

Farmacología del feto y el recién nacido

Hugo Juárez-Olguín^{1,2*}, Erick Buendía-Soto² e Ismael Lares-Asseff³

¹Laboratorio de Farmacología, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, México; ²Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México; ³Centro de Investigación para el Desarrollo Integral Regional, Durango, Dgo., México

Resumen

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.

PALABRAS CLAVE: Embarazo. Desarrollo fetal. Placenta. Transferencia de fármacos. Recién nacido.

Abstract

During intrauterine life, the fetus can be exposed to a series of substances ingested by the mother, some of which are necessary for her health but detrimental to fetus. The noxious effects of such exposure could present immediately after exposure in the fetus or be manifested at the time of delivery and sometimes weeks after birth. The passage of drugs or nutrients across the placenta depends on some physicochemicals that have the ability to cross the placenta barrier, and thus get in contact with the fetus and produce harmful effects. Considering the physicochemical properties of the substances, the possibility of such compounds to cross the placenta barrier and thence to the fetus can be predicted. Equally, it is important to consider the characteristics of the newborn as an immature being, different from adults, when carrying out pharmacokinetic and pharmacodynamic processes. Based on the latter, it is important to know the behavior or characteristics of the fetus and the newborn in the face of drug management and above all consider the advantages and disadvantages of the use of such drugs for the care of a being yet in development, as is described in this work. (Gac Med Mex. 2015;151:387-95)

Corresponding author: Hugo Juárez-Olguín, juarezol@yahoo.com

KEY WORDS: Pregnancy. Fetal development. Placenta. Drug transference. Newborn.

Correspondencia:

*Hugo Juárez-Olguín
Laboratorio de Farmacología
Instituto Nacional de Pediatría
Avenida Imán, 1, 3.º piso
Col Cuicuilco, C.P. 04530, Mexico, D.F., Mexico
E-mail: juarezol@yahoo.com

Fecha de recepción en versión modificada: 09-05-2014

Fecha de aceptación: 15-05-2014

Farmacología durante el periodo gestacional

Durante la vida intrauterina, el feto puede estar expuesto a una serie de fármacos y sustancias tóxicas cuyos efectos pueden ser inmediatos y provocar la muerte fetal o producir un daño que puede manifestarse en el nacimiento o incluso semanas, meses o años después¹⁻². Ha sido difícil establecer una relación entre la exposición intrauterina a fármacos y los daños patológicos que se producen en el feto, a menos que dicho daño sea confirmado después de algún tiempo^{3,4}.

La placenta forma una interfase maternofetal desde que se implanta el blastocito en el útero hasta que se produce el parto⁵. 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^{6,7}.

Varios estudios indican que el número de capas que separan la circulación materna de la fetal condiciona la velocidad de transporte de sustancias a través de la placenta. El grosor de las membranas de la placenta humana varía desde 25 mm al inicio de la gestación hasta aproximadamente 2 mm al término de la misma, lo cual hace suponer que existen cambios en la transferencia de compuestos durante todo el embarazo⁸. Algunos ejemplos se muestran en la tabla 1.

Factores que regulan el intercambio de sustancias madre-feto

Mecanismos de transporte placentario

Para poder atravesar la placenta, las sustancias siguen ciertos mecanismos básicos de transporte a

Tabla 1. Efectos patológicos de los fármacos sobre el feto y el recién nacido

- Emaciación fetal
- Teratogénesis
- Carcinogénesis
- Alteración del aparato reproductor
- Crecimiento prenatal anormal
- Crecimiento posnatal anormal
- Inadecuados al proceso de parto
- Desórdenes hematológicos
- Cambios metabólicos
- Retardo mental
- Secuelas neurológicas

través de las membranas biológicas, sobre todo procesos de difusión simple. La mayoría de fármacos cruzan la placenta a través de este mecanismo. La velocidad de difusión depende de un gradiente de concentración entre la circulación materna y la fetal, así como de las propiedades fisicoquímicas de las sustancias, tales como su solubilidad en lípidos, su grado de ionización y su peso molecular^{9,10}.

Los compuestos con un alto grado de liposolubilidad se transfieren óptimamente, debido a las características estructurales y fisicoquímicas de las membranas; además, la transferencia se favorece cuando se trata de un compuesto no ionizado o de bajo peso molecular¹¹. Aunque ha sido demostrada la capacidad de algunos compuestos endógenos, como la glucosa –y posiblemente el hierro–, de difundir a través de la placenta, no es adecuado inferir que el transporte de fármacos ocurre de la misma forma. Un número importante de nutrientes endógenos, que incluyen aminoácidos, creatinina, sodio, calcio y fosfatos, atraviesan la placenta contra un gradiente de concentración, probablemente por mecanismos activos de transporte. Muy pocos fármacos u otros agentes genobióticos cruzan la placenta de esta forma¹².

Factores que regulan el transporte placentario de fármacos

Solubilidad en lípidos

Como se ha mencionado, los fármacos con alta solubilidad en lípidos cruzan rápidamente la placenta; su paso solamente está limitado por el flujo sanguíneo materno dentro de las lagunas de la placenta. Los fármacos como los barbitúricos, los tranquilizantes menores, los analgésicos narcóticos y los anestésicos locales se transfieren por este mecanismo, por lo que

se denominan flujodependientes¹³. 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 (en vena umbilical) se alcanza muy rápidamente¹⁴.

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. Esto puede ocurrir, por ejemplo, debido a las contracciones uterinas normales durante la labor de parto por la administración de fármacos oxitócicos¹⁵.

Los fármacos altamente ionizables o insolubles en lípidos pueden transferirse de manera limitada debido a la baja permeabilidad de esta barrera biológica. La velocidad a la cual estas sustancias atraviesan la placenta generalmente no está influida por el flujo, como ocurre en los fármacos liposolubles.

Unión a proteínas

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. Además, hay diferencia entre la unión de fármacos a proteínas del plasma materno y del fetal¹⁶. Por ejemplo, algunos fármacos, como los antibióticos, los anestésicos locales, la fenitoína y el fenobarbital, presentan un alto grado de unión a las proteínas maternas, si se compara con la unión a las proteínas fetales; con los salicilatos ocurre lo contrario.

Transporte de algunas sustancias clave

Glucosa

La glucosa es el metabolito principal que requiere el feto en desarrollo; por eso algunas de las primeras

investigaciones sobre la transferencia placentaria *in vivo* se efectuaron para demostrar la de este azúcar. Se sabe que su transporte se realiza por difusión facilitada, mediada por portadores específicos, que favorecen el aporte de glucosa hacia el feto¹⁷.

Vitaminas

Se han descrito diversos sistemas de transporte de vitaminas hidrosolubles, como la colina, el ácido ascórbico y la riboflavina, a través de la membrana microvellositaria. Los estudios en placenta humana muestran que el transporte de colina se produce hacia ambos lados (materno y fetal) del sinciotrofoblasto¹⁸.

Micronutrientes y hierro

Las necesidades fetales de hierro, que son de unos 300 mg totales durante el embarazo, se cubren mediante el transporte transplacentario procedente de la transferrina materna. Durante el embarazo, además de incluir en la alimentación alimentos ricos en hierro, es necesario tomar un suplemento indicado por el médico. La mayoría del hierro que se necesita durante el embarazo es utilizado para aumentar la masa de hemoglobina en la madre. Este aumento ocurre en embarazadas sanas, que tienen suficientes reservas de hierro o que están adecuadamente suplementadas por el mineral¹⁹.

Insulina

Se ha demostrado que la insulina no cruza la placenta en cantidades significativas en el ser humano. Recientemente se han utilizado anticuerpos monoclonales para confirmar que las membranas placentarias humanas contienen distintos tipos de receptores para la insulina y el factor de crecimiento insulínico (*insulin-like growth factor* [IGF]) como un regulador importante del crecimiento fetal. Y se ha sugerido que los ligandos de los factores IGF-1 e IGF-2 pueden mediar en parte este efecto, promoviendo el correcto desarrollo y funciones de la placenta. Por ejemplo, los niveles plasmáticos de IGF-1 están significativamente disminuidos en el día 21 en ratas gestantes con dietas bajas en proteínas. Se puede especular que los niveles reducidos de hormonas maternas, como la insulina, la leptina y el IGF-1, son una señal que relaciona la malnutrición proteica materna con los transportadores principales de aminoácidos en la placenta.

Tabla 2. Comparación del nivel de algunos compuestos entre los lados materno y fetal en el equilibrio

	Igual	Menor en el feto	Mayor en el feto
Aminoácidos		+	
Urea	+		
Ácido úrico	+		
Creatinina	+		
Fósforo inorgánico			+
Ácidos grasos libres		+	
Colesterol		+	
Glucosa		+	
Ácido láctico			+
Calcio			+
Magnesio	+		
Cloro	+		
Sodio	+		
Potasio	+		
Hierro			+
Vitaminas			
Liposolubles	+		
Hidrosolubles			+
Gonadotropina coriónica		+	
Lactágena placentaria		+	
Hormona del crecimiento			+

Las tendencias de transferencia de compuestos obedecen a las necesidades biológicas de cada compartimiento; algunos valores relativos a cada lado se muestran en la tabla 2²⁰.

Metabolismo placentario de los fármacos

Aunque la placenta es capaz de metabolizar fármacos, su contribución para transformar agentes xenobióticos aún no ha sido bien definida. Debido a su capacidad de reacción, la placenta humana es un órgano mucho menos activo en el proceso de biotransformación que el hígado –tanto materno como fetal– durante el último trimestre de la gestación. Sin embargo, su contribución a la síntesis y degradación de

Tabla 3. Porcentaje de peso total en función de la edad*

Órgano/tejido	Feto	Recién nacido a término	Adulto
Músculo esquelético	25	25	40
Piel	13	4	6
Esqueleto	22	18	14
Corazón	0.6	0.5	0.4
Hígado	4	5	2
Riñones	0.7	1	0.5
Cerebro	13	12	2

*Peso relativo de órganos y tejidos en función de la edad, expresado en porcentaje (%) de peso corporal total.

sustancias endógenas, como las hormonas esteroideas, es muy importante, sobre todo en aquellas en las que participan las enzimas 1A1 y 2E1^{21,22}.

Farmacología del recién nacido

Una vez que el niño nace, es altamente vulnerable, ya que se encuentra expuesto a la posibilidad de sufrir complicaciones derivadas del parto o por el contacto con su nuevo medio ambiente y con microorganismos capaces de infectar y afectar su crecimiento y desarrollo, por lo que en ocasiones es necesario recurrir a la administración de fármacos. Dichos medicamentos pueden presentar una farmacocinética distinta a la de los adultos, debido a la inmadurez de los órganos del recién nacido, en comparación con los de un niño de mayor edad.

Los procesos farmacológicos como la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos administrados al recién nacido generalmente se encuentran disminuidos^{23,24}, por lo que se deben considerar en el momento de hacer una prescripción, como se describe a continuación.

Distribución de los fármacos

La composición del cuerpo del recién nacido evoluciona rápidamente. En la tabla 3 se muestra la evolución del peso relativo de los diferentes órganos y tejidos en función de la edad. Los neonatos tienen un porcentaje de agua marcadamente más elevado que los humanos de otras edades (70% del peso corporal²⁵; en los neonatos prematuros pequeños este

valor es del 85%). Con respecto al agua extracelular, el 40% del peso corporal del neonato es de ese líquido. Lo trascendente es que muchos fármacos se difunden a través de los espacios extracelulares en agua como vehículo para llegar hasta los sitios receptores; por lo tanto, al cambiar la composición del cuerpo a lo largo del desarrollo, también cambian los volúmenes de distribución de los fármacos. Esto es muy importante, sobre todo en el caso de los medicamentos hidrosolubles, como los aminoglucósidos.

En cuanto a la composición de la grasa corporal, es de aproximadamente el 0.5% en el neonato y se incrementa desde el nacimiento hasta el 15-20% a los seis meses de edad, antes de empezar su disminución gradual hacia la adolescencia. La composición de la grasa corporal también es importante para la distribución de los fármacos, por lo que es necesario considerar los órganos que generalmente acumulan altas concentraciones de fármacos liposolubles, ya que los órganos del recién nacido pueden acumular concentraciones más pequeñas de medicamentos como barbitúricos y cumarínicos, que pueden retrasar su eliminación, a diferencia de lo que ocurre en las personas adultas, en quienes dicho secuestro obliga a una vigilancia farmacológica cuando se usan estos fármacos^{26,27}.

Absorción

La absorción de los fármacos en los niños suele ser similar a la de los adultos, pero hay factores que pueden alterarla.

Flujo sanguíneo

Se sabe que la absorción en neonatos y adultos, después de una inyección intramuscular o subcutánea, depende principalmente de la velocidad del flujo sanguíneo a los músculos o al área subcutánea inyectada. En caso de que exista poca masa muscular y se aplique una inyección, la absorción puede ser irregular y difícil de predecir, ya que el fármaco permanecerá en el músculo y se absorberá más lentamente de lo esperado. En los neonatos este aspecto puede verse comprometido seriamente, debido a una pobre perfusión periférica por un menor rendimiento cardíaco, como ocurre en los casos de choque cardiovascular, vasoconstricción por fármacos simpaticomiméticos e insuficiencia cardíaca, o por alguna enfermedad respiratoria grave, como llega a ocurrir en el adulto. Si el riesgo disminuye de forma súbita, puede haber un

aumento inmediato e impredecible de la cantidad de fármaco que entra en la circulación, lo cual puede ocasionar la aparición de concentraciones tóxicas. Entre los fármacos especialmente peligrosos para originar tal situación se encuentran los glucósidos cardíacos²⁸, los antibióticos^{29,30}, los aminoglucósidos y los anticonvulsivantes³¹⁻³³. Al aumentar el volumen de distribución se puede alterar la farmacocinética y la penetración a los tejidos, así como la depuración de medicamentos como la indometacina o la vancomicina. Ante estas situaciones, lo recomendable es realizar un monitoreo de fármacos y hacer los ajustes de dosis necesarios para evitar posibles efectos de toxicidad o fallas terapéuticas.

Función gastrointestinal

En los neonatos la vía gastrointestinal presenta diferencias bioquímicas y fisiológicas importantes con respecto a las personas mayores, sobre todo de la acidez gástrica, en cuanto a su producción y secreción, lo cual se encuentra en relación directa con el peso y la edad gestacional. Al nacer, el pH generalmente se encuentra entre 6 y 8; mientras que la acidez gástrica se incrementa en los primeros 10 días de nacido; en los lactantes prematuros, la secreción de ácido gástrico se presenta con mayor lentitud que en los lactantes nacidos a término, lo cual implica la presencia de mayor cantidad de compuestos ionizables, que tienen mayor dificultad para ser absorbidos.

Durante el periodo neonatal, el tiempo de vaciamiento gástrico se prolonga de 6 a 8 h en el primer día de vida y la frecuencia se ve afectada directamente por la presencia de alimento, así como por su cantidad o consistencia; por ejemplo, el de consistencia líquida y azucarada retrasará el vaciamiento gástrico. Por lo tanto, la absorción de aquellos fármacos que se administran por vía oral puede ser más rápida en los neonatos, con tiempos máximos de absorción de escasos minutos, cuando existe un retraso en el vaciamiento gástrico, ocasionado, por ejemplo, por algún alimento ácido.

Composición de la flora bacteriana del tracto gastrointestinal

Es otro factor que modifica la absorción de los medicamentos, pues influye sobre la motilidad intestinal, así como sobre el metabolismo de las sales biliares de los nutrientes y de los fármacos. La flora bacteriana depende de la edad del paciente (posnatal), del

Tabla 4. Absorción oral (biodisponibilidad) de diversos fármacos en el neonato en comparación con niños mayores y adultos

Fármaco	Absorción oral en el neonato
Penicilina G	Mayor
Ampicilina	Mayor
Fenilbutazona	Mayor
Fenitoína	Menor
Fenobarbital	Menor
Acetaminofén	Menor
Ácido nalidixico	Menor
Rifampicina	Menor
Diacepam	Igual
Digoxina	Igual
Sulfonomas	Igual

tipo de nacimiento, del tipo de alimentación y de la farmacoterapia empleada. La capacidad metabólica y la función de la microflora bacteriana están disminuidas en el recién nacido, porque no ha logrado un grado óptimo de maduración, que no se alcanza hasta los cuatro años de edad.

Los fármacos que se absorben en el intestino delgado pueden retardar su absorción y efecto terapéutico debido a que la peristalsis en el neonato es irregular y generalmente lenta, por lo que la cantidad de fármaco que se absorbe en el intestino delgado puede ser impredecible: si el peristaltismo es lento, se puede absorber una mayor cantidad de fármaco, lo que puede causar toxicidad en el paciente; por el contrario, un aumento de la peristalsis, como ocurre en los padecimientos diarreicos, puede causar una menor absorción por una disminución de la superficie intestinal.

Vómitos

Son otro factor que influye en la absorción de medicamentos por vía oral en el recién nacido; se presentan en esta edad y pueden impedir de manera inadvertida la absorción de medicamentos. En la tabla 4 se muestran algunos ejemplos de medicamentos en los que se altera la absorción oral en el neonato en comparación con el niño mayor²⁵.

Vía de administración

Por sus características fisiológicas, en los recién nacidos se emplean diferentes vías de administración de los medicamentos. Por ejemplo, la vía más adecuada para cloranfenicol en este grupo de edad es la intramuscular, debido a que con la oral no se alcanzan concentraciones terapéuticas adecuadas a nivel sérico. Por otro lado, en pediatría se maneja frecuentemente la vía tópica. La piel es una puerta de entrada para diversos microorganismos, que provocan infecciones locales o sistémicas. En los neonatos, particularmente en los prematuros, la piel se puede dañar y lesionar fácilmente por la gran cantidad de agua que contiene. Estos pacientes están más expuestos a sufrir infecciones por bacterias y hongos, lo cual incrementa el riesgo de desencadenar efectos tóxicos por la aplicación de sustancias tóxicas por sí mismas. Por su parte, la relación total del área de superficie de piel del recién nacido en relación con el peso corporal es aproximadamente tres veces mayor que el adulto. En consecuencia, la biodisponibilidad de la dosis tópica de medicamentos es aproximadamente tres veces más grande en el recién nacido que en el adulto. Hay ejemplos muy claros de diversos tóxicos a los que el recién nacido está expuesto por la vía tópica, como los detergentes para la ropa con pentaclorofenol y la hidrocortisona en los casos de dermatitis de pañal, independientemente de su uso por separado.

Otra vía por la cual el recién nacido puede recibir algún medicamento es la leche materna. Si durante la lactancia la madre esta ingiriendo algún medicamento que se excreta por la leche, el niño lo absorberá^{34,35}. El recién nacido puede estar expuesto a sufrir los efectos adversos de los medicamentos con excreción a través de la leche materna (> 10%), por lo que es importante el monitoreo en el neonato cuando se encuentre lactando. Por ejemplo, doxefin se excreta con la leche materna y, aun si la madre ingiere dosis pequeñas del medicamento, éste pasa y causa numerosos efectos adversos en el recién nacido, como vómito, hundimiento del estómago e hipotonía muscular, lo que amerita hospitalización^{36,37}.

Unión a las proteínas plasmáticas

La albúmina es la proteína con mayores propiedades de fijación y transporte de medicamentos; en los neonatos, la unión a las proteínas es mucho menor que en las personas mayores. Algunos estudios sobre la variabilidad de la albúmina plasmática y de la

Tabla 5. Unión a proteínas plasmáticas de fármacos seleccionados en recién nacidos y adultos

Fármaco	Unión a proteínas plasmáticas	
	Neonatos*	Adultos*
Paracetamol	36.8	47.5
Cloranfenicol	31.0	42.0
Morfina	46.0	66.0
Fenobarbital	32.4	50.7
Fenitoína	74.4	85.8
Prometacina	69.8	82.7

*Valores promedio de unión (%).

glucoproteína α -1 ácida en neonatos sanos y neonatos con falla renal y disfunción hepática muestran que, conforme la disfunción del hígado progresa, la concentración de la albúmina disminuye, habiendo una mayor cantidad de fármaco libre, mientras que la de las glucoproteínas no cambia. Sin embargo, no hay correlación entre los niveles de albúmina y glucoproteínas y las concentraciones de bilirrubinas en pacientes con enfermedad hepática, lo cual, además de ser un indicador de la función hepática para el metabolismo de los fármacos, lo es también para conocer alguna posible interacción a nivel de la unión a proteínas, por el desplazamiento entre dos o más compuestos con alta afinidad por éstas. El clínico debe revisar esta afinidad por las proteínas antes de prescribir y evitar en lo posible combinar el uso concomitante de dichos compuestos a edades más tempranas.

En la tabla 5 se muestra el grado de unión de algunos medicamentos a las proteínas plasmáticas, el cual depende de variables relacionadas con la edad, como la cantidad absoluta de proteínas disponibles y sus sitios de unión, la constante de afinidad del fármaco a las proteínas, la condición fisiopatológica y la presencia de sustancias endógenas que compiten por las proteínas²⁵.

La unión a las proteínas se refleja en el volumen de distribución y la depuración corporal del fármaco. Algunos fármacos compiten con la bilirrubina unida a la albúmina. Si la bilirrubina sérica aumenta por razones fisiológicas o por incompatibilidad del grupo sanguíneo, puede desplazar al fármaco de la albúmina y aumentar su concentración libre, causando toxicidad; un ejemplo de este fenómeno es lo que ocurre con la administración de fenitoína usada como anticonvulsivante^{38,39}.

Los fármacos de naturaleza ácida como los salicilatos y las sulfonamidas se eliminan de forma lenta del neonato, debido a que desplazan a la bilirrubina de su punto de fijación a la albúmina sérica^{40,41}. Esto provoca un aumento de la bilirrubina libre y determina que una mayor concentración de ésta atraviese la barrera hematoencefálica, lo cual puede producir una lesión cerebral.

Las interacciones por desplazamiento de los puntos de fijación con las proteínas plasmáticas ocasionan cuadros dramáticos en el recién nacido. Por ejemplo, si la unión de un fármaco a las proteínas plasmáticas disminuye del 99 al 98%, el resultado será una duplicación de la concentración del fármaco del 1 al 2%, lo cual puede causar un efecto tóxico.

Metabolismo

El metabolismo de los fármacos se lleva a cabo mayormente en el hígado. En el neonato, la concentración de las enzimas oxidasas dependientes del citocromo P450 de función mixta y de las enzimas de la conjugación es el 50-70% de la del adulto. La formación de ácido glucorónido no alcanza los valores del adulto hasta el tercer o cuarto año de vida. Por ello, los neonatos tienen poca capacidad para metabolizar los fármacos, muchos de los cuales tienen depuraciones lentas y vidas medias prolongadas.

Los estudios de farmacocinética de lidocaina muestran que los menores de un mes y bajo peso al nacer tienen valores de distribución elevados y vida media prolongada, por lo que se deben reducir los esquemas de tratamiento en este grupo de pacientes⁴².

Eliminación

La excreción o eliminación de los fármacos es un factor muy importante. El índice de filtración glomerular es mucho menor en recién nacidos antes de las 34 semanas de gestación que en aquellos nacidos a término, y en éstos también es más bajo que en los lactantes mayores, niños o adultos (Tabla 6). El índice se calcula con base en el área de superficie corporal: en neonatos de término representa sólo el 30 o 40% del valor del adulto. La función mejora en la primera semana de vida, durante la cual el índice de filtración glomerular y el flujo plasmático renal se incrementan en un 50%; a la tercera semana de vida aumenta a un 50-60% del valor del adulto; y de los 6 a los 12 meses se alcanzan los valores correspondientes al adulto. Por ello, los fármacos que dependen de la función

Tabla 6. Factores que afectan la excreción renal de los fármacos durante el crecimiento

Variables fisiológicas	Efecto en		
	Recién nacidos	Infancia	Niñez
Flujo renal	Aumentado o disminuido	Aumentado	Presente
Ritmo circadiano urinario	Ausente	Presente	Normal
Filtración glomerular	Disminuido	Disminuido o normal	Normal
Secreción tubular	Disminuido	Normal	Normal
Reabsorción tubular	Disminuido	Aumentado, disminuido o normal	Normal
pH urinario	Ácido	Variable	Variable

renal para su eliminación son depurados en el organismo de forma muy lenta en las primeras semanas de vida.

Dentro del grupo de medicamentos cuya depuración se ve alterada están las penicilinas, las cuales se depuran en los recién nacidos prematuros un 34% con respecto al índice para adultos por peso corporal. Por esta razón, en dicho grupo de niños es necesario reducir la dosis de este grupo de medicamentos en esa proporción.

También se ha observado una disminución de la velocidad de eliminación renal de los aminoglucósidos (amikacina, gentamicina, neomicina y estreptomina) en los neonatos, debido a la inmadurez del órgano encargado de esa función. Los estudios de farmacocinética del antiviral zidovudina en el recién nacido con SIDA muestran que la eliminación es lenta al nacer y va aumentando durante la primera semana de vida, alcanzando la meseta entre la cuarta y la octava semanas de edad; su biodisponibilidad aumenta en niños menores de 14 días de edad por una disminución del metabolismo de primer paso, es decir, el metabolismo previo que sufre un fármaco antes de alcanzar la circulación sistémica, debido a una disminución de la depuración, entendiéndose ésta como la capacidad del organismo de limpiar la sangre de fármaco; de ahí el acuerdo de algunos autores de llamarle *clearance*.

Conclusiones

Debido a la cambiante evolución corporal y fisiológica de los recién nacidos, es necesario considerarlos una población particular y de alto riesgo para la administración de medicamentos.

Existe un sinnúmero de fármacos que son útiles para el adulto o el niño mayor, pero que no se han evaluado

en estudios farmacológicos en recién nacidos que de forma racional tomen en cuenta los múltiples cambios que continuamente se sufre en esa etapa de la vida. Es necesario señalar que muchos medicamentos son aprobados y lanzados al mercado sin que se hayan realizado los estudios necesarios en niños, y muchas veces pueden poner en peligro la vida del recién nacido.

Bibliografía

- Šlamberová R. Drugs in pregnancy: the effects on mother and her progeny. *Physiol Res*. 2012;61 Suppl 1:S123-35.
- D'Alessio JG, Ramanathan J. Effects of maternal anesthesia in the neonate. *Semin Perinatol*. 1998;22(5):350-62.
- Hodge LS, Tracy TS. Alterations in drug disposition during pregnancy: implications for drug therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2007;3(4):557-71.
- Gokhale SG, Panchakshari MB. Maternal medication causing drug dys-tonia in a newborn: placental transfer of drugs. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;16(4):215-7.
- Shiverick KT, Slikker W Jr, Rogerson SJ, Miller RK. Drugs and the placenta--a workshop report. *Placenta*. 2003;24 Suppl A:S55-9.
- Jauniaux E, Gulbis B. In vivo investigation of placental transfer early in human pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;92(1):45-9.
- Sastry BV. Techniques to study human placental transport. *Adv Drug Deliv Rev*. 1999;38(1):17-39.
- van der Aa EM, Peereboom-Stegeman JH, Noordhoek J, Gribnau FW, Russel FG. Mechanisms of drug transfer across the human placenta. *Pharm World Sci*. 1998;20(4):139-48.
- Stepensky D. Prediction of drug disposition on the basis of its chemical structure. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(6):415-31.
- Włoch S, Pałasz A, Kamiński M. Active and passive transport of drugs in the human placenta. *Ginekol Pol*. 2009;80(10):772-7.
- Vähäkangas K, Myllynen P. Drug transporters in the human blood-placental barrier. *Br J Pharmacol*. 2009;158(3):665-78.
- Gedeon C, Koren G. Designing pregnancy centered medications: drugs which do not cross the human placenta. *Placenta*. 2006;27(8):861-8.
- Eshkoli T, Sheiner E, Ben-Zvi Z, Holcberg G. Drug transport across the placenta. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12(5):707-4.
- Giaginis C, Theocharis S, Tsantili-Kakoulidou A. Current toxicological aspects on drug and chemical transport and metabolism across the human placental barrier. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012;8(10):1263-75.
- Ganapathy V, Prasad PD, Ganapathy ME, Leibach FH. Placental transporters relevant to drug distribution across the maternal-fetal interface. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;294(2):413-20.
- Nanovskaya TN, Patrikeeva S, Hemauer S, et al. Effect of albumin on transplacental transfer and distribution of rosiglitazone and glyburide. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21(3):197-207.

17. Pollex EK, Hutson JR. Genetic polymorphisms in placental transporters: implications for fetal drug exposure to oral antidiabetic agents. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7(3):325-39.
18. Israels LG, Israels ED. Observations on vitamin K deficiency in the fetus and newborn: has nature made a mistake? *Semin Thromb Hemost.* 1995;21(4):357-63.
19. Klaassen CD, Aleksunes LM. Xenobiotic, bile acid, and cholesterol transporters: function and regulation. *Pharmacol Rev.* 2010;62(1):1-96.
20. Juárez-Olguín H, Lares-Asseff I. Antecedentes farmacológicos gestacionales implicados con la etapa neonatal. Factores que regulan el intercambio de sustancias madre-feto. *Acta Pediátrica de México.* 1999;20:250-6.
21. Smelt VA, Mardon HJ, Redman CW, Sim E. Acetylation of arylamines by the placenta. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1997;22(4):403-8.
22. Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(8):487-514.
23. Juárez Olguín H, Sandoval Ramires E, Guille Perez A. Comportamiento del proceso LADME de los medicamentos en los niños. *Acta Pediátrica de México.* 2009;30:23-30.
24. Della-Giustina K, Chow G. Medications in pregnancy and lactation. *Emerg Med Clin North Am.* 2003;21(3):585-613.
25. Perez-Guille G, Guille-Perez A, Camacho-Vieyra A, Juárez-Olguín H, Lares Asef I. Las directrices que rigen la terapéutica farmacológica en el recién nacido. *Perinatología y Reproducción Humana.* 2000;14:22-31.
26. Sørensen HT, Johnsen SP, Larsen H, Pedersen L, Nielsen GL, Møller M. Birth outcomes in pregnant women treated with low-molecular-weight heparin. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(8):655-9.
27. Yurdakök M. Fetal and neonatal effects of anticoagulants used in pregnancy: a review. *Turk J Pediatr.* 2012;54(3):207-15.
28. Qasqas SA, McPherson C, Frishman WH, Elkayam U. Cardiovascular pharmacotherapeutic considerations during pregnancy and lactation. *Cardiol Rev.* 2004;12(4):201-21.
29. Einarson A, Shuhaiber S, Koren G. Effects of antibacterials on the unborn child: what is known and how should this influence prescribing. *Paediatr Drugs.* 2001;3(11):803-16.
30. Reali A, Ximenes A, Cuzzolin L, Fanos V. Antibiotic therapy in pregnancy and lactation. *J Chemother.* 2005;17(2):123-30.
31. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child.* 2011;96(7):643-7.
32. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch Neurol.* 2011;68(10):1275-81.
33. Juárez Olguín H, Lugo Goytia G, Flores Murrieta F, Ruiz García M, Lares Asseff I. Effect of treatment and additional disease on pharmacokinetics of valproic acid in children with epilepsy. *Rev Inv Clin.* 2010;62(6):516-23.
34. Chen L, Liu F, Yoshida S, Kaneko S. Is breast-feeding of infants advisable for epileptic mothers taking antiepileptic drugs? *Psychiatry Clin Neurosci.* 2010;64(5):460-8.
35. Menon SJ. Psychotropic medication during pregnancy and lactation. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;277(1):1-13.
36. Reali A, Ximenes A, Cuzzolin L, Fanos V. Antibiotic therapy in pregnancy and lactation. *J Chemother.* 2005;17(2):123-30.
37. Gentile S. The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf.* 2005;28(2):137-52.
38. Painter MJ, Minnigh MB, Gaus L, Scher M, Brozanski B, Alvin J. Neonatal phenobarbital and phenytoin binding profiles. *J Clin Pharmacol.* 1994;34(4):312-7.
39. Nau H, Kuhn W, Egger HJ, Rating D, Helge H. Anticonvulsants during pregnancy and lactation. Transplacental, maternal and neonatal pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1982;7(6):508-43.
40. Antonucci R, Zaffanello M, Puxeddu E, Porcella A, Cuzzolin L, Pilloni MD. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. *Curr Drug Metab.* 2012;13(4):474-90.
41. Burdan F, Szumilo J, Klepacz R. Maternal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as an important factor affecting prenatal development. *Reprod Toxicol.* 2009;28(2):239-44.
42. Cavalli Rde C, Lanchote VL, Duarte G, Dantas EC, de Prado MF, de Duarte LB. Pharmacokinetics and transplacental transfer of lidocaine and its metabolite for perineal analgesic assistance to pregnant women. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60(8):569-74.