

Las directrices que rigen la terapéutica farmacológica en el recién nacido

MARÍA GABRIELA PÉREZ GUILLÉ,^a ADRIÁN GUILLÉ PÉREZ,^a CYNTHIA LARIOS MEJÍA,^a
GUADALUPE A. CAMACHO VIEYRA,^a HUGO JUÁREZ OLGUÍN,^{a,b} ISMAEL LARES ASSEFF^{a,b}

RESUMEN

El proceso de la vida se divide en distintas etapas vitales, una de las que más cambios sufre es la etapa de recién nacido (RN). Los cambios de origen corporal y fisiológico que se presentan en los primeros días de vida, alteran la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos. Además, debido a lo impredecible del desarrollo de los órganos que regulan la disposición de los medicamentos en el RN, es necesario conocer la farmacocinética de ciertos medicamentos, mientras el RN alcanza su madurez orgánica, para así ajustar la dosis de los medicamentos, sobre la base de parámetros farmacocinéticos individuales. En el presente trabajo se revisan las bases clínicas y farmacocinéticas, así como los instrumentos de control útiles para el establecimiento de una terapéutica farmacológica racional y segura en el RN.

PALABRAS GUÍA: Recién nacido, farmacocinética, farmacodinamia, monitoreo de fármacos, dosificación.

INTRODUCCIÓN

El proceso evolutivo de un individuo se divide en diferentes etapas vitales, cada una de las cuales es precedida de una crisis, es decir una modificación en el equilibrio orgánico en donde se requiere de una adecuada readaptación frente a cambios internos y externos. Una de las etapas en donde ocurren más cambios es la etapa de recién nacido (RN), la cual comprende del nacimiento a los 28 días de edad, y en donde también ocurre una crisis biológico-adaptativa de desarrollo.¹ Todos los cambios que ocurren en este lapso, son de orden biológico y tienen como fin sobrevivir y sobrepasar la crisis del nacimiento. La adaptación más urgente que realiza el niño al nacer, es la que ocurre en

la función respiratoria: el corazón sufre una readaptación del flujo sanguíneo, estableciendo un circuito de izquierda a derecha, después de la aereación de los pulmones. Por su parte, el aparato digestivo pasa a ser funcionalmente activo en las primeras horas de vida, con casi todas las enzimas digestivas presentes y un pH del estómago casi neutro; para el segundo día de edad, el pH se vuelve fuertemente ácido; disminuye su acidez durante la primera y segunda semana de vida, en donde aparecen facilidades para la digestión de proteínas y carbohidratos, pero dificultades para procesar las grasas, debido a las deficiencias en la lipasa pancreática. El hígado durante la primera semana de vida tiene poca acción desintoxicante, ya que completa su maduración entre la primera y segunda semana. El pH de la sangre es bajo al nacimiento y aumenta durante las primeras 24 horas. El RN tiene más agua en esta edad, que en cualquier otra etapa de la vida, la madurez renal se logra entre la segunda y tercera semana. El sistema nervioso actúa por reflejos primarios preestablecidos para posteriormente alcanzar su maduración.^{1,2}

Una vez que el niño nace es altamente vulnerable, ya que se encuentra expuesto a la posibilidad de sufrir

^a Unidad Universitaria de Farmacología Clínica, Instituto Nacional de Pediatría.

^b Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

Responsable: Dra. Ma. Gabriela Pérez Guillé
Torre de Investigación "Dr. Joaquín Cravioto"
Instituto Nacional de Pediatría
Av. Imán No. 1, Col. Insurgentes Cuicuilco,
México, D.F. CP 04530
Teléfono: 56-06-50-26, ext. 459
Fax: 56-06-94-55

Recibido: 28 de mayo de 1999
Aceptado: 10 de enero del 2000

complicaciones derivadas del parto, así como por el contacto con su nuevo medio ambiente y con microorganismos capaces de ocasionarle la aparición de procesos infecciosos, que pueden afectar su crecimiento y desarrollo.^{1,2} Por lo que existen situaciones en las que será necesario recurrir a la administración de medicamentos, los cuales pueden ver alterada su farmacocinética y condicionar una mayor variabilidad interindividual si se administran durante la etapa de RN.^{3,4}

Por lo anterior, es importante conocer los factores que influyen en el manejo de los fármacos, sobre todo en un grupo de edad susceptible de correr riesgos de intoxicación o fracaso terapéutico, por la serie de cambios fisiológicos adaptativos que se llevan a cabo, de manera tan rápida, en la etapa de RN.

ABSORCIÓN

En los niños la absorción de los fármacos es en general similar a la de los adultos, a continuación se describen los factores que influyen en esta vía:

- 1) *Edad*: luego del nacimiento, la regulación de la absorción se ve influida por la edad, debido a todos los cambios que se suscitan en el RN, mencionados anteriormente.⁵
- 2) *Flujo sanguíneo*: el flujo en el sitio de inyección debe de ser adecuado, para que se inicie el proceso de absorción en la circulación sistémica. Se sabe que la absorción en neonatos y adultos, después de una inyección IM 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 IM, 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 una disminución del rendimiento cardíaco, como ocurre en los casos de: choque cardiovascular; vasoconstricción por simpaticomiméticos; e insuficiencia cardíaca; o por alguna enfermedad respiratoria grave.⁶⁻⁹ Si el riesgo mejora en 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 cardíacos, los antibióticos, los amino-glucósidos y los anticonvulsivos.^{9, 10}

Una enfermedad que altera el flujo sanguíneo a los órganos es la Persistencia del Conducto Arterioso (PCA). Los estudios de Gal y Gilman,¹¹ revelan el impacto que tienen los cambios fisiológicos de la PCA, sobre la biodisponibilidad de los fármacos que se emplean en esta enfermedad: la perfusión del hígado y riñones puede ser menor; por lo cual puede disminuir la eliminación de los fármacos y el estado de sobrecarga; aumentar el Volumen de Distribución (Vd) lo que puede alterar la farmacocinética y la penetración a tejidos y la depuración de los medicamentos (como es el caso de la indometacina, los aminoglucósidos y la vancomicina). Los autores concluyen que es de suma importancia, en este tipo de pacientes, el monitoreo de los fármacos, así como observar las variaciones del Vd, como un buen indicador del cierre de la PCA.

- 3) *Función gastrointestinal*: La vía gastrointestinal en los neonatos presenta cambios bioquímicos y fisiológicos importantes,^{1, 2} sobre todo existen variaciones de la acidez gástrica, en cuanto a su producción y secreción, lo cual se encuentra en

Tabla 1

Factores que influyen en la velocidad del vaciamiento gástrico en los RN.⁵

Disminución de la velocidad de vaciamiento gástrico	Aumento en la velocidad de vaciamiento gástrico
Prematurez	Leche materna
Reflujo gastroesofágico	Alimentación hipocalórica
Sx. de estrés respiratorio	
Enfermedad congénita cardíaca	
Acidos grasos de cadena larga	



relación directa con el peso y la edad gestacional del paciente pediátrico. Generalmente al nacer, el pH se encuentra entre 6 y 8;⁷ en la etapa postnatal, las concentraciones de la acidez gástrica varían en los primeros diez días de nacido; en los lactantes prematuros, la secreción de ácido gástrico se presenta con mayor lentitud, alcanzando la concentración más alta al cuarto día de vida.^{7,8} Por ello, hay que tomar este factor en cuenta, en particular con los fármacos que se inactivan, de modo parcial o total, en condiciones de pH bajo.

La velocidad del vaciamiento gástrico es muy variable durante el periodo neonatal, el tiempo de vaciamiento gástrico se prolonga de 6 a 8 horas en el primer día de vida y la frecuencia del vaciamiento gástrico se ve afectada directamente por diversos factores que se muestran en la tabla 1. También influye la composición del alimento en dicha velocidad, ya que se ha demostrado un decremento en el tiempo del vaciamiento gástrico, asociado con el alimento en cuanto a la densidad del incremento calórico; también con el tipo de ácidos grasos presentes en la alimentación. Por lo tanto, la absorción de aquellos fármacos que ocurre en el estómago, puede ser más rápida de lo esperado, cuando existe una alteración en la velocidad de vaciamiento gástrico.¹² Carlos y cols,¹³ estudiaron las variaciones de los patrones de vaciamiento gástrico, en pacientes RN prematuros en comparación con niños y adultos. Este estudio reveló que no existen cambios en los patrones de vaciamiento gástrico, ni en capacidad para tolerar los alimentos, durante las diferentes etapas de la edad: desde prematuro hasta adulto.

Otro factor que modifica la absorción de los medicamentos, es la composición de la flora bacteriana del tracto gastrointestinal, la cual influye sobre la motilidad intestinal, así como en el metabolismo de las sales biliares de los nutrientes y de los fármacos. La flora bacteriana depende de la edad del paciente (postnatal), del tipo de nacimiento, del tipo de alimentación y de la farmacoterapia empleada. La actividad metabólica completa y la actividad de la microflora bacteriana son muy variables en el RN, porque éste no ha logrado un grado óptimo de maduración, dicha actividad se alcanza hasta los cuatro años de edad.¹⁴

Huang y cols,¹⁵ describen claramente la marcada influencia de la edad, sobre el perfil de los ácidos biliares fecales y encuentran que en RN sanos: la

actividad metabólica de la flora bacteriana en la producción de ácidos biliares, alcanza los valores del adulto hasta los 4 años de edad, pero no aclaran el efecto que tiene la maduración sobre los cambios en la flora intestinal y el metabolismo de fármacos.

Linday y cols,¹⁶ evalúan la capacidad de las bacterias anaerobias intestinales para inactivar la administración oral de la digoxina, y encuentran una alta variabilidad, cuando se comparan niños y adultos: en niños menores de 8 meses los metabolitos no son transformados por las bacterias encargadas de la reducción de la digoxina, lo que sugiere que la colonización intestinal por organismos reductores de digoxina, alcanzan los valores del adulto hasta los 2 años de edad; por lo tanto la biodisponibilidad de la digoxina en los niños menores de 2 años puede exceder a la del adulto.

Los fármacos que se absorben en el intestino delgado pueden retardar su absorción y su 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 del fármaco, lo que puede causar toxicidad en el paciente; por el contrario, un aumento de la peristalsis como ocurre en padecimientos diarreicos, puede causar una menor absorción por una disminución de la superficie de contacto con la superficie de absorción intestinal.⁹

Otro factor que influye la absorción de medicamentos por vía oral en el RN, son los vómitos que con frecuencia se presentan en esta edad y pueden impedir de manera inadvertida la absorción de medicamentos administrados por esta vía.⁶ Algunos ejemplos de medicamentos en los que se altera la absorción oral en el neonato en comparación con el niño mayor, se muestran en la tabla 2.

- 4) *Vías de administración:* En los RN se emplean diferentes vías de administración de los medicamentos, por sus características fisiológicas, existen diferencias según la vía de administración que se elija. Los estudios de Weber MW y cols.¹⁷ comparan la administración del cloranfenicol por vía IM y oral, y encuentran que la vía más adecuada en este grupo de edad, es la vía intramuscular. Debido a que la vía oral no debe utilizarse en infecciones severas, ya que no se alcanzan concentraciones terapéuticas adecuadas a nivel sérico.

Tabla 2

Absorción oral (biodisponibilidad) de diversos fármacos en el neonato en comparación con niños mayores y adultos.⁹

Fármaco	Absorción oral en el neonato
Penicilina G	Aumenta
Ampicilina	Aumenta
Fenilbutazona	Aumenta
Fenitoína	Disminuye
Fenobarbital	Disminuye
Acetaminofén	Disminuye
Ac. nalidíxico	Disminuye
Rifampicina	Disminuye
Diacepam	Normal
Digoxina	Normal
Sulfonamidas	Normal

Van Lingen, y cols,¹⁸ estudian la farmacocinética y farmacodinamia del acetaminofén por vía rectal en neonatos, comparando según sexo, los autores no encuentran diferencias en la farmacocinética de niños y niñas; ni correlación entre la dosis y las concentraciones en suero; ni datos de toxicidad, por lo que la relación dosis efecto por esta vía no pudo determinarse. Hansen TG y cols.¹⁹ también estudian la farmacocinética del acetaminofén por vía rectal y concluyen que la absorción del medicamento por vía rectal es variable y prolongada, por lo que en muchas ocasiones las concentraciones que se alcanzan en plasma son subterapéuticas.

Por otro lado, está la vía tópica que se maneja frecuentemente en el área de pediatría. La piel es una puerta de entrada para diversos microorganismos, los cuales provocan infecciones locales o sistémicas. Lund²⁰ describe que la piel en neonatos, particularmente en los prematuros, se puede dañar y lesionar fácilmente por la gran cantidad de agua que contiene y por los problemas en el manejo de fluidos y de termorregulación. Estos pacientes están más predispuestos a sufrir infecciones por bacterias y hongos, lo cual incrementa el riesgo de desencadenar efectos tóxicos por la aplicación de sustancias tópicas.

Por su parte Hoath,²¹ describe que existe una adaptación a la vida después del nacimiento, que requiere la aparición de mecanismos para realizar una tran-

sición afortunada de un medio ambiente húmedo, a uno seco y plagado de microorganismos. Esta facultad la desarrolla la piel a través del estrato córneo. La absorción percutánea de los compuestos está directamente relacionada con el grado de hidratación de la piel e inversamente relacionada con el espesor del estrato corneó; por su parte, el radio total del área de superficie de la piel del RN en relación con el peso corporal, es aproximadamente 3 veces mayor en el adulto. En consecuencia, la biodisponibilidad de la dosis tópica de medicamentos es aproximadamente 3 veces más grande en el RN que en el adulto.²² Hay ejemplos muy claros de diversos tóxicos a los que el RN está expuesto por la vía tópica, como: el hexaclo-rofeno, las anilinas en soluciones desinfectantes, los detergentes para ropa con pentaclorofenol y la aplicación de hidrocortisona tópica, en los casos de dermatitis del pañal.¹²

Otra vía en la que el RN puede recibir algún medicamento es la leche materna. Si durante la lactancia la madre está ingiriendo algún medicamento y éste se excreta por la leche, el niño lo absorberá. Kristensen JH y cols.²³ realizaron un estudio de la excreción de floxetina y norfloxetina en la leche materna y observaron que aunque es variable la excreción en la leche materna (> 10%), el RN puede estar expuesto a sufrir los efectos adversos de estos medicamentos, por lo que es importante su monitoreo en el neonato cuando se encuentre lactando.

Frey OR y cols.²⁴ estudiaron la excreción del doxerfin en leche materna; aun si la madre ingiere dosis pequeñas del medicamento, éste pasa y causa numerosos efectos adversos en el RN, como: vómito, hundimiento del estómago e hipotonía muscular, lo que amerita hospitalización. También existen reportes de medicamentos administrados a la madre, antes del parto, que pueden atravesar la placenta y ser absorbidos por el niño. Wang Y y cols.²⁵ estudiaron la farmacocinética de la didanocina en el preparto y postparto inmediato, en mujeres con SIDA y sus neonatos con SIDA, los parámetros farmacocinéticos en neonatos tuvieron una gran variabilidad, por lo que la administración oral de la didanocina durante el embarazo no requiere ajustes, pero inmediatamente después del nacimiento, la dosis tiene que ajustarse en el RN.

DISTRIBUCIÓN

Los siguientes son los principales factores que influyen la distribución de los fármacos:



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

Órgano/Tejido	Feto	Recién nacido de 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 (%) del peso corporal total.⁴⁵

- 1) *Composición corporal:* La composición del cuerpo del RN evoluciona rápidamente, en la Tabla III se muestra la evolución del peso relativo de los diferentes órganos y tejidos, en función de la edad. También existe una marcada variación en el agua corporal de los neonatos ya que tienen un porcentaje de agua más elevado (70 a 75 %) en comparación con otras edades. Los neonatos a término tienen un total del 70% de agua de su peso corporal; mientras que en los neonatos prematuros pequeños, el 85% de su peso corporal es agua. Con respecto al agua extracelular, el neonato tiene 40% de su peso corporal y muchos fármacos se distribuyen a través de los espacios extracelulares con agua para determinar la concentración del medicamento en los sitios receptores; por lo tanto al cambiar la composición del cuerpo, con el desarrollo, también se verán alterados los volúmenes de distribución de los fármacos. Esto es muy importante, sobre todo con medicamentos hidrosolubles como los aminoglucósidos, en los que se tiene que tomar este factor en cuenta, para su dosificación.²⁶

Sardemann y cols.²⁷ realizaron un estudio del comportamiento farmacocinético de la amikacina en RN, encontrando que el Vd, por kilo de peso, es significativamente más grande en el RN que en el adulto, concluyendo que la dosificación de amikacina, en este grupo de pacientes, se debe basar en los parámetros farmacocinéticos para el RN.

Con respecto a la composición de la grasa corporal, ésta es de aproximadamente 0.5% en el feto joven y se incrementa del nacimiento hasta los 6 meses

entre 15% y 20%; antes de empezar su caída gradual hacia la adolescencia. La composición de la grasa corporal también es importante de tomar en cuenta en la distribución de los fármacos, por lo que es necesario considerar los órganos que generalmente acumulan altas concentraciones de fármacos liposolubles, ya que en los órganos del RN pueden acumular concentraciones más pequeñas de este tipo de medicamentos si hay poca grasa.⁹

- 2) *Fijación a las proteínas plasmáticas:* La fijación de proteínas plasmáticas es otro factor a considerar en la distribución de los fármacos. La albúmina es la proteína con mayores propiedades de fijación y transporte de los medicamentos; en los neonatos, la fijación a las proteínas por los medicamentos es menor.^{5,9}

Viani A y cols.²⁸ estudiaron la variabilidad de la albúmina plasmática y de la glicoproteína α -1 ácida, en neonatos sanos y neonatos con falla renal y disfunción hepática. Encontraron que cuando la disfunción del hígado progresa, la concentración de la albúmina disminuye, mientras que la de las glicoproteínas no cambia; sin embargo, no encontraron correlación entre los niveles de albúmina y glicoproteínas con las concentraciones de bilirrubinas, en los pacientes con enfermedad hepática. Entre los medicamentos en los que hay que tener cuidado en su manejo, están los anestésicos locales, el diazepam, la fenitoína, la ampicilina y el fenobarbital; ya que al no fijarse estos medicamento con las proteínas, aumentan su concentración, lo que puede originar un mayor efecto o provocar toxicidad.²⁹

Tabla 4
Unión a proteínas plasmáticas de fármacos
seleccionados, entre el recién nacido y el adulto.⁴⁶

Fármaco	Unión a proteínas plasmáticas (%)	
	Neonatos*	Adultos*
Acetaminofén	36.8	47.5
Cloranfenicol	31	42
Morfina	46	66
Fenobarbital	32.4	50.7
Fenitoína	74.4	85.8
Prometacina	69.8	82.7

* Valores promedio

La fijación a las proteínas parece alcanzar los valores del adulto a la edad de un año. En la tabla 4 se muestran algunos medicamentos y su grado de unión a proteínas. La unión a las proteínas plasmáticas depende de un cierto número de variables relacionadas con la edad del niño, como son: la cantidad absoluta de proteínas disponibles y sus sitios de unión; la constante de afinidad del fármaco a las proteínas; la influencia de condiciones fisiopatológicas; y/o, la presencia de sustancias endógenas, las cuales compiten por la unión a proteínas, como ocurre en el desplazamiento de proteínas por interacciones medicamentosas.

La unión de proteínas se refleja en el volumen de distribución (Vd) y la depuración (Cl) corporal del fármaco.^{5,9} Algunos fármacos compiten con la bilirrubina sérica por la fijación a la albúmina, así los fármacos administrados a un neonato con ictericia pueden desplazar la bilirrubina de la albúmina. Si la bilirrubina sérica aumenta por razones fisiológicas o por incompatibilidad de grupo sanguíneo, la bilirrubina puede desplazar un fármaco de la albúmina y aumentar la concentración del fármaco libre, causando toxicidad. Un ejemplo de esto es la fenitoína.^{5,9}

Los fármacos de naturaleza ácida como los salicilatos y las sulfamidas se eliminan en forma lenta en el neonato, debido a que desplazan la bilirrubina de su punto de fijación a la albúmina sérica. Esto provoca un aumento de la bilirrubina libre y determina que una mayor concentración de ella, atraviese la barrera hematoencefálica, lo que puede producir lesión cerebral.³⁰

Las interacciones por desplazamiento de los puntos de fijación con las proteínas plasmáticas son vitales para el recién nacido. Por lo que si la unión de un fármaco con las proteínas plasmáticas disminuye de 99

a 98%, este cambio menor dará como resultado una duplicación de la concentración del fármaco de 1 a 2%, lo que puede causar un efecto tóxico.³¹

METABOLISMO

El metabolismo de los fármacos se lleva a cabo en su mayor parte en el hígado. En el neonato, las enzimas oxidasas dependientes del citocromo P450 de función mixta, y las enzimas de la conjugación, son más bajas (50-70% menores que en el adulto); la formación de glucurónido por kilo de peso corporal (esencial para las funciones de glucuronización) alcanza los valores del adulto hasta el tercer o cuarto año de edad. Por ello, los neonatos tienen poca capacidad para metabolizar los fármacos, muchos de los cuales tienen depuraciones lentas y vidas medias prolongadas de eliminación en el cuerpo. La tabla 5 muestra algunos medicamentos en los que se altera su vida media, cuando se administran en el neonato. Por lo que el proceso de maduración también debe considerarse cuando se administran fármacos en este grupo de edad, principalmente si el fármaco se administra en forma prolongada.

Otro factor que influye en el neonato es saber si la madre está o no recibiendo medicamentos que pueden pasar a través de la leche materna. Un ejemplo de esto es el fenobarbital, que es un inductor enzimático que puede generar maduración temprana de las enzimas hepáticas del niño. En este caso, la capacidad del neonato para metabolizar el fármaco es mayor a la esperada, por lo tanto, se observarán menores efectos terapéuticos y concentraciones plasmáticas más bajas del fármaco, cuando se administra la dosis neonatal usual.⁹

También influye la función exocrina pancreática en el metabolismo de los fármacos, la cual se encuentra reducida en el recién nacido de término, al igual que todas sus enzimas; se ha detectado que la actividad de la amilasa pancreática comienza alrededor de las 22 semanas de gestación y permanece a niveles bajos de manera constante, hasta después del primer mes de vida; también existe un decremento en la actividad de la lipasa duodenal durante todo el primer año de vida. Debido a estas deficiencias enzimáticas, la biodisponibilidad de ciertos fármacos que requieren de tales sistemas enzimáticos para su metabolismo puede ser menor.⁵

Existen numerosos estudios sobre el metabolismo de los medicamentos en el RN, como los de Kart T y cols.³² que evaluaron el metabolismo de la morfina en los neonatos, infantes y niños, encontrando que aunque



Tabla 5
Vida media aproximada de diversos fármacos en neonatos y adultos.⁹

Fármacos	Edad neonatal	Neonatos ($t_{1/2}$ hrs)	Adultos ($t_{1/2}$ hrs)
Acetaminofén		2.2 a 5	0.9 a 2.2
Diacepam		25 a 100	40 a 50
Digoxina		60 a 70	30 a 60
Fenitoína	0 a 2 días	80	12 a 18
	3 a 14 días	18	
	14 a 50 días	6	
Fenobarbital	0 a 5 días	200	64 a 140
	5 a 15 días	100	
	1 a 30 meses	50	
Salicilatos		4.5 a 11	10 a 15
Teofilina	Neonato	13 a 26	5 a 10
	Niño	3 a 4	

la mayoría de los neonatos de pretérmino y término fueron capaces de glucuronizar dicho fármaco; existen diferencias determinadas por la edad y el peso del neonato para glucuronizar la morfina.

Roper y Lauven,³³ encontraron que existen variaciones en la farmacocinética de los anestésicos, debidas a los cambios fisiológicos de la edad, como el volumen corporal y el contenido de las proteínas plasmáticas. Por lo tanto, debido a que los RN son un grupo heterogéneo con diferencias interindividuales muy marcadas, la dosificación de agentes anestésicos se tiene que individualizar para llevar un óptimo efecto farmacodinámico y así evitar niveles de toxicidad.

Schwarze R y cols.³⁴ estudiaron la farmacocinética del fluconazol en menores de 1 año y neonatos de bajo peso al nacer, encontraron que los menores de 1 mes de bajo peso, tienen Vd elevados y $t_{1/2}$ de eliminación prolongados, por lo que se tienen que ir modificando los esquemas de tratamiento en este grupo de pacientes.

EXCRECIÓN

La excreción o eliminación de los fármacos es un factor muy importante. El índice de filtración glomerular (IFG) es mucho menor en recién nacidos, antes de las 34 semanas de gestación, que en RN a término; pero en éstos también es más bajo que en los lactantes mayores, niños o adultos. El índice se calcula en base

al área de superficie corporal: en neonatos de término representa sólo 30 a 40% del valor para el adulto; la función mejora en la primera semana de vida, en donde el IFG y el flujo plasmático renal se incrementan en un 50%; a la tercera semana de vida aumenta en un 50 a 60% del valor del adulto; de los 6 a los 12 meses se alcanzan los valores correspondientes a adultos por unidad de superficie corporal.^{5,9} Por ello, los fármacos que dependen de la función renal para su eliminación son depurados en el organismo en forma muy lenta en las primeras semanas de vida.^{6,10}

Dentro del grupo de medicamentos en los que se ve alterada su depuración, a esta edad, tenemos a las penicilinas, las cuales depuran en los RN prematuros a una cifra de 34% con respecto del índice para adultos por peso corporal. Por esta razón, es necesario ir ajustando las dosis de este grupo de medicamentos, con respecto a la edad del neonato.

También se ha observado una disminución en la velocidad de eliminación renal en los neonatos, en el grupo de los aminoglucósidos (kanamicina, gentamicina, neomicina y estreptomycin). Por su parte, la depuración corporal total de digoxina depende directamente de una función renal adecuada, y la acumulación de digoxina, puede ocurrir cuando disminuye la filtración glomerular por algún padecimiento.³⁵

En los fármacos que dependen de la función renal para su eliminación (debido a su depuración lenta en

las primeras semanas de vida), será necesario su monitoreo, en lo posible, para evitar intoxicaciones o fracasos terapéuticos en los RN.³⁶

Mirochnick M y cols.³⁷ estudiaron la farmacocinética de la zidovudina en el RN con SIDA, encontrando que la eliminación es lenta después del nacimiento y va aumentando en la primera semana de vida, alcanzando la meseta entre la cuarta y octava semana de edad; su biodisponibilidad aumenta en niños menores de 14 días de edad por una disminución del metabolismo de primer paso, debido a una disminución de la depuración.

Scott CS y cols.³⁸ estudiaron la farmacocinética de la morfina en neonatos prematuros y concluyen que la depuración de la morfina en neonatos prematuros es menor a la reportada en la literatura y aumenta con la edad. En este grupo de pacientes la respuesta analgésica no tiene relación con la concentración de la morfina.

Pariente KA y cols.³⁹ realizaron un estudio de la farmacocinética y tolerancia de flunitracepam en neonatos y niños, encontraron que la depuración y el Vd aumentan significativamente con la edad postnatal, pero el resto de los parámetros farmacocinéticos no varían con la edad; mientras que la presión diastólica disminuye con el aumento de la concentración en plasma del fármaco.

Novelli y Holzel,⁴⁰ estudiaron la tolerabilidad del fluconazol en niños de 0 a 17 años de edad con infecciones micóticas y encuentran que en general es bien tolerado y la dosis y la edad no influyen en los efectos, ni interactúa con otros fármacos y es excelente al igual que en adultos.

DISCUSIÓN

Dadas las características particulares de los RN, debido a su cambiante evolución corporal y fisiológica, es posible considerarlos como una población particular y de alto riesgo para la administración de los medicamentos. En la farmacología clínica pediátrica, aunque se encuentra limitada en el mundo entero, hoy en día, se han incrementando continuamente los estudios por considerarse un área de riesgo. Este hecho resalta la importancia de la farmacocinética clínica en el área pediátrica, ya que su conocimiento es de vital importancia para la prevención y los cuidados óptimos de esta población.

Actualmente, tanto la farmacocinética como la farmacodinamia representan las directrices que rigen

la terapéutica farmacológica, tanto en la etapa neonatal, como en las posteriores etapas de crecimiento humano.

Existen un sinnúmero de fármacos que son útiles para el adulto o el niño mayor, pero para los cuales no se han hecho estudios en el RN, que de forma racional, tomen en cuenta los múltiples cambios que continuamente se sufren 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 RN.

Ante lo cual, los parámetros farmacocinéticos, son una herramienta básica que permite al clínico conocer el comportamiento de los medicamentos y elegir racionalmente las dosis de los fármacos en forma individual, por lo que es fundamental conocer dichos conceptos y su aplicación en la clínica, así como las características del RN, para la toma de decisiones terapéuticas en un paciente.

Hoy en día, se cuenta con las Unidades de Farmacología Clínica en los hospitales,⁴¹ en las cuales se manejan diversas funciones: como: monitoreo terapéutico de fármacos y la farmacovigilancia;⁴² banco de información de medicamentos; programas de computación que permiten modelar el comportamiento del fármaco en el paciente, de acuerdo a sus características individuales; correlacionar covariables como edad, sexo, estado de gravedad y datos de laboratorio que influyen en la farmacocinética de los medicamentos (como se vio que sucede con algunos medicamentos en el RN); calcular el régimen de dosificación en forma individual;^{43,44} y evitar intoxicaciones o fallas terapéuticas en poblaciones de riesgo.

Por lo tanto, el médico debe analizar los aspectos fisiológicos del paciente y los aspectos farmacológicos del fármaco a prescribir, para la selección del régimen terapéutico que conlleve a un manejo racional de los medicamentos. En ocasiones, será necesario solicitar estudios clínicos que respalden la decisión del médico, en cuanto al esquema terapéutico que él considere más adecuado para el tratamiento de su paciente pediátrico, y de esta forma obtener una mejor respuesta terapéutica sin dejar de considerar las precauciones necesarias para asegurar la continuación de la profilaxis sin ningún riesgo.



ABSTRACT

The life process, is divided in vitals stage, the stage of newborn is the more changing. Due of the corporal and physiological changes, the pharmacokinetic and pharmacodynamic of the drugs, its alter.

However, since the develop of body organs that regulate disposition of drugs is impredicted, principally those drugs with narrow therapeutic range, meanwhile, is necessary to determine pharmacokinetics until major development of body organs of infants have reached. The pharmacokinetics and clinic basis are reviewed in this manuscript as instruments that help to establishment of rational and security therapy in neonates.

KEY WORDS: *Newborn, pharmacokinetics, pharmacodynamic, drug monitoring, dosage regimens.*

REFERENCIAS

1. Palacios TJ, Games EJ. Introducción a la Pediatría. 4ta. ed. Crecimiento y Desarrollo II. México, D.F.: Méndez Oteo 1990: 37-50.
2. Valenzuela RH, Luengas BJ y Marquet SL. Manual de Pediatría. Décima ed. Particularidades Anatómicas y Fisiológicas del niño. México, D.F.: Interamericana, 1983: 51-65.
3. Autret E, Jonville AP. Pediatric pharmacologic surveillance. *Pediatric* 1990; 45 (11): 763 - 7.
4. Waller D. Renwick A. Principles of Medical Pharmacology. 1a. ed. London (Eng): Baillière Tindall, 1994: 11-45.
5. Reed DM and Besunder BJ. Developmental pharmacology: ontogenic basis of drug disposition. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36(5): 1053-74.
6. Benet LZ, Mitchell JR, Sheiner LB. Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In: Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Volume 1. Eighth ed. New York: McGraw-Hill International Editions, 1992. p. 3-32.
7. Hyman PE, Feldman EJ, Ament ME et al. Effect of external feeding on the maintenance of gastric acid secretory function. *Gastroenterology* 1983; 84: 341-45.
8. Russell SA, Burton G. Pharmacotherapeutics. *Pediatr Clin North Am* 1974; 21(1): 81-94.
9. Koren G, Martin SC. Aspectos especiales de la farmacología perinatal y pediátrica. En: Katzung BG editor. *Farmacología Básica y Clínica*. 7a ed. México D.F. El Manual Moderno: 1998: 1127-38.
10. Mycek MJ, Gertner SB, Menna PM. Pharmacology. Philadelphia. (U.S.A): Lippincott Company, 1992: 1-21.
11. Gal P, Gilman JT. Drug disposition in neonates with patent ductus arteriosus. *Ann Pharmacother* 1993; 27(11): 1383-8.
12. Besunder JB, Reed MD, Blumer JL. Principles of drug biodisposition in the neonate. A critical evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interface (two parts). *Clin Pharmacokinet* 1988; 14: 189-216, 261-286.
13. Carlos MA, Babyn PS, Marcon MA, and Moore AM. Changes in gastric emptying in early postnatal life. *The Journal of Pediatrics* 1997; 130: 931-7.
14. Bennet R, Eriksson M, Nord C-E et al. Fecal bacterial microflora of newborn infants during intensive care management and treatment with five antibiotic regimens. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: 533-39.
15. Huang CTL, Rodríguez JT, Woodward WE et al. Comparison of patterns of fecal bile acid and neutral sterol between children and adults. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 1196-1203.
16. Linday L, Dobkin JF, Wang TC et al. Digoxin inactivation by the gut flora in infancy and childhood. *Pediatrics* 1987; 79: 544-548.
17. Weber MW, Gatchalian SR, Ogunlesi O, Smith A, McCracken GH Jr, Qazi S et al. Chloramphenicol pharmacokinetics in infants less than three months of age in the Philippines and The Gambia. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(10): 896-901.
18. van Lingen RA, Deinum HT, Quak CM, Okken A, Tibboel D. Multiple-dose pharmacokinetics of rectally administered acetaminophen in term infants. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66(5): 509-15.
19. Hansen TG, O'Brien K, Morton NS, Rasmussen SN. Plasma paracetamol concentrations and pharmacokinetics following rectal administration in neonates and young infants. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43(8): 855-9.

20. Lund CH, Nonato LB, Kuller JM, Franck LS, Cullander and Durand DJ. Disruption of barrier function in neonatal skin associated with adhesive removal. *J Pediatr* 1997; 131: 367 - 72.
21. Hoath SB. The stickiness of newborn skin: Bioadhesion and the epidermal barrier. *J Pediatr* 1997; 131(3): 338 - 40.
22. Lester RS. Topical formulary for the pediatrician. *Pediatr Clin North Am* 1983; 30: 749-765.
23. Kristensen JH, Ilett KF, Hackett LP, Yapp P, Paech M, Begg EJ. Distribution and excretion of fluoxetine and norfluoxetine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48(4): 521-7.
24. Frey OR, Scheidt P, von Brenndorff AI. Adverse effects in a newborn infant breast-fed by a mother treated with doxepin. *Ann Pharmacother* 1999; 33(6): 690-3.
25. Wang Y, Livingston E, Patil S, McKinney RE, Bardeguez AD, Gandia J et al. Pharmacokinetics of didanosine in antepartum and postpartum human immunodeficiency virus-infected pregnant women and their neonates: an AIDS clinical trials group study. *J Infect Dis* 1999; 180 (5): 1536-41.
26. Friis-Hansen B. Water distribution in the foetus and newborn infant. *Acta Pediatr Scand* 1983; 305 (suppl): 7-11.
27. Sardemann H, Colding H, Hendel J, Kampmann JP, Hvidberg EF, and Vejlsgaard R. Kinetics and dose calculations of amikacin in the newborn. *Clin Pharm Therap* 1976; 20: 59-65.
28. Viani A, Rizzo G, Carrai M, and Pacifici GM. Interindividual variability in the concentrations of albumin and alpha-1-acid glycoprotein in patients with renal or liver disease, newborns and healthy subjects: implications for binding of drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992; 30 (4): 128-33.
29. Nottarianni LJ. Plasma protein binding of drugs in pregnancy and in neonates. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18: 20.
30. Paap CM, Nahata MC. Clinical pharmacokinetics of antibacterial drugs in neonates. *Clin Pharmacokinet* 1990; 9: 280.
31. Waller D, Renwick A. Pharmacokinetics principles of medical pharmacology. England: Bailliere Tindall, 1994: 37-40.
32. Kart T, Christrup II, Rasmussen M. Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: Part I Pharmacokinetics. *Kart T. Paediatr Anaesth* 1997; 7(1): 5-11.
33. Roper A, Lauven PM. Pharmacokinetics in newborns and infants. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1999; 34(10): 616-25.
34. Schwarze R, Penk A, Pittrow L. Administration of fluconazole in children below 1 year of age. *Mycoses* 1999; 42(1-2): 3-16.
35. Stewart CF, Hampton EM. Effect of maturation on drug disposition in pediatric patients. *Clin Pharm* 1987; 6: 548.
36. Roberts RJ. Drug therapy in infants. *Pharmacologic Principles and Clinical Experience*. Saunders, 1984.
37. Mirochnick M, Capparelli E, Connor J. Pharmacokinetics of zidovudine in infants: a population analysis across studies. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66 (1): 16-24.
38. Scott CS, Riggs KW, Ling EW, Fitzgerald CE, Hill ML, Grunau RV et al. Morphine pharmacokinetics and pain assessment in premature newborns. *J Pediatr* 1999; 135 (4): 423-9.
39. Pariente-Khayat A, Treluyer JM, Rey E, Mokhtari M, Werner E, Jouvét P, d'Athis P et al. Pharmacokinetics and tolerance of flunitrazepam in neonates and in infants. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66 (2): 136-9.
40. Novelli V, Holzel H. Safety and tolerability of fluconazole in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43 (8): 1955-60.
41. Lares AI, Juárez OH, Zamarróni A, Flores PJ, Pérez GG. La unidad de farmacología clínica: un recurso para la enseñanza y la asistencia farmacológica. *Acta Pediatr Mex* 1993; 14 (3): 138-145.
42. Guillé PA, Lares AI, López HM, Pérez GG, Flores PJ, Juárez OH. Programa de Farmacovigilancia o detección temprana y oportuna de efectos adversos en el Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Pediatr Mex* 1998; 19 (2): 76-81.
43. Lares AI, Lugo GG, Pérez GG, Flores PJ, Juárez OH, Moreno MA. Farmacocinética bayesiana de cefuroxima en niños infectados gravemente enfermos. *Rev Invest Clin* 1998; 50: 311-316.
44. Lares AI, Lugo GG, Pérez GG, Pérez OB, Guillé PA, Juárez OH y cols. Predicción bayesiana de las concentraciones séricas de cloranfenicol en niños con sepsis y desnutrición. *Rev Invest Clin* 1999; 51(3): 159-165.
45. Boreus LO. Principles of Pediatric Pharmacology. New York: Churchill Livingstone, 1982: 48.
46. Kurz H, Mauser-Ganshorn A, Stickel HH. Differences in the binding of drugs to plasma proteins from newborn and adult man. *Europ J Clin Pharmacol* 1977: 463-7.

