

Generalidades de la Farmacología **Pediátrica**

Martes, 19 de octubre de 2010



Dra. M. Pozas. S^o Farmacia



Hospital Infantil Universitario
Niño Jesús

Comunidad de Madrid

OBJETIVOS

- Entender el desarrollo fisiológico
- Conocer los principales cambios farmacocinéticos
- Traducir dichos cambios a
dosis/monitorización/administración




- Neonato: ≤ 27 días
- Lact y preescolares: 28 días – 23 meses
- Niño: 2 – 11 años
- Adolescente: 12 – 18 años



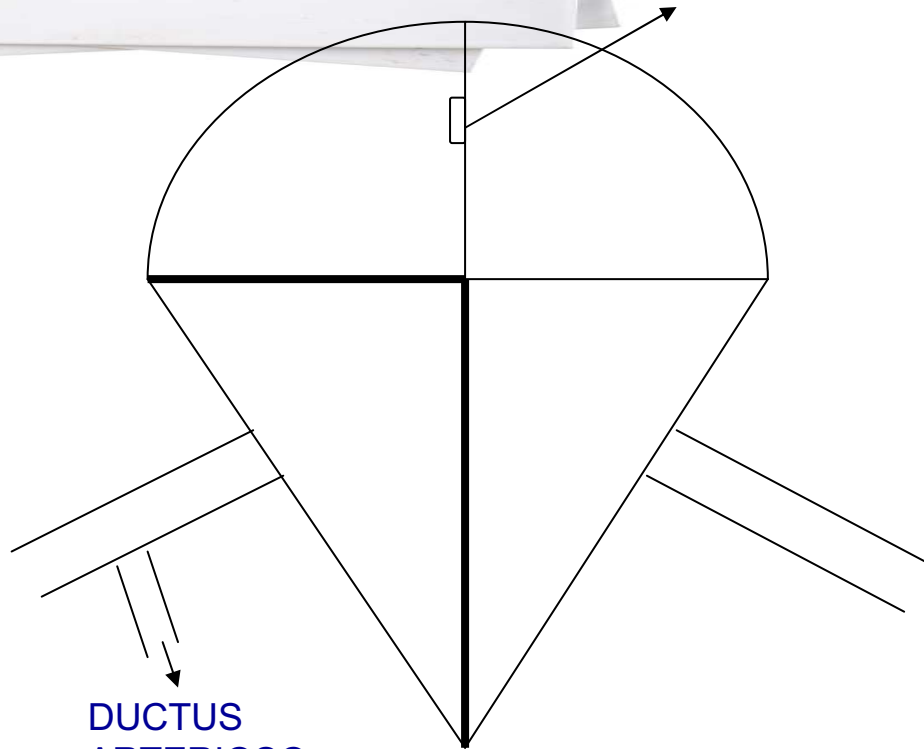


Diferencias
anatómicas y fisiológicas

- 
1. Difs cardiovasculares
 2. Difs pulmonares
 3. Difs neurológicas
 4. Superficie corporal
 5. Gastro y metabolismo
 6. Sistema urinario

Diferencias cardiovasculares

FORAMEN OVAL



DUCTUS
ARTERIOSO



| Edad | Gasto | Frecuencia | Volumen |
|---------|-------|------------|---------|
| Neonato | 0.8-1 | 145 | 5 |
| 2 años | 1.5-2 | 115 | 18 |
| 10 años | 3.8-4 | 75 | 50 |
| 15 años | 6 | 70 | 85 |



Tensión sanguínea

Percentil 95:

- Neonato: 80/50mm Hg
- Final adolescencia: 130/80 mm Hg

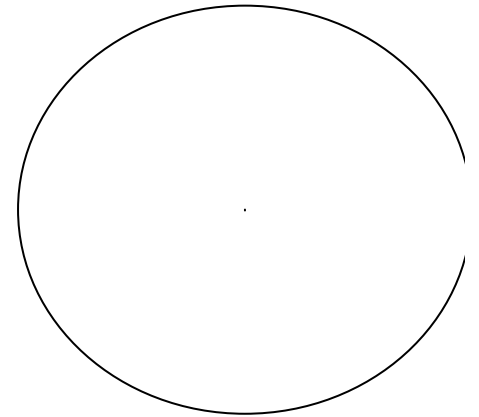
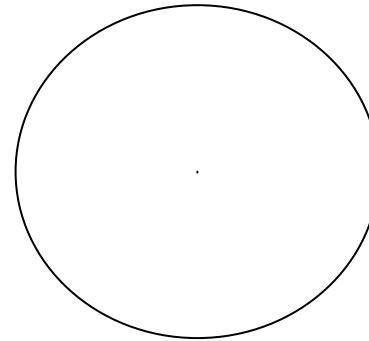
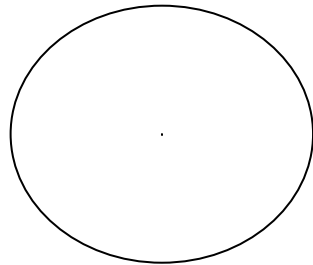
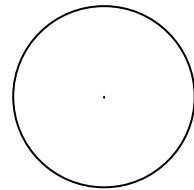


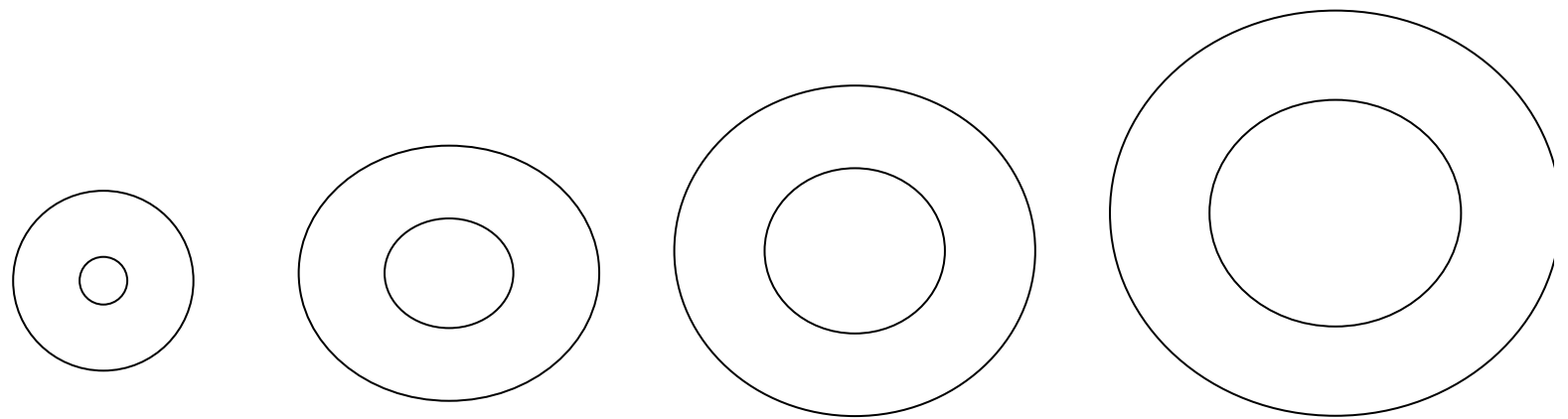
Volumen sanguíneo

- Lactante: 80ml/kg
- Niño-adolescente: 70mL/kg



Diferencias pulmonares





- ↓ cartílago de soporte – mayor distensibilidad
- ↓ músculo: efecto salbutamol
- Volumen dependiente de diafragma
- Frecuencia respiratoria mayor
 - Lactante: 30-40 resp/minuto
 - Adulto: 15-20 resp/minuto



Diferencias neurológicas

- Las estructuras principales están desarrolladas en el momento del nacimiento
- El primer año de vida el cerebro triplica su tamaño
- Escala Glasgow





Superficie corporal

- Lactante 3 veces > adulto
- ↑ riesgo absorción fármacos vía tópica



Gastro y metabolismo

- Superficie corporal \uparrow , depósitos grasa \downarrow
- Tasa metabólica incrementada
- Vaciado gástrico enlentecido, motilidad \downarrow
- Hígado: 5% peso total



Regulación glucemia

- Escasos depósitos de glucógeno y grasa
- Altas necesidades metabólicas



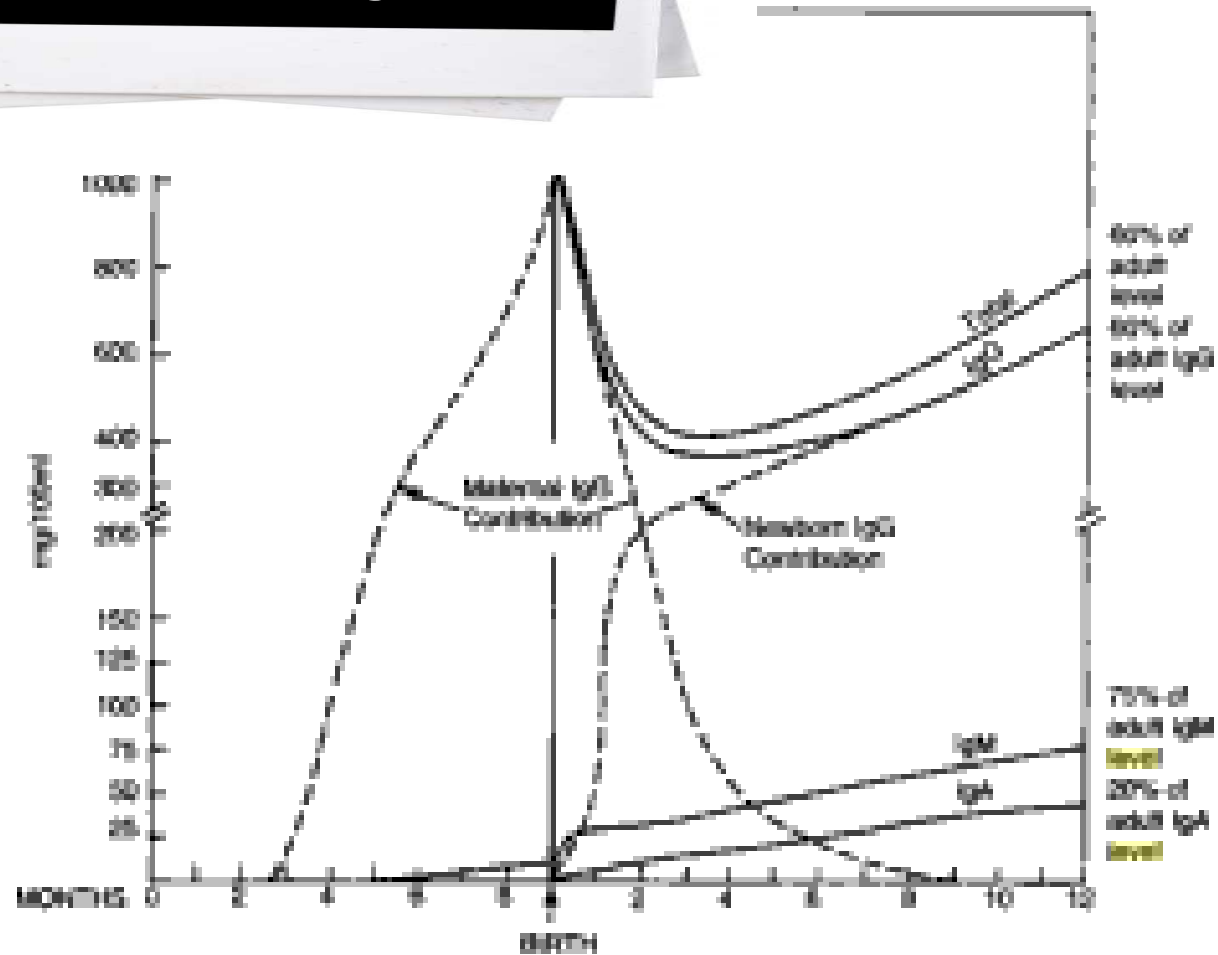



Sistema urinario

- Menor capacidad para concentrar la orina
- Producción urinaria:
 - Lactante y niño 1-2ml/kg/h
 - Adolescente y adulto 0.5ml/kg/h
- Desarrollo riñón hasta 2-3 años




Diferencias inmunológicas





Diferencias
farmacocinéticas

- 
1. Absorción
 2. Distribución
 3. Metabolismo
 4. Eliminación



Absorción

- Vía oral:
 - pH elevado
 - Menor peristalsis
 - Falta de flora intestinal
 - ↓ primer paso hepático
 - Inmadurez de la membrana digestiva



- Vía oral:

| Factor | Efecto de la edad | Fármaco |
|---------------------------------------|-------------------|---|
| pH | Neonatos: pH ↑ | Inestable en medio ácido: ↑disponibilidad (p.e.pen icilina G) Estable en medio ácido: ↓disponibilidad (fenobarbital) |
| Vaciado gástrico/Motilidad intestinal | Neonatos: ↓ | Absorción más lenta |



- Vía oral:

| Factor | Efecto de la edad | Fármaco |
|--|--|---|
| Superficie absorptiva del tubo digestivo | Proporcionalmente mayor que en el adulto | Mayor absorción |
| Inmadurez de la membrana digestiva | | Puede producir la absorción de fármacos que normalmente no se absorben por esta vía (aminoglucósidos) |
| Flora intestinal | Vida fetal: tracto estéril Colonización progresiva a partir 4-8 horas Valor de adulto a los 4 años | Vitamina K |



- Vía oral:

| Factor | Efecto de la edad | Fármaco |
|-------------------------|--------------------------|--|
| Primer paso hepático | Disminución | Aumenta la disponibilidad (zidovudina 89% en 1ª semana, 61% en lactante mayor) |
| Reflujo gastroesofágico | Primer año de vida | Reguritación de la medicación, retraso del vaciado, absorción variable. |



- Vía intramuscular:
 - Dolorosa
 - Absorción imprevisible
 - No ofrece ventajas sobre la vía oral



- Vía intramuscular:

| Factor | Efecto de la edad | Fármaco |
|----------------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| Flujo sanguíneo muscular | Neonatos: ↓ | Absorción ↓ |
| Contracción muscular | Neonatos: ineficiente | |
| Capilares en músculo esquelético | Neonatos: ↑ | ¿contrarresta los otros efectos? |



- Vía percutánea:
 - Estrato córneo
 - Hidratación
 - Superficie/peso



- Vía percutánea:

| Factor | Efecto de la edad | Fármaco |
|---|-------------------|--|
| Estrato córneo | Prematuros: ↓ | ↑ la absorción sistémica de los fármacos tópicos |
| Perfusión cutánea/hidratación de la epidermis | Niños: ↑ | |
| Superficie/peso | Niños: ↑ | |



- Vía rectal:
 - Dolorosa
 - Absorción imprevisible
 - No ofrece ventajas sobre la vía oral



- Vía inhalatoria:
 - Dependiente del ritmo respiratorio

| Factor | Efecto de la edad | Fármaco |
|--------------------|-------------------------------------|---|
| Ritmo respiratorio | Niños (preescolares y escolares): ↑ | ↑ la exposición a corticoides inhalados especialmente cuando se administran con nebulizador |



Distribución

| Peso (%) | Neonato | Adulto |
|----------|---------|--------|
| Músculo | 25 | 40 |
| Corazón | 0,5 | 0,4 |
| Hígado | 5 | 2 |
| Cerebro | 12 | 2 |





80 % agua

- Mayor contenido de agua
 - 80 % neonato
 - 60 % adulto
- Dosis mayores por kg
- Menos grasa corporal



– Unión a proteínas

- ↓ albúmina

– BHE





Metabolismo

- Reacciones de fase I
 - Oxidación/reducción
 - CYP450



– CYP450

- No todas presentes en nacimiento
- Desarrollo no lineal, errático
- Diferencias interindividuales
- Inducibles



– Reacciones de fase II

- Sulfatación
- Glucuronación
 - 10% de los valores del adulto en el nacimiento
 - Bilirrubina
 - Síndrome del niño gris



Farmacología- Farmacogenética

- Raza
- Género
- Pubertad



ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Nov. 2006, p. 3548–3555
0066-4804/06/\$08.00+0 doi:10.1128/AAC.00943-05
Copyright © 2006, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 50, No. 11

Population Analysis of Weight-, Age-, and Sex-Related Differences in the Pharmacokinetics of Lopinavir in Children from Birth to 18 Years[∇]

Vincent Jullien,^{1,2,3,5,11} Saïk Urien,^{6,10,11} Déborah Hirt,^{1,3,5,11} Constance Delaugerre,^{1,2,7,9}
Elisabeth Rey,^{1,2,3,5,11} Jean-Paul Teglas,⁶ Paula Vaz,^{1,2,8,9} Christine Rouzioux,^{1,2,7,9,11}
Marie-Laure Chaix,^{1,2,7,9} Eugenia Macassa,^{1,2,8,9} Ghislaine Firtion,^{2,4,5} Gérard Pons,^{1,2,3,5,11}
Stéphane Blanche,^{1,2,8,9,11} and Jean-Marc Trétiuyer^{1,2,3,5,11}



TABLE 4. Lopinavir efficacy after 12 months of treatment in pretreated children by age and sex^a

| Age (yr) | Characteristic | Girls | Boys |
|----------|--|-------|------|
| <12 | No. of children | 9 | 12 |
| | Age | 8.6 | 6.4 |
| | Baseline VL (log ₁₀ no. of copies/ml) | 4.5 | 4.9 |
| | Baseline no. of LPV mutations | 3 | 3 |
| | Lopinavir dose (mg) | 266 | 266 |
| | AUC ₀₋₁₂ (mg · h/liter) | 108 | 116 |
| | VL decrease (log ₁₀ copies/ml) | -1.7 | -2.5 |
| | No. of children with VLs <50 copies/ml | 6 | 6 |
| >12 | No. of children | 6 | 9 |
| | Age | 14.8 | 15 |
| | Baseline VL (log ₁₀ copies/ml) | 4.9 | 5.2 |
| | Baseline no. of LPV mutations | 3 | 4 |
| | Lopinavir dose (mg) | 399 | 399 |
| | AUC ₀₋₁₂ (mg · h/liter) | 97 | 75 |
| | VL decrease (log ₁₀ no. of copies/ml) | -2.5 | -0.5 |
| | No. of children with VLs <50 copies/ml | 4 | 2 |

^a All values provided are median values. LPV, lopinavir; VL, viral load.





Eliminación

- Nefronas comienzan a formarse a las 9 semanas.
- Riñón maduro al año
- Cockcroft y Gault sólo para > 18 años
- Traub and Johnson:
 - $CrCl = K \times h / SCr$



Ejemplo: gentamicina

- Volumen de distribución:
 - Neonato: 0.6L/kg
 - Adulto: 0.25L/kg
- Niveles: pico 4-8mcg/mL, valle <2mcg/mL
- Dosis 2.5mg/kg cada 8-36h
- Intervalo según edad y función renal





Factores que influyen
en la administración

1. Capacidad
2. Enfermedad: aguda o crónica
3. Adecuación para paciente/cuidador
4. El colegio
5. Adolescencia
6. Paciente discapacitado
7. Diferencias culturales





CONCLUSIONES:

- Absorción oral puede ser errática
- $V_d \uparrow$: dosis/kg mayores
- Metabolismo y eliminación disminuida → mayor vida media





Gracias por vuestra atención
mpozah.nhjs@salud.madrid.org