la relación de la dosis de carga (1). Estos parámetros determinan la forma curva-concentración. Las fuentes de variabilidad farmacocinética en el neonato han sido



identificadas (edad, tamaño y función del órgano). El tamaño es la covariable más usada para determinar la dosis en niños a pesar de que la variación normal en peso con relación a la edad es grande (4).

### Farmacodinamia

Es el estudio los efectos biológicos y fisiológicos de los fármacos y de sus mecanismos de acción para efectuarlos, es decir los efectos del fármaco en el organismo, especialmente la concentración (usualmente plasma) (3). Las acciones farmacológicas se llevan a cabo mediante interacciones de los fármacos con sus receptores, entendiendo por “receptor” a aquellas macromoléculas celulares con las que el fármaco se une para iniciar sus efectos y provocar una respuesta (3,6).

### Receptores

La interacción entre una droga y su receptor puede ser influenciado por el desarrollo de cambios en el número de receptores, tipo, afinidad y la disponibilidad de los ligandos naturales (3). Algunos cambios ocurren comúnmente en el periodo de recién nacido y han sido implicados en la alteración de la respuesta a algunas drogas anestésicas (6). Muchos fármacos se adhieren a células por medio de receptores que se encuentran en su superficie.

### Agonistas:

Activan o estimulan los receptores, provocando una respuesta que incrementa o disminuye la función celular, (morfina).

### Antagonistas:

bloquean el acceso o el enlace de los agonistas con sus receptores. Se utilizan para bloquear o disminuir la respuesta de las células a los agonistas (por lo general neurotransmisores)

que normalmente están presentes en el organismo (4).

### Receptores nicotínicos:

Ya existen en la vida fetal, de hecho en humanos con evidencia histológica fetal de los receptores no están presentes en las fibras musculares hasta las 31 semanas de edad gestacional (4).

### Receptores opioides:

Los estudios animales de enlaces radioreceptores muestran una relativa proporción de receptores  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\zeta$ , los receptores son dependientes de la edad, también se ha visto que muestran selectividad de los receptores  $\mu$  para ligandos e), al nacimiento están presentes y son escasos y no alcanza la proporción a los valores del adulto un 50%, la cantidad permanece constante hasta los 18 días de vida (4), los receptores  $\mu$  y  $\kappa$  son conocidos como mediadores de los efectos respiratorios de los opioides.

### Receptores GABA y NMDA:

Los receptores gamaaminobutirico y n-metil-aspartato, son ligandos de los canales iónicos con similares a los receptores de acetilcolina, los GABA los sitios de acción son parecidos a la mayoría de los anestésicos (6). Los receptores NMDA regulan la L-glutamato y es bloqueado por la acción de la ketamina.

### Enzimas

Son también parte importante para la acción de un fármaco, estas ayudan a transportar sustancias químicas vitales, regulan la velocidad de las reacciones químicas o realizan funciones estructurales, reguladoras o de transporte (3). Los fármacos dirigidos a las enzimas se clasifican en inhibidores o activadores (inductores).



## Los fármacos tienen propiedades para su acción:

### Afinidad:

Es la mutua atracción o fuerza de enlace entre un fármaco y su objetivo, ya sea un receptor o una enzima.

### Actividad intrínseca:

Es una medida de la capacidad del fármaco para producir un efecto farmacológico al unirse a su receptor (4).

### Potencia y eficacia

La potencia se refiere a la cantidad de fármaco (generalmente expresada en miligramos) que se necesita para producir un efecto, (aliviar el dolor o disminuir la presión arterial).

La eficacia se refiere a la respuesta terapéutica potencial máxima que un fármaco puede inducir, por ejemplo (la furosemida elimina más sal y agua a través de la orina que la clorotiazida, es decir la furosemida tiene mayor eficacia o efecto terapéutico, al igual que la potencia, y es una característica importante que consideramos al seleccionar un fármaco más apropiado (3,6).

### Tolerancia

Es la disminución de la respuesta farmacológica que se debe a la administración repetida o prolongada de algunos fármacos, ocurre cuando el organismo se adapta a la continua presencia del fármaco, por lo general son dos mecanismos responsables.

**Metabolismo:** Se acelera, habitualmente porque aumenta la actividad de las enzimas hepáticas que metabolizan al fármaco  
Disminuye la cantidad de receptores o su afinidad hacia el fármaco (4,6).

### Resistencia:

Describe la situación en que una persona deja de responder a un fármaco. Según el grado de tolerancia o resistencia desarrollada, se puede aumentar la dosis o seleccionar un fármaco alternativo (3,6).

### Referencias

1. Brown Jacob T. Gregornik David. Kennedy Mary Jayne. The role of the pediatric pharmacist in precision medicine and clinical pharmacogenomics for children. *Journal Pediatric Pharmacol Ther* 218; 23(6): 499-501.
2. Chidambaran Vidya. Venkatasubramanian Raja. Sadhasivam Senthilkumar. Hope Esslinger Hope. Shareen Cox Shareen. Diepstraten Jeroen. Fukuda Tsuyoshi. Inge Thomas. Catherijne AJ. Knibbe Catherine AJ, Alexander A. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and dosing simulation of propofol maintenance anesthesia in severely obese adolescents. *Pediatric Anesthesia* 2015; 25(9): 911-923.
3. Cote Charles, Lerman Jerrold. *A Practice of infants and children*. Fifth Edition. Edit. Elsevier 2014; Pag. 77-150
4. Davis Peter, Cladis Franklin. *Smith's Anesthesia for infants and Children*, Ninth edition. Edit. Elsevier. 2017; 169-185.
5. De Beaumais Tiphaine Adam. *Jacqz-Aigrain Evelyne Pharmacogenetics: Applications to Pediatric Patients* Tiphaine Adam de Beaumais. Elsevier INC. *Advances in Pharmacology*. 2018;83: 1054-3589.
6. Gregory George. *Andropoulos Dean. Gregory's Pediatric Anesthesia*. Fifth Edition. Edit. Wiley Blackwell 2016;Pp 168-205.
7. Hannam Jaqueline A. *Anderson Beian J. Pharmacodynamic interaction models in*





- pediatric anesthesia *Pediatric Anesthesia*. 2015;25(10):970-980.
8. Kaufmann J, Wolf AR, Beke K, Lastchat M, Wappler F, Frug. Drug Safety in pediatric anesthesiology. *British Journal of Anaesthesia* 2017;118(5): 670-679.
  9. Kaufmann J, Wolf A.R. Beke K. Lastchat M. Wappler F., Frug. Drug Safety in pediatric anesthesiology. *British Journal of Anaesthesia* 2017;118(5): 670-679.
  10. Krekels Elke HJ, Tibboel Dick, Catherijne AJ Knibbe. Pediatric pharmacology: current efforts and future goals to improve clinical practice, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2015;11(11): 1679-1682.
  11. Lauder Gillian R. Total intravenous anesthesia will supersede inhalational anesthesia in pediatric anesthetic practice. *Pediatric Anesthesia*. 2015; 25(1):52-64.
  12. Michael Neely, Bayard David, Desai Amit, Kovanda Laura, Andrea Edginton Andrea. Pharmacometric Modeling and Simulation Is Essential to Pediatric Clinical Pharmacology. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2018;58(S10):S73-S85.
  13. Roberts Jessica K, Stockmann Chris, Balch Alfred, Tian Ward Robert M, Spigarelli Michael G, Sherwin Catherine M. Optimal design in pediatric pharmacokinetic and pharmacodynamic clinical studies. *Pediatric Anesthesia*. 2015;25(3): 222- 230.
  14. Upton Richard N, Foster David JR, Abuhelwa Ahmad Y. An introduction to physiologically-based Pharmacokinetic models. *Pediatric Anesthesia*. 2016.
  15. Upreti Vijay V, Jan L, Wahlstrom Jan L. Meta-analysis of hepatic cytochrome P450 ontogeny to underwrite the prediction of pediatric pharmacokinetics using physiologically based pharmacokinetic modeling. *The Journal Clinical Pharmacology*. 2016; 56(3): 266- 282.
  16. Vinks A A, Emoto C, Fukuda T. Modeling and simulation in pediatric drug therapy: Application of pharmacometrics to define the right dose for children. *Clinical Pharmacologic & Therapeutics*. 2015; 98(3): 298- 308.

