

# factores fisiológicos que afectan a la cinética de fármacos en los niños

Gilda Borie B.\*

La farmacocinética ha aumentado su importancia en la predicción e interpretación de datos farmacológicos. Sin embargo, en farmacología pediátrica clínica hay pocos datos, ya que por problemas éticos se evita tomar muestras de sangre a recién nacidos y niños pequeños. Además se carecía de métodos analíticos que permitieran determinar drogas en plasma, usando volúmenes pequeños de muestra; hoy este problema se ha superado y se acepta el de monitoreo de rutina de los niveles sanguíneos, lo que permitirá a futuro contar con datos de valor científico.

El recién nacido no puede considerarse como "adulto pequeño", ya que hay grandes diferencias cualitativas en varias funciones fisiológicas.

Se describen importantes diferencias en absorción, distribución, metabolismo y excreción entre neonatos, infantes, niños y adultos.

Para todas las variables específicas que gobiernan el "pattern" cinético de las drogas (absorción, actividad esterasa, unión a proteínas, degradación metabólica, etc.) hay claras diferencias con el desarrollo.

Sin embargo, estos cambios no son siempre unidireccionales, por ejemplo: la absorción vía oral depende del estado de maduración del tracto gastrointestinal pero depende aún más de las propiedades físico químicas de la droga de que se trate y en algunos casos podrá estar aumentada o disminuida, igual cosa ocurre con los procesos metabólicos cuya actividad se desarrolla a distinta velocidad, por tanto, según la vía metabólica que el fármaco utilice estará más o menos afectada su biotransformación.

Goldenthal recopiló la dosis letal 50 de doscientas drogas en recién nacidos y adultos y la mayoría resultó ser más tóxica en los niños; puede esto atribuirse a diferencias fisiológicas o a una mayor reactividad del niño a las drogas o a ambos.

La cantidad de droga que llega al tejido receptor o sitio de acción no puede estimarse de trabajos hechos

en adultos o niños mayores, ya que puede ser mayor o menor surgiendo problemas de sobredosis o dosis insuficiente. Este último problema es frecuente cuando ha habido exposición previa al fármaco e inducción enzimática.

Se presentan dificultades terapéuticas en pacientes, por variables como: edad, genética y patologías.

En este trabajo se analizará solamente el efecto de la edad, que por la inmadurez de muchas funciones, altera la cinética de los fármacos en los distintos niveles: Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción.

## ABSORCION

### a) Absorción gastrointestinal

El tiempo de llenado gástrico, que en el adulto se caracteriza por una fase rápida inicial seguida de una fase exponencial, en los recién nacidos es lenta y lineal. Puede ser considerablemente prolongada en niños pequeños y se aproxima a los valores del adulto a los 6 meses de edad. (En recién nacidos es de 87 min, y en adultos, 67 min).

El llenado gástrico es función de la maduración gestacional, edad postnatal y tipo de alimento. Inclusive se encuentran diferencias entre niños alimentados con leche materna y niños que reciben fórmulas alimenticias.

A su vez, la peristalsis es irregular, impredecible y se modifica con la dieta o hábitos alimenticios. Puede influir mucho en la absorción de drogas aplicadas antes o después de los alimentos, por estar mayor tiempo el fármaco en contacto con la mucosa gástrica.

**pH gástrico:** Al nacer es cercano a pH 7 por la presencia de fluido amniótico de carácter alcalino. Este pH cae a 1,5-3 en unas pocas horas por la aparición de las secreciones gástricas, pero vuelve a la neutralidad en las siguientes 24 horas, ya que al alimentar se consume ácido, y la producción es insu-

\*Químico-Farmacéutico. Departamento de Análisis Químico. Facultad de Ciencias Básicas y Farmacéuticas. Univ. de Chile.

ficiente por el pequeño volumen y la baja concentración en las secreciones gástricas.

El pH permanece neutro 10 a 15 días y declina muy lentamente alcanzando valores del adulto a los 2 años de edad.

Esta relativa situación de aclorhidria puede explicar la alta biodisponibilidad que se ha encontrado en recién nacidos para penicilinas y explica la reducida absorción de compuestos ácidos como fenitoína, fenobarbital y ácido nalidíxico.

Las drogas deben encontrarse no disociadas para que puedan atravesar la mucosa gástrica. El fenobarbital tiene un  $pK_a = 7,23$ , lo que explica su reducida difusión pasiva a pH neutro.

Otros factores importantes en la absorción gastrointestinal son: alta actividad  $\beta$  glucuronidasa en intestino de recién nacido, baja actividad de amilasas y proteinasas.

### Colonización intestinal

En 1977 se estudiaron 194 casos de recién nacidos sanos en cuanto a velocidad de colonización y variedad de ella y se encontraron grandes diferencias con la edad gastrointestinal, tipo de parto y alimentación en las primeras semanas de nacimiento. Se concluyó

que el pattern de colonización por bacterias aerobias y anaerobias es impredecible en esta etapa del desarrollo.

Otro factor a considerar es la **función biliar**. Se encontró incapacidad para sintetizar sales biliares y enzimas pancreáticas en neonatos. En un estudio realizado con taurocolato  $H^3$  en fetos, neonatos, infantes y niños se concluye que el mecanismo de transporte activo ileal está poco desarrollado en fetos y recién nacidos. El intestino inmaduro pierde sales biliares, lo que explica algunas diarreas propias de la primera edad.

**La función hepática:** Ha sido estudiada con el colorante bromosulfaleína (BSP) para las distintas edades. Este colorante es una buena medida en la función hepática, ya que se elimina enteramente por metabolismo hepático y excreción biliar.

Se dio una dosis I.V. y se analizaron muestras de plasma. Los resultados (Tabla 1) muestran que el volumen de distribución ( $V_D$ ) aumenta levemente, mientras que la constante de eliminación aumenta marcadamente con la edad.

Esto demuestra que la función hepática va siendo más eficiente en su capacidad metabólica con la edad por maduración de la función.

Tabla 1  
PARAMETROS DE DISTRIBUCION Y ELIMINACION DE BSP EN INFANTES Y NIÑOS

| EDAD                 | Nº CASOS | $t^{1/2}$ min | $K_e$ $\text{min}^{-1}$ | $V_D$<br>ml/gm | CIB<br>ml/Kg/h |
|----------------------|----------|---------------|-------------------------|----------------|----------------|
| 1-10 días            | 7        | $9,6 \pm 0,8$ | 0,072                   | 0,056          | $246 \pm 11$   |
| 11-20 días           | 10       | $8,9 \pm 0,6$ | 0,078                   | 0,057          | $268 \pm 14$   |
| 21-30 días           | 5        | $7,7 \pm 0,6$ | 0,090                   | 0,061          | $341 \pm 36$   |
| 31-60 días           | 5        | $7,0 \pm 0,6$ | 0,099                   | 0,070          | $420 \pm 42$   |
| 61-9 días            | 5        | $6,1 \pm 0,4$ | 0,113                   | 0,068          | $469 \pm 44$   |
| 3 meses a<br>14 años | 16       | $5,5 \pm 0,2$ | 0,126                   | 0,068          | $508 \pm 28$   |

En el gráfico N° 1, se representa la excreción urinaria de riboflavina vs. tiempo en 2 niños de distinta edad, que recibieron una dosis de  $150 \text{ mg/m}^2$  por vía oral. La altura de la curva refleja la magnitud de la absorción, se puede observar que la absorción es mucho más rápida en un niño de 10 meses que en un niño de 5 días. (●)

### b) Absorción rectal

En este aspecto hay escasos datos, pero si la formulación es buena, la vía es efectiva según autores que estudiaron el diazepam y la teofilina; ellos encontraron concentraciones "peak" en plasma iguales a las obtenidas por otras vías y a tiempos semejantes 15 min. a 30 min.

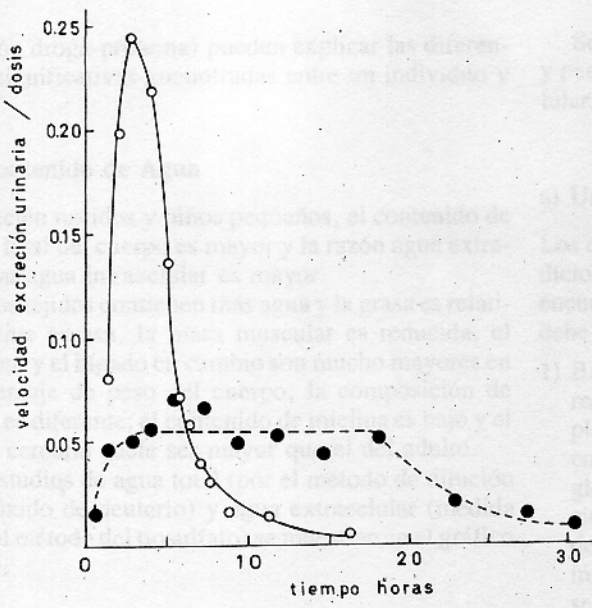


Figura 1  
Excreción urinaria respecto al tiempo después de la administración oral de riboflavina en dosis de 150 mg/m<sup>2</sup> a un niño de 5 días (●) y a un niño de 10 meses (○) (Ref. N° 3).

c) Absorción percutánea

Esta depende en forma directamente proporcional de la hidratación de la piel y en forma inversamente proporcional del grosor del estrato córneo. En niños pequeños la epidermis es muy fina y la hidratación es muy alta, por lo tanto la absorción se encuentra aumentada. Se debe tener especial cuidado cuando se usan telas adhesivas que dañan la epidermis dejando zonas de mayor absorción. Se describen intoxicaciones por el uso tópico de polvos de ácido bórico, polvos y emulsiones de hexaclorofeno, pomadas de ácido salicílico y naftaleno.

Es importante observar cómo el depósito subcutáneo (Gráfico N° 2) de grasa va aumentando con la edad; se presentan diferencias según el sexo pasada la pubertad.

Los mm de depósito subcutáneo del gráfico resultan de la suma de 10 pliegues de piel medidos en distintas partes del cuerpo.

Esta misma distribución de la grasa se observa en tejidos más profundos y confirma el menor contenido lipídico de los tejidos de los niños.

d) Absorción intramuscular

Esta absorción depende de:

1. La facilidad de penetración a través de las paredes del endotelio capilar.

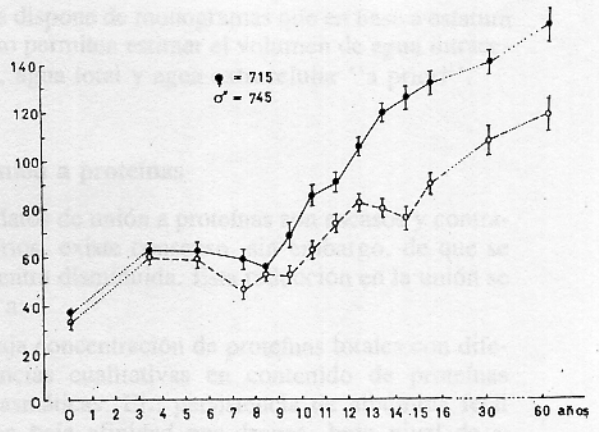


Figura 2  
Crecimiento de los depósitos adiposos subcutáneos con respecto a la edad, el tejido adiposo se expresó en milímetros resultantes de la suma de 10 pliegues de piel de distintas partes del cuerpo. Se observan diferencias con el sexo después de la pubertad.

2. Del área sobre la que se esparce la solución.
3. Flujo sanguíneo a través del área.

Se encuentran grandes diferencias en recién nacidos por la inestabilidad vasomotora periférica existente y el cambio relativo en flujo sanguíneo de varios músculos debido a adaptación de maduración.

Existe además una menor masa muscular, menor tejido adiposo, mayor contenido de agua y una concentración muscular relativamente insuficiente.

El tejido adiposo aumenta de 0,5% en los primeros meses de gestación a 12% en un niño de término y llega a niveles del 24% en adultos.

II. DISTRIBUCION DE DROGAS

Los efectos farmacológicos de la droga no sólo dependen de la extensión y velocidad de absorción y eliminación sino también de la cinética de distribución a tejidos y compartimentos.

El *pattern* de distribución de una droga es determinado por las propiedades físico-químicas de la droga misma (coeficiente de partición, pKa) en conjunción con factores fisiológicos individuales del paciente. Mientras las propiedades físico-químicas de la droga son constantes, las variaciones en las determinantes fisiológicas (agua total, cantidad de tejido adiposo en los tejidos, cantidad de droga que se une a proteínas en el suero, afinidad de estas proteínas por las drogas, presencia de alteraciones fisiopatológicas y/o presencia de compuestos que modifiquen la afinidad o inte-



racción droga-proteína) pueden explicar las diferencias significativas encontradas entre un individuo y otro.

### a) Contenido de Agua

En recién nacidos y niños pequeños, el contenido de agua total del cuerpo es mayor y la razón agua extracelular/agua intracelular es mayor.

Los tejidos contienen más agua y la grasa es relativamente escasa, la masa muscular es reducida, el cerebro y el hígado en cambio son mucho mayores en porcentaje de peso del cuerpo, la composición de ellos es diferente; el contenido de mielina es bajo y el flujo cerebral suele ser mayor que el del adulto.

Estudios de agua total (por el método de dilución del óxido de deuterio) y agua extracelular (medida por el método del tiosulfato) se muestran en el gráfico N° 3.

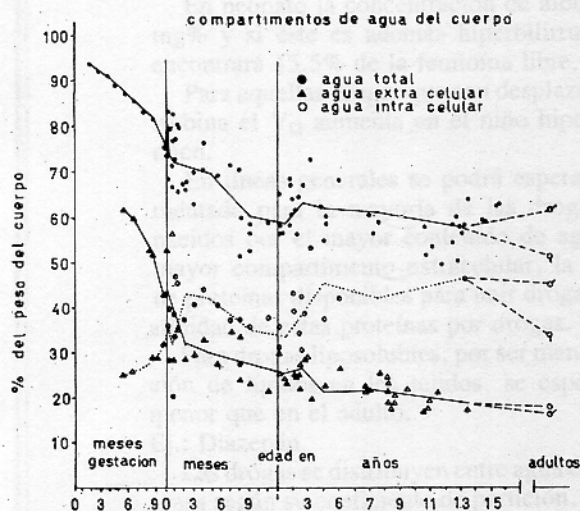


Figura 3. Cambios en contenido de agua total, agua extracelular y agua intracelular expresados en % de peso del cuerpo en neonatos, niños y adultos (Ref. 2).

El agua total del cuerpo es:

- 85-90% del peso del cuerpo en fetos y prematuros
- 78% en neonatos
- 65% en adultos.

Además con el desarrollo cambia la distribución de esta agua:

Neonato: Intracelular 34%    Adulto: Intracelular 45%  
Extracelular 44%                      Extracelular 20%

Se dispone de monogramas que en base a estatura y peso permiten estimar el volumen de agua intracelular, agua total y agua extracelular "a priori".

### a) Unión a proteínas

Los datos de unión a proteínas son escasos y contradictorios, existe consenso, sin embargo, de que se encuentra disminuida. Esta reducción en la unión se debe a:

- 1) Baja concentración de proteínas totales con diferencias cualitativas en contenido de proteínas plasmáticas. Ej.: persistencia de albúmina fetal con baja afinidad por drogas, bajo nivel de  $\gamma$  globulinas y lipoproteínas; ausencia en recién nacidos de proteína Y en el hígado. Hay evidencias de que esta proteína hepática es la proteína de mayor unión a aniones y que muchos antibióticos se unen a ella.
- 2) Relativa hipoxemia en el recién nacido con disminución del pH sanguíneo.
- 3) Alta concentración plasmática de ácidos grasos libres y bilirrubina no conjugada que compiten con drogas acídicas por los sitios de unión a albúmina.
- 4) Presencia de sustancias "competitivas" de origen materno.

La reducida unión a proteínas se refleja en el volumen aparente de distribución así como en las interacciones que la droga experimente pudiendo modificar significativamente sus efectos terapéuticos y tóxicos.

Sólo entre el 2° a 3er año de vida se alcanzan los valores de unión a proteínas cercanos a los del adulto. Sin embargo, en el caso de concentración de  $\gamma$  globulina los valores del adulto se alcanzan entre los 7 y 12 años de edad.

Los factores mencionados se potencian unos con otros. Así por ejemplo, un aumento de ácidos grasos libres se acompaña de aumento de la bilirrubina no conjugada y produce desplazamiento de drogas acídicas unidas a albúmina.

Es importante señalar que el desplazamiento de bilirrubina de sus sitios de unión a proteínas por fármacos, puede conducir a niveles tóxicos en el cerebro de recién nacidos susceptibles a bilirrubina.

La afinidad *in vitro* por albúmina no refleja el riesgo potencial, pues los sitios de unión de albúmina se modifican por la presencia de fármacos.

Además de encontrarse disminuidas las proteínas en el plasma, presentan menor afinidad para unirse a las drogas.

Se estudió fenitoína y se encontró:



Tabla N° 2  
 CONCENTRACION DE PROTEINAS PLASMATICAS EN NIÑOS NORMALES (mg%)

| Edad         | N° casos | Albúmina | Globulinas |            |         |          |          |
|--------------|----------|----------|------------|------------|---------|----------|----------|
|              |          |          | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | $\beta$ | $\theta$ | $\gamma$ |
| 6-46 semanas | 11       | 3,92     | 0,43       | 0,83       | 0,74    | 0,24     | 0,21     |
| 1-4 años     | 10       | 4,37     | 0,46       | 0,77       | 0,80    | 0,28     | 0,52     |
| 5-11 años    | 17       | 4,23     | 0,47       | 0,75       | 0,91    | 0,45     | 0,76     |
| 13-17 años   | 14       | 4,40     | 0,36       | 0,70       | 0,79    | 0,36     | 0,63     |

10,6% libre en neonato  
 7,4% libre en adulto.

En neonato la concentración de albúmina es 3,8 mg% y si éste es además hiperbilirrubinémico se encontrará 15,5% de la fenitofina libre.

Para aquellas drogas que son desplazadas por bilirrubina el  $V_D$  aumenta en el niño hiperbilirrubinémico.

En líneas generales se podrá esperar un  $V_D$  aumentado para la mayoría de las drogas en recién nacidos por el mayor contenido de agua total con mayor compartimento extracelular, la disminución de proteínas disponibles para unir drogas y la menor afinidad de estas proteínas por drogas.

Para drogas liposolubles, por ser menor la proporción de lípidos en los tejidos, se esperará un  $V_D$  menor que en el adulto.

Ej.: Diazepán.

Las drogas se distribuyen entre agua extracelular y grasa según su coeficiente de partición. La continua modificación de estos dos compartimentos, el aumento de perfusión de los órganos y el flujo de sangre, modifican grandemente el volumen de distribución de los fármacos.

### III. BIOTRANSFORMACION DE DROGAS

Para muchas drogas el factor que limita la duración de la actividad es el metabolismo a productos menos activos.

La biotransformación de drogas puede ser debida a actividad enzimática asociada con el sistema microsomal hepático o a esterasas presentes en plasma y en varios tejidos.

Ambas actividades se ven disminuidas en el recién nacido.

#### a) Actividad esterasa.

Está estrechamente ligada al desarrollo y surge gradualmente en los primeros 12 meses de vida.

Se reportan actividades reducidas de:

Colinesterasa

Aristerasa

Pseudocolinesterasa

Baja velocidad de hidrólisis.

Frente a drogas que contienen uniones éster, como los anestésicos locales usados durante el parto, se observa en recién nacidos, depresión respiratoria y un efecto muy prolongado por el gran volumen de distribución que presentan y la baja velocidad de hidrólisis de grupos éster debido a la escasa actividad de esterasas sanguíneas.

El aumento de la actividad esterasa es paralelo al aumento de proteínas del plasma y alcanza un nivel normal a los 10-12 meses.

#### b) Actividad microsomal hepática

Las reacciones que ocurren en el sistema microsomal hepático se han separado en reacciones de biotransformación (Fase I) y reacciones de conjugación o sintéticas (Fase II).

La mayoría de las reacciones de biotransformación de drogas están presentes al nacer, pero su título es considerablemente reducido en comparación con los valores del adulto y su actividad va en aumento con el avance fetal y la edad postnatal.

Se resumen en la siguiente Tabla N° 3.

## Biotransformaciones (Fase I)

|  |   |                                  |
|--|---|----------------------------------|
| Baja actividad de citocromo P 450          | } | Aumentan linealmente con la edad |
| Baja actividad de NADH cit. C. reductasa   |   |                                  |
| Baja actividad de anilina p-hidroxilasa    |   |                                  |
| Variable actividad amino pirina demetilasa |   |                                  |
| Reducidas las hidroxilaciones              |   |                                  |
| Menos reducidas las de alquilaciones.      |   |                                  |

## Reacciones Sintéticas (Fase II)

|                             |   |   |
|-----------------------------|---|---|
| Conjugación con sulfato     | { | Títulos comparables a los del adulto                                |
| Conjugación con glucorónico | { | Muy disminuida, alcanza los valores del adulto a los 3 años de edad |
| Conjugación con aminoácidos | { | Valor normal a los 3 meses de edad                                  |
| Conjugación con glutatión   | { | Valor del adulto a los 10 días                                      |
| Acetilación                 | { | Valor del adulto a las 3-4 semanas                                  |

No todas las actividades metabólicas son afectadas en la misma extensión por la edad y por ello los resultados son dispares con moléculas de drogas distintas.

Hay que enfatizar que para drogas con baja razón de extracción hepática la reducción de actividad metabólica es más importante que para aquellas que tienen alta razón de extracción hepática.

Las reacciones sintéticas o de conjugación se encuentran todas presentes al nacer, pero la actividad de cada una es distinta y tardan diferentes tiempos para llegar al valor del adulto.

Los mecanismos que regulen el desarrollo de la actividad metabólica de drogas en el hombre son aún desconocidos.

Desafortunadamente los procesos metabólicos hepáticos maduran a distinta velocidad haciendo muy difícil la caracterización de un fármaco cuando éste experimenta más de una biotransformación.

En general, una reducida capacidad de disposición de drogas se observa en los primeros 15 días de vida, a menos que se haya expuesto inductores antes o inmediatamente después de nacer.

Los procesos de inducción afectan las reacciones de la fase I y fase II. Se dice que el hígado del recién nacido responde a agentes inductores con mayor intensidad y más rápidamente que el adulto. Por lo tanto, en un niño inducido la velocidad de disposición de drogas llega a ser 2 a 6 veces la del adulto. Es fácil entender como consecuencia terapéutica que se pase de un riesgo de sobredosis a un riesgo de dosis insuficiente, si hubo inducción previa.

Todo lo señalado sobre el contenido enzimático y su actividad disminuida en niños nos dan la base bioquímica para explicar las deficiencias que suelen observarse en el metabolismo de las drogas.

## IV. EXCRECIÓN RENAL

En el recién nacido la razón peso del riñón/masa corporal es 2 veces la del adulto. El órgano es anatómica y funcionalmente inmaduro y la función renal se encuentra reducida en todos sus aspectos, más aún, al nacer la función glomerular es más avanzada que la función tubular y este imbalance glomerular/tubular puede persistir hasta los 6 meses de edad.

Los compuestos hidrofílicos se excretan directamente y los lipofílicos son excretados después de metabolizarse a compuestos más hidrofílicos. La excreción neta de drogas está influenciada por uno o más de los mecanismos renales: filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción tubular. Estas tres funciones alcanzan su maduración o desarrollo en las primeras etapas de la vida postnatal.

Se estudió la función renal (1978) en 49 recién nacidos, de 25 a 41 semanas de gestación, durante las primeras 48 hrs. de vida, y una serie de 12 niños prematuros, desde el nacimiento hasta que completaron las 34 semanas. Estos estudios demostraron que el desarrollo de la función renal está estrechamente relacionado con la edad gestacional más la edad postnatal y que el "pattern" de funcionamiento renal para un prematuro es similar al del feto intrauterino de igual edad gestacional.

La falla tubular del prematuro se manifiesta en la glucosuria que persiste hasta las 30 semanas. La filtración glomerular, que es muy baja al nacer y hasta las 34 semanas, aumenta rápidamente después.

La razón de este aumento en la filtración glomerular no es evidente, pero parece corresponder a cesación de formación de nuevos glomérulos. Al nacer, la **velocidad de filtración glomerular** (V.F.G.) es de 2-4 ml/min; al año es 40-50 ml/min, y a los 2 años es de 120 ml/min (medida como *clearance* de creatinina endógena).

El incremento de la función con la edad se debe a:

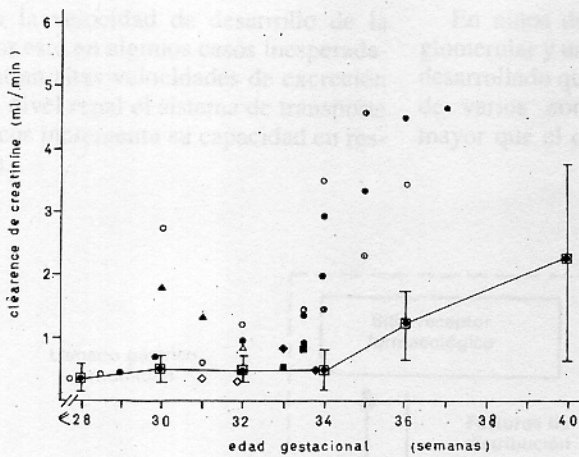


Figura 4  
Aumento del clearance de creatinina con la edad gestacional+edad postnatal (estudios hechos en un niño a diferentes edades son indicados por el mismo símbolo) (Ref. 5).

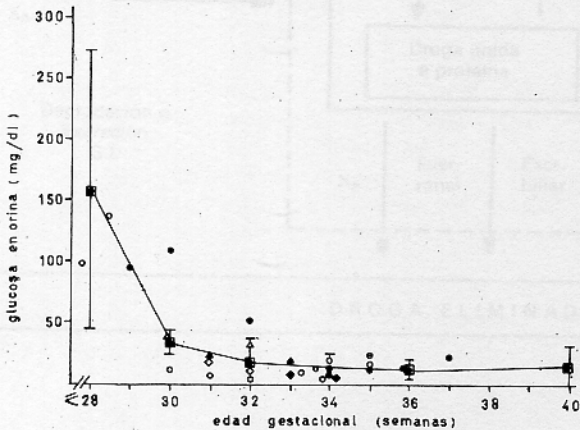


Figura 5  
Comparación de la concentración de glucosa urinaria como función de la edad gestacional+edad postnatal (Ref. 5).

1. Aumento del gasto cardíaco.
2. Cambios específicos en la resistencia vascular renal.

De estos dos factores resulta un mayor flujo sanguíneo renal asociado a cambios en la distribución del flujo desde el nefrón profundo yuxtglomerular a la corteza, acompañado de cambios en la permeabilidad de la membrana glomerular.

### La función tubular:

Está muy reducida al nacer. Hay baja capacidad funcional tubular para el transporte de glucosa, fosfato, bicarbonato y ácido paraaminohipúrico (PAH).

Los compuestos que se excretan por función tubular tienen un transporte limitado conocido como  $T_m$ . Por ejemplo, el  $T_m$  de PAH es de 12 ml/min en el recién nacido y alcanza los valores de la infancia a las 30-semanas de edad.

Razones que explican este transporte disminuido:

1. Bajo flujo sanguíneo en la región peritubular.
2. Inmadurez de los procesos que aportan energía (ej.: la glucosa se reabsorbe por un proceso de transporte activo que requiere energía).
3. Pequeña masa de células tubulares de trabajo.
4. Pequeño tamaño y desarrollo de los túbulos.

Data, Heiman y otros autores, sugieren que la reabsorción pasiva puede estar muy disminuida determinando un alto *clearance* renal de drogas que dependen de la infiltración glomerular para su eliminación.

Otras variables que pueden jugar un rol en la excreción de drogas son:

- a) Pérdida del ritmo nocturno de la función renal.
- b) Presencia fisiológica de proteínas en la orina (20 a 30% de los recién nacidos presentan proteinuria).
- c) Bajo pH urinario.
- d) Relativa incapacidad de concentrar la orina.

La baja velocidad de *clearance* y el alto valor de vida media de antibióticos aminoglicosídicos, tales como gentamicina y kanamicina, y de drogas como indometacina y digoxina, los cuales dependen de la filtración glomerular para su excreción, o de compuestos como penicilinas y sulfonamidas cuya excreción depende de la secreción tubular, son buenos ejemplos de cómo la función renal reducida modifica la cinética de muchas drogas e incrementa los riesgos tóxicos en recién nacidos.

Toda condición patológica capaz de modificar la hemodinamia renal puede llevar a pérdida de la maduración del riñón o al menos a una reducción de la función todavía poco desarrollada.

El riñón del recién nacido es muy sensible a la privación de  $O_2$ . Un episodio de hipoxia afecta más la función tubular, y si se mantiene, producirá aumento de la diuresis que puede involucrar también a la función glomerular por reducción de la perfusión y conducir a la oliguria.

Cuando se requiere un efecto diurético, éste puede estar limitado por la baja V.F.G. y la inmadurez tubular. Para drogas como furosemida, que se une a proteína y ejerce su acción intraluminalmente, la presencia de proteínas en el filtrado de orina puede disminuir marcadamente su efecto por reducción de la fracción libre de la droga.

Igual que en el caso de drogas aclaradas por metabolismo hepático, la administración pre y postnatal



puede influir en la velocidad de desarrollo de la función renal, por esto en algunos casos inesperadamente se encuentran altas velocidades de excreción de drogas. Ej.: a nivel renal el sistema de transporte de ácidos orgánicos incrementa su capacidad en respuesta a la carga.

En niños de 2-4 meses por tener una filtración glomerular y un mecanismo de secreción tubular más desarrollado que la reabsorción tubular, el *clearance* de varios compuestos puede ser marcadamente mayor que el observado en niños mayores.

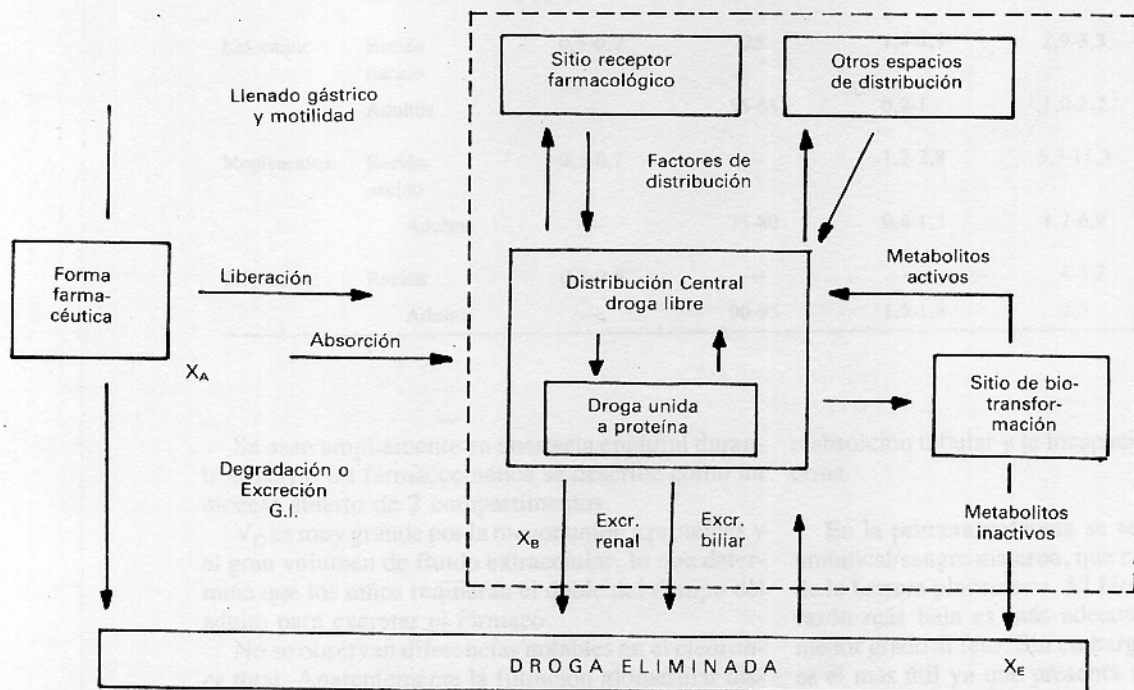


Diagrama N° 1

En este esquema farmacocinético se observan los distintos niveles en los cuales se presentan las diferencias fisiológicas que afectan la cinética de los fármacos.

Una concentración de droga en plasma debe asociarse a nivel de droga en el tejido receptor, pero la razón plasma/tejido en el niño puede ser mayor o menor que la del adulto, por lo tanto, la medición de una concentración plasmática del fármaco, sin conocer los factores fisiológicos antes mencionados, puede ser de poco valor, ya que no representa la concentración en el sitio receptor estimada de datos obtenidos en niños mayores o adultos.

DATOS FARMACOCINETICOS PARA ALGUNOS FARMACOS OBTENIDOS COMPARATIVAMENTE EN NIÑOS Y ADULTOS

| AMPICILINA        |          | $t_{1/2}$                              | $K_e$              |
|-------------------|----------|--|--------------------|
| Edad              | N° casos | hrs. $\pm$ SD                          | hrs. <sup>-1</sup> |
| 1-10 días         | 9        | 3,5 $\pm$ 1,1                          | 0,198              |
| 11-20 días        | 8        | 2 $\pm$ 0,6                            | 0,346              |
| 21-30 días        | 6        | 1,7 $\pm$ 0,8                          | 0,408              |
| 31-90 días        | 9        | 1,6 $\pm$ 0,3                          | 0,433              |
| Adulto normal     | 8        | 1,3 $\pm$ 0,1                          | 0,533              |
| Unión a proteínas |          | 19-24% en adulto.<br>7-12% en neonato. |                    |

Su eliminación se hace más rápida con la edad, pues se excreta por secreción tubular. Su vida media prolongada en la primera edad se explica por inmadurez del riñón.

ANESTESICOS LOCALES

|              |               | UV/MV   | % unión a proteínas | V <sub>D</sub><br>L/Kg | t 1/2ap.<br>hr. | Cl total<br>L/hr/Kg |
|--------------|---------------|---------|---------------------|------------------------|-----------------|---------------------|
| Bupivacaína: | Recién nacido | 0,1-0,4 | 50-70               | —                      | 6-22            | —                   |
|              | Adultos       | —       | 85-95               | 0,8-1,6                | 1,2-4,6         | 0,3-0,5             |
| Lidocaína:   | Recién nacido | 0,5-0,7 | 25                  | 1,4-4,9                | 2,9-3,3         | 0,3-1,14            |
|              | Adultos       | —       | 55-65               | 0,2-1                  | 1,0-2,2         | 0,3-1,09            |
| Mepivacaína: | Recién nacido | 0,5-0,7 | —                   | 1,2-2,8                | 5,3-11,3        | 0,10-0,18           |
|              | Adultos       | —       | 75-80               | 0,6-1,5                | 1,7-6,9         | 0,17-1,10           |
| Etidocaína:  | Recién        | 0,2-0,5 | —                   | —                      | 4-8,2           | —                   |
|              | Adultos       | —       | 90-95               | 1,5-1,8                | 2,3             | 0,75-1,15           |

Se usan ampliamente en anestesia epidural durante el parto. Su farmacocinética se describe como un modelo abierto de 2 compartimentos.

V<sub>D</sub> es muy grande por la menor unión a proteínas y el gran volumen de fluido extracelular, lo que determina que los niños requieran el doble del tiempo del adulto para excretar el fármaco.

No se observan diferencias notables en el *clearance* total. Aparentemente la filtración glomerular disminuida está compensada por la disminución de la

reabsorción tubular y la incapacidad de concentrar la orina.

En la primera columna se anotó la razón sangre umbilical/sangre materna, que refleja el paso a través de la barrera placentaria. El fármaco que presente la razón más baja es más adecuado, ya que pasa en menor grado al feto. Sin embargo, la bupivacaína no es el más útil ya que presenta una vida media muy prolongada.

Tabla 4  
TEOFILINA

|                          | T máx. | V <sub>D</sub><br>L/Kg | t 1/2<br>hora | Cl total<br>ml/hr/Kg |
|--------------------------|--------|------------------------|---------------|----------------------|
| Prematuros               | 30-60  | 0,18-1,13              | 12-64         | 9-50                 |
| Infantes<br>(2-18 meses) | 30-60  | 0,16-0,38              | 0,8-8,6       | 28-161               |
| Niños                    | 30-120 | 0,20-0,68              | 1,9-8,5       | 60-221               |
| Adultos                  | 60-120 | 0,44-0,50              | 2,9-8,3       | 35-131               |

Se usa en bradicardias y en asma en niños mayores.

Se distribuye en eritrocitos, saliva y leche y puede cruzar la placenta y encontrarse en alta concentración en el feto.

En la tabla sólo los prematuros presentan diferencias notables, su cinética alcanza los valores del adulto a los 4-5 meses de edad.

Tabla 5  
DIGOXINA

|   | Absorción<br>T máx (min) | V <sub>D</sub><br>L/Kg | t 1/2<br>hora | Cl total<br>ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | Cl renal<br>ml/min/1,73 m <sup>2</sup> |
|---|--------------------------|------------------------|---------------|--|--|
| Prematuros<br>y recién na-<br>cidos de bajo<br>peso | 60-80                    | 4,9-10                 | 36-180        | 6,5-180                                | —                                      |
| Recién nacidos                                      | 60-120                   | 6-10,2                 | 20-76         | 18-68                                  | 13-56                                  |
| Infantes  | 30-90                    | 10,22                  | 12-42         | 62-248                                 | 68-150                                 |
| Adultos   | 60-120                   | 5,1-7,3                | 15-70         | 82-223                                 | 130-150                                |

Se usa en falla cardíaca congestiva, ductus arterial, síndromes respiratorios, etc. Su cinética se describe con un modelo de 2 compartimentos:

V<sub>D</sub>: aumentado por baja unión a proteínas y alto fluido extracelular. t 1/2: mayor en niños menores. Cl renal: crece con la maduración renal y se observa marcado aumento entre el segundo y tercer mes de vida, lo que se explica por el imbalance glomerular/tubular de la función renal.

d) El *clearance* renal se modifica mucho de una semana a otra en los primeros días de vida y obliga a ajustar la dosis.

De los datos expuestos se observa que los riesgos son menores después de los 3 años de edad, aunque el nivel de  $\gamma$  globulina no es aún el del adulto, pero el resto de las funciones ya han madurado.

## CONCLUSIONES

Es necesario estudiar la farmacocinética de éstos y otros fármacos usados en Pediatría, ya que el ajuste de dosis en base al peso es sólo una primera aproximación.

Por este camino, integrando la farmacocinética con la fisiopatología, se podrá llegar a una terapia más efectiva, racional e individualizada.

Se pueden cometer errores en farmacocinética neonatal por:

- La dosis se fija en base a peso y estos pacientes varían de peso muy rápidamente. Cualquier cálculo debe hacerse con el peso del momento (éste varía en 1-2% diario).
- Pueden haber problemas de reflujo o vómitos con pérdida de medicamentos.
- El t 1/2 es largo para la mayoría de las drogas, y consecuentemente se requiere un largo período de dosificación para alcanzar el "steady state".

## BIBLIOGRAFIA

- P. MORSELLI, R.; FRANCO-MORSELLI y L. BOSSI: *Clinical Pharmacokinetics in Newborns and Infants*. Clinical Pharmacokinetics, 5: 485-527 (1980).
- FRISS-HANSEN, B.: *Body water compartments in children: changes during growth and related changes in body composition*. Pediatrics, 28: 169-181 (1961).
- W. JUSKO: *Pharmacokinetics Principles in Pediatrics Pharmacology*. Pediatric Clinics of North America, 19: 81-100 (1972).
- ARANDA, J. V.; MAC LEOD, S. M.; RENTON, K. W. and EADENR: *Hepatic microsomal drug oxidation and electron transport in newborn infants*. Journal of Pediatrics, 85: 534-542 (1974).
- ARANT, BS: *Development pattern of renal functional maturation compared in the human neonate*. Journal of Pediatrics, 92: 705-712 (1978).
- LONG, SS and SWENSON, RM: *Development of anaerobic fecal flora in healthy newborn infants*. Journal of Pediatrics, 91: 298-301 (1977).
- MORSELLI, PI: *Clinical Pharmacokinetics in neonates*. Clinical Pharmacokinetics, 1: 81-98 (1976 a).