

MEDICAMENTOS EN PEDIATRIA

Concepción Barroso Pérez
XXXI Congreso A.E.F.H.
Zaragoza

El medicamento, voluntariamente administrado al paciente pediátrico (para así distinguirlo del que de un modo pasivo puede administrársele a través de la placenta o la lactancia) sufre, al igual que en todo paciente, un proceso complejo que puede esquematizarse en el siguiente gráfico:

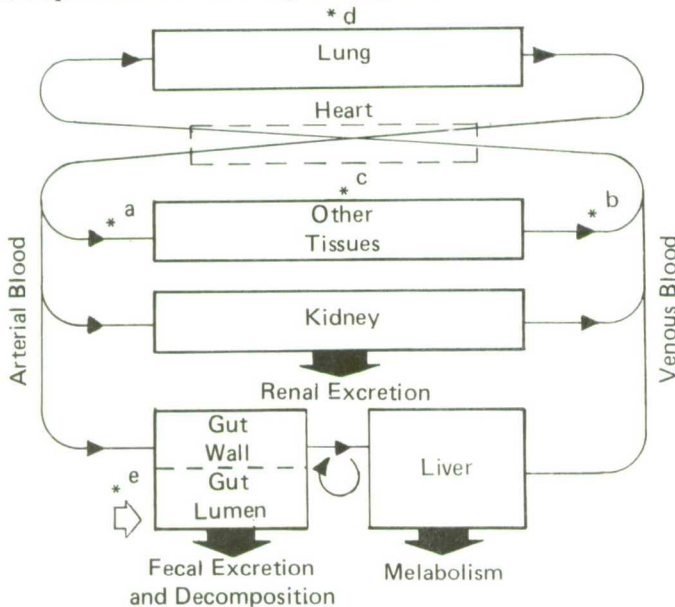


FIG. 1. ROWLAND, M., TOZER, T. N., *Clinical Pharmacokinetics. Concepts and Application*, Philadelphia, Lea and Fabiger, 1980.

Todos los factores considerados varían respecto al adulto y no siempre en el mismo sentido sino en ambos, referidos a distintos estadios del período pediátrico, fundamentalmente en el primer año de vida y, dentro de éste, en el período neonatal.

ABSORCION

H.C. Shirkey [2], en un estupendo cuadro resumen, esquematiza unos principios que deben regir la terapéutica pediátrica y refiriéndose a la absorción concretamente, dice: «La absorción oral y parenteral de los medicamentos no están afectados por esta condición de paciente pediátrico pero sí la tópica, que está muy incrementada, sobre todo en prematuros». Quizás la parenteral IV cumple perfectamente con esta afirmación pero no podemos decir lo mismo de la administración IM y menos de la vía oral.

La vía IM supone siempre una agresión al tejido muscular pero, al ser éste escaso en el niño, está más predispuesto a la yatrogenia propia de esta técnica; ello obliga a cambiar frecuentemente de lugar de aplicación utilizando incluso músculos no habituales en el adulto, como puede ser el recto anterior; de todos es conocido que este cambio en el lugar de aplicación puede seguirse de una variación en la cinética de absorción y en algunos casos con traducción clínica importante; recordemos cómo la lidocaína se absorbe mucho más rápida inyectada en el deltoides que en el glúteo (*Meyer and Zelechowski, 1971*) y que la vacuna antihepatitis B debe inyectarse precisamente en el deltoides ya que la inyección en glúteo se ha relacionado con un escaso porcentaje de seroconversión [3]. Estos datos nos hacen contemplar con precaución esta vía de administración de medicamentos y quizás puedan explicarnos algunos resultados inesperados o ciertos fracasos en una terapéutica teóricamente correcta.

En cuanto a la vía oral es necesario tener en cuenta que existen una serie de factores que pueden hacer variar enormemente la biodisponibilidad y velocidad de absorción de los fármacos. Citaremos como principales:

- Superficie y tiempo de contacto;
- pH y contenido gastrointestinal;

pues bien, en el recién nacido la relación SUPERFICIE GASTROINTESTINAL/PESO CORPORAL es muy elevada respecto al adulto; ello quiere decir que existe una mayor superficie de contacto medicamento-mucosa y con ello mayor absorción si no se consideran otros factores que puedan contrarrestar este efecto; de este modo se explica la mayor absorción que experimenta la ampicilina por ejemplo. El recién nacido presenta también un pH gástrico alcalino, al menos durante las primeras horas de vida, lo cual va a influir en el grado de ionización del fármaco y, por lo tanto, en su absorción, en este caso, de un modo opuesto a lo experimentado en el niño mayor o adulto. Por otra parte, la presencia en el tubo digestivo del recién nacido de cantidades relativa-

mente elevadas de β -glucuronidasa puede tener especial importancia en el caso de sustancias que sufran circulación enterohepática y que a su vez se eliminen por un proceso de glucuronoconjugación, como ocurre, por ejemplo, con la indometacina. El complejo glucurónico-medicamento, ya precariamente formado en el recién nacido, sufre un desdoblamiento en la luz intestinal por la acción del enzima y nuevamente vuelve a ser absorbido como fármaco libre aumentando los niveles sanguíneos y así repetidas veces; este dato es muy importante a la hora de dosificar sustancias que, al igual que la indometacina, presentan estas dos características en su disposición biológica.

Otra vía de aplicación con problemas específicos en pediatría es la de inhalación. Solamente es aplicable a partir de una edad en la que se puede presumir la colaboración del paciente o bien en edades menores, valiéndose de medios mecánicos sofisticados de difícil aplicación en la práctica ordinaria.

DISTRIBUCION

Considerando como un mero apunte de problemas lo descrito para la administración, analizaremos de igual modo este apartado. De los factores que intervienen en el proceso de distribución hay cuatro que se ven particularmente afectados por la edad:

- Contenido en agua corporal y su distribución.
- Contenido y naturaleza de las proteínas plasmáticas.
- Receptores tisulares específicos.
- Desarrollo de la barrera hematoencefálica y en general del SNC.

La composición corporal del recién nacido y, sobre todo del prematuro, es notablemente diferente a la del niño escolar y del adulto. El líquido extracelular oscila desde 50 % para el prematuro a 20-25 % del adulto. El contenido total de agua del 85 % del prematuro al 60 % del adulto joven. Una expresión muy didáctica de esta variabilidad lo es la fórmula que contempla la reposición de líquidos en pediatría y que exponemos a continuación:

NECESIDADES HIDRICAS EN NIÑOS (excluidos recién nacidos y lactantes)

$$\text{Volumen} = 24 (4a+2b+c) \text{ ml/día}$$

a = peso correspondiente a los 10 primeros kilos

b = kilos que exceden de diez e inferior a veinte

c = kilos que exceden de veinte

Por contra, el tejido adiposo sufre un proceso inverso según detallamos a continuación:

Prematuros, 3 %; Recién nacidos a término, 12 %; Lactantes, 30 %; Adultos varones jóvenes, 18 %.

Una simple consideración fisico-química, atendiendo al coeficiente de reparto O/W del fármaco, da una idea de la viabilidad que puede sufrir el medicamento respecto a su distribución en función de la edad.

Otro parámetro señalado es de «contenido y naturaleza de las proteínas». Las proteínas suponen un medio de transporte y almacenaje de fármacos; prácticamente todos los medicamentos se unen en mayor o menor proporción a las mismas, pero esta capacidad de «unión a proteínas» puede variar en función de la edad, sobre todo en el período neonatal, en donde está francamente disminuida y en base a ello se desarrolla la teoría de «medicamentos capaces de producir kernícterus», que serían todos aquellos que fueran capaces de desplazar a la bilirrubina de sus puntos de unión a las proteínas; la patofisiología de esta enfermedad no está del todo clara y hoy se cree que la bilirrubina conjugada también puede atravesar la barrera hematoencefálica cuando ésta sufre determinadas alteraciones, con lo cual, no sólo estaría implicada la bilirrubina libre o desplazada.

En la figura adjunta se pueden apreciar las diferencias plasmáticas que experimenta un fármaco en función de su contenido total y su unión a proteínas:

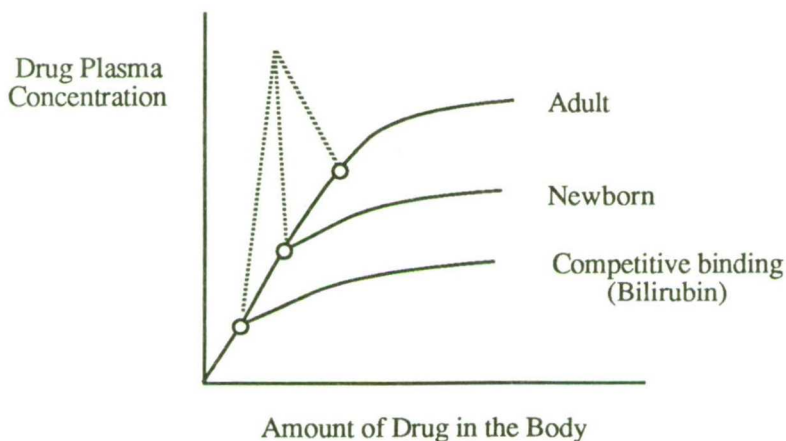


FIG. 2. *Schaffer's Diseases of the Newborn*, 5th ed., Philadelphia, WB Saunders, 1983.

Es necesario, además, tener en cuenta que la capacidad de un fármaco para desplazar a otro o a una sustancia endógena ligada previamente a proteínas será función no sólo de su afinidad por las mismas sino también de su concentra-

ción plasmática, de tal modo que si una sustancia A con un 100 % de ligazón protéica se encuentra en concentraciones de microgramos y una sustancia B, con tan sólo 50 %, lo está en miligramos, la capacidad de desplazamiento será 500 veces superior para el fármaco B, siempre que la constante de desplazamiento y pesos moleculares sean más o menos similares; merced a esto podemos concluir que en medicamentos muy activos se puede prescindir de su capacidad de desplazar a otros medicamentos, pero sí debemos vigilar el efecto que pueden sufrir ellos mismos por la administración simultánea de otro fármaco que le pueda desplazar.

Parece ser también que el recién nacido presenta una mayor sensibilidad de los receptores tisulares específicos, por lo que medicamentos con este modo de acción deberán administrarse a dosis proporcionalmente inferiores a las de niños mayores y por contra lo serán a dosis mayores los agentes antagonistas [4].

Dosis menores deberán administrarse también de aquellas sustancias capaces de atravesar la barrera hematoencefálica inmadura; es el caso de anestésicos generales, opiáceos, ansiolíticos, ciertos antieméticos, etc.

METABOLISMO Y EXCRECIÓN

Los medicamentos, en su proceso de eliminación pueden seguir dos vías: *la eliminación como tal*, en cuyo caso en pediatría sufrirá una modificación en función de la madurez del órgano implicado en la depuración (caso de los aminoglucósidos) y que en el caso concreto de la filtración glomerular para los aminoglucósidos alcanza esta madurez en el breve período de una semana, o bien *sufrir una metabolización*, cuyo resultado será función a su vez del órgano u órganos que la lleven a cabo, de que siga el camino habitual en el adulto dando metabolitos activos o inactivos y, por último, que se formen metabolitos diferentes, como ocurre con la teofilina en el recién nacido. Es un hecho conocido de todos que la teofilina administrada al recién nacido se metaboliza fundamentalmente a cafeína y se excreta como tal en un 85 % en edades menores de un mes y que este proceso va eliminándose poco a poco hasta alcanzar, en el plazo de tres meses más o menos, el camino metabólico del adulto. Parece ser que en este caso no está sólo implicado el proceso de demetilación sino también otros, como son el de oxidación, etc. [5].

No podía faltar una alusión al síndrome gris producido por los niveles tóxicos del cloranfenicol cuando éste se administra a un recién nacido a dosis proporcionales a la de los niños mayores; su causa, el déficit en la glucuronoconjugación del medicamento; también el paracetamol sigue esta vía metabólica pero puede alternativa o simultáneamente favorecerse del proceso de sulfatación y éste sí que ya está maduro en el recién nacido.

En contraste con esta disminución en la velocidad de metabolización que hemos apuntado existen otros casos en donde este metabolismo se desarrolla a

una velocidad de dos a seis veces mayor. Este fenómeno puede referirse a días de edad e incluso a años. Ejemplos de ello lo constituyen la teofilina y el fenobarbital, en los que las dosificaciones son tan variables y desconcertantes para el profano en el tema, como puede apreciarse en el cuadro adjunto:

<i>Edad</i>	<i>Dosis del fármaco en mg/kg/d</i>	
Lactantes	4-16	3-5
Menor de 9 años	20-24	
Entre 9 y 12 años	20	
Entre 12 y 16 años	18	
Adultos	13	1-3

Excreción

La vía fundamental de excreción es la renal. Es necesario destacar que la filtración glomerular en el recién nacido es tan sólo del 30 % respecto al adulto expresado en unidad de superficie corporal, pero que tal como ya hemos indicado anteriormente alcanza su madurez rápidamente, hasta tal punto que a la edad de un mes puede estar en pleno rendimiento; ahora bien, la eliminación renal, aunque sea por filtración glomerular exclusivamente, también depende del flujo renal y de la concentración plasmática del medicamento, la cual puede ser muy diferente a la del adulto en función de la diferencia en su distribución comentada con anterioridad. Es por ello que los antibióticos aminoglucósidos varían tanto en su dosificación en función de la edad.

Si el medicamento se excreta por vía renal y hepática, la vida media se ve alterada doblemente; es el caso concreto de la furosemida, cuya frecuencia de administración varía desde 24 horas para el prematuro, 12 horas para el recién nacido a término o bien un máximo de cada 6 horas para niños mayores de un mes.

Una vez conocido el medicamento que debemos aplicar, su dosis, la frecuencia de administración y cualquier otra variable que afecte a la disposición del medicamento en el paciente pediátrico, podemos encontrarnos con un nuevo problema. ¿Cómo aplicarlo? Con frecuencia el niño, huérfano respecto al medicamento, lo es por algo tan simple como la administración.

La única vía de administración que puede quedar absuelta de esta problemática es la vía tópica y aún en ésta es necesario destacar que con frecuencia las concentraciones del medicamento son demasiado elevadas y por ello excesivas para el niño; todos recordamos casos de intoxicaciones salicílicas debido a la aplicación de cremas queratolíticas, trastornos endocrinos, efectos corticoides generalizados, etc., pero todos ellos pueden ser subsanados en gran manera si se estudia y vigila atentamente el estado de la piel en donde se aplica y la cantidad.

No podemos decir lo mismo de las otras vías de aplicación que consideraremos brevemente.

Vía rectal

En el mejor de los casos la especialidad se presenta bajo tres formas comerciales (adultos, niños y lactantes), pero recordemos que un lactante de un año de edad doblará en peso a un lactante de tres meses y que, por lo tanto, éste último recibiría doble dosis/kg que el primero; por otra parte, el fraccionamiento de esta forma galénica es compleja y poco recomendable como práctica normal de dosificación.

Vía inyectable

Parece, al igual que la tópica, la más simple, sin embargo, presenta a veces grandes problemas. Aparte de los apuntados específicamente para la vía IM al principio de este trabajo, es de destacar la dificultad de dosificación que presentan algunas especialidades, tal como quedan reflejadas en el cuadro anexo:

Medicamentos inyectables con presentación inadecuada para pediatría

<i>Medicamento</i>	<i>Concentración mín. disponibles</i>	<i>Dosis/kg</i>	<i>Volumen correspondiente</i>
Atropina	500 mcg/ml	10 mcg	0,02 ml
Diacepan	10 mg/ml	0,1 mg	0,01 ml
Digoxina	250 mcg/ml	5 mcg	0,02 ml
Adrenalina	1 mg/ml	10 mcg	0,01 ml
Hidralacina	20 mg/ml	1 mg	0,05 ml
Morfina	10 mg/ml	0,1 mg	0,01 ml
Fenitoina	50 mg/ml	4 mg	0,08 ml
Fenobarbital	200 mg/ml	3 mg	0,015 ml

Es necesario destacar que todos ellos son medicamentos de uso muy frecuente en el hospital y de bajo índice terapéutico.

En el intento de lograr una dosificación correcta podemos utilizar un material que, si no es usado convenientemente, puede incrementar peligrosamente estos errores. Es necesario tener en cuenta que el espacio muerto creado por una jeringa cono luer y aguja 16 x 0,5 es de 0,015 ml. y si la aguja es de 25 x 0,9 este espacio se eleva a 0,07 ml. Ello quiere decir que si preparamos una dilución de un medicamento, añadiendo 0,1 ml. de la solución concentrada a un volumen determinado de diluyente y a continuación lavamos esa aguja aspirando la solución diluida para así aprovechar este material para tomar la dosis correspondiente (técnica frecuente), ésta va a conllevar un error de un 15 % si utilizamos la primera aguja mencionada y un 70 % para la segunda. Este mismo error puede producirse cuando el medicamento se aplica directamente al

enfermo, como por ejemplo, en una inyección intratecal, intraventricular, etc., en la que se manejan volúmenes como los apuntados anteriormente.

Este caso concreto nosotros lo hemos solucionado de un modo que quizás dista mucho de ser el ideal, pero que nos ha permitido evitar errores mayores y cuya validez hemos podido constatar a lo largo de varios años. En aquellos medicamentos que es factible (no el diacepam, por ejemplo) se hacen diluciones 1:10 valiéndose de un vial que contiene 9 ml. de agua para inyección en el que introducimos 1 ml. de la solución concentrada problema. Con jeringa y aguja diferentes se toma la dosis adecuada. Como norma general se desecha el sobrante de cada dilución.

Vía oral

Es quizás la más complicada. La presentación en cápsulas o grageas, aunque éstas no sean entéricas, hacen realmente difícil el fraccionamiento para adaptarlas a una dosis determinada de este modo se recurre a pulverizaciones, suspensión extemporánea y administración de la parte proporcional. En algunos casos y tal como se cita para el propanolol en *Manual de pediatría, Harriet Lane*, se recurre a formulaciones complejas por parte del médico para solucionar este problema. ¿Cuál sería, pues, la solución? Sin duda alguna la presentación en solución o suspensión y con una concentración tal que permitiera administrar la dosis en un volumen razonablemente pequeño.

En el cuadro adjunto presentamos algunas de las especialidades con especial problema de dosificación en nuestro hospital:

Algunos medicamentos con especial problema de dosificación en pediatría

<i>Medicamento</i>	<i>Presentación comercial mínima</i>	<i>Dosis/kg</i>
Captopril	25 mg	0,5 mg
Minoxidil	2,5 mg	0,1 mg
Hidralacina	10 mg	0,1 mg
Espironolactona	25 mg	1,0 mg
Propanolol	10 mg	0,01 mg
Furosemida	40 mg	2 mg
GRAGEAS		
CAPSULAS		

Actualmente se nos ofrece como dosis unitaria pediátrica los sobre monodosis, que en la práctica distan mucho de ser tal. Para su administración es necesario disponer de una serie de utensilios (tijeras, vaso, cucharilla para agitar, agua, etc.) que le hacen poco práctico en el hospital; por otra parte o bien se admi-

nistra una dosis fija o en otro caso es necesario una nueva operación para calcular el volumen alícuota.

La solución o suspensión extemporánea o de origen en frascos multidosis tampoco están exentos de problemas; existen problemas debido a los excipientes, que pueden ser causa de trastornos o nuevas patologías en el paciente sensible (intolerancias a la lactosa, alergia a conservantes, etc.) y problemas de utillaje para la toma y administración de la dosis adecuada. Ninguno de ellos está plenamente resuelto el día de hoy.

Para que el niño reciba su medicamento del modo más placentero posible y a la dosis correcta es necesario un gran despliegue de imaginación por parte del cuerpo farmacéutico y no industria farmacéutica tan sólo, porque debe ser empeño de todos resolver el problema totalmente pendiente que es **EL MEDICAMENTO EN PEDIATRÍA**.

CONCLUSIONES

- Desde el punto de vista terapéutico sería muy conveniente contemplar la edad pediátrica dividida en cuatro estadios: recién nacidos inmaduros, recién nacidos a término, lactantes y niños (excluidos los anteriores).
- Cuando se necesite recurrir a la extrapolación de dosis partiendo de los datos del adulto, ésta deberá hacerse en función de la superficie corporal y no peso.
- Deberán monitorizarse todos aquellos medicamentos con bajo índice terapéutico y fundamentalmente en recién nacidos, ya sean inmaduros o a término.
- Todos los fármacos deberían contemplar en la presentación farmacéutica la administración pediátrica.
- Debería formarse al personal de enfermería a fin de valorar eficazmente la influencia que puede tener sobre la dosificación, el material empleado en la toma y administración de la dosis.

BIBLIOGRAFIA

1. ROBERTS, R.J., *Drug Therapy in Infants. Pharmacologic Principles and Clinical Experience*, W. B. Saunders Company, 1984.
2. GRAEME, S., *Avery. Drug Treatment*, 2nd edition, Australia, ADIS Press Australasia Pty Limited, 1980.
3. *The Medical Letter* (ed. esp.), vol. 7, **25**: 1985.
4. MORAGA LLOP, F. M., *V Curso de educación continuada en Pediatría*, Hospital Infantil Vall d'Ebron, Barcelona, 1984.
5. ALDRIDGE, A., ARANDA, J. V., NEIMS A. H., «Caffeine metabolism ein the newborn», *Clin. Pharmacol. Ther.*, **25**: 447, 1979.
6. *Manual de Pediatría Harriet Lane*, Servicio Harriet Lane, Centro Pediátrico Médico y Quirúrgico del Hospital Johns Hopkins, EMALSA, S. A., 1986.