

# Farmacología básica para el pediatra de atención primaria



A. R. Solórzano Martín, M. Á. Cruz Martos

Servicio de Farmacia. Área 10 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. Madrid.

## NOCIONES BÁSICAS DE FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Para que un fármaco produzca sus efectos terapéuticos o tóxicos debe alcanzar una concentración determinada en su lugar de acción, el medio en el que interactúa con sus receptores. La farmacocinética estudia el curso temporal de las concentraciones y cantidad de los fármacos y sus metabolitos en los tejidos, líquidos biológicos y excreciones, así como su relación con la respuesta farmacológica.

La concentración de fármaco en el lugar de acción es consecuencia de los siguientes procesos:

- Absorción: contempla la liberación de la forma farmacéutica, la disolución del fármaco y su absorción propiamente dicha.
- Distribución: el fármaco debe llegar desde su lugar de absorción a la circulación sistémica y posteriormente a los tejidos. La concentración de fármaco que se encontrará finalmente en los tejidos dependerá de la mayor o menor fijación del mismo a las proteínas del plasma. Sólo el fármaco libre difundirá a los tejidos.
- Eliminación: se realiza fundamentalmente por metabolismo hepático o por excreción del fármaco inalterado a través de la orina, la bilis, etc.

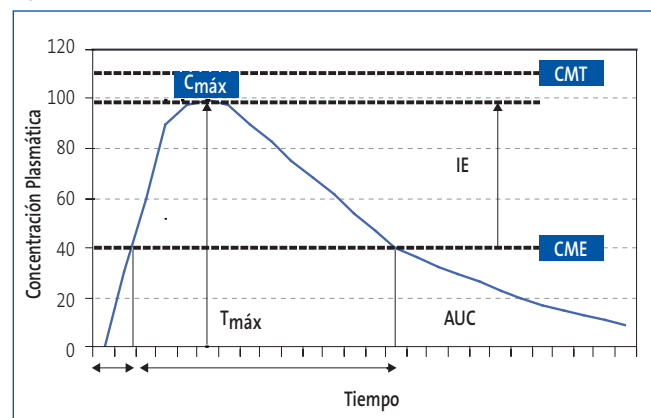
La intensidad de estos procesos varía con el tiempo; así, después de la administración de un fármaco oral, va aumentando la concentración plasmática predominando la absorción sobre la eliminación. Cuando los procesos de absorción y eliminación se equilibran se consigue la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ). El tiempo que transcurre desde la administración del fármaco hasta que alcanza la  $C_{m\acute{a}x}$ , es lo que se denomina  $T_{m\acute{a}x}$  (figura 1). Posteriormente se reduce por un aumento de la eliminación sobre la absorción del fármaco.

La concentración por encima de la cual se observa el efec-

to terapéutico es lo que se llama concentración mínima eficaz (CME). Ésta tiene un intervalo de seguridad que si es rebasado por exceso se pueden observar efectos tóxicos. La concentración mínima tóxica (CMT) sería este margen superior. La concentración en los tejidos varía en función de la unión a proteínas, el flujo sanguíneo o la afinidad del fármaco por un determinado tejido<sup>1</sup>.

El rango entre la CME y la CMT conforma el margen terapéutico del fármaco, intervalo de concentración dentro del cual existe una alta probabilidad de conseguir la eficacia terapéutica con una toxicidad mínima<sup>2</sup>. El tiempo que transcurre desde la administración hasta el comienzo del efecto farmacológico, es decir, cuando la concentración plasmática alcanza la CME, se denomina periodo de latencia. La intensidad del efecto está relacionada con la concentración máxima que se alcance. La duración de la acción dependerá del tiempo transcurrido entre que se alcanza la CME y el momento que desciende por debajo de ésta, lo que se denomina

Figura 1. Curso temporal de la concentración plasmática de un fármaco



$C_{m\acute{a}x}$ : concentración plasmática máxima; AUC: área bajo la curva;  
CMT: concentración mínima tóxica; CME: concentración mínima eficaz;  
 $T_{m\acute{a}x}$ : tiempo en alcanzar la concentración máxima; PL: periodo de latencia;  
TE: tiempo eficaz; IE: intervalo eficaz.

tiempo eficaz (TE). Aquí hay que considerar que hay fármacos que se acumulan en los tejidos y aquellos que tienen una acción irreversible cuyos efectos se prolongarán más allá de sus niveles plasmáticos. El área bajo la curva (AUC) representa la concentración del medicamento en el plasma sanguíneo a lo largo del tiempo<sup>1</sup>.

El éxito de un tratamiento farmacológico depende en gran medida del régimen posológico pautado, pero su selección se ve dificultada por las diferencias entre individuos a nivel farmacocinético y farmacodinámico<sup>2</sup>. La farmacocinética de un medicamento puede variar entre individuos porque los procesos de absorción, distribución y eliminación sean alterados. Por otro lado, la respuesta de los fármacos va a depender de factores farmacodinámicos, que producen alteraciones de la sensibilidad del organismo al fármaco y, consecuentemente, su efecto terapéutico. Estos factores farmacodinámicos incluyen:

- factores patológicos: alteraciones a nivel renal, hepático, etc.;
- factores iatrogénicos: interacciones entre fármacos;
- factores fisiológicos: entre ellos se incluye la edad, siendo importantes las diferencias entre el niño, el adulto y el anciano.

## RELEVANCIA DE LA FARMACOCINÉTICA EN LA INFANCIA

Los niños tienen características farmacocinéticas y farmacodinámicas peculiares y dinámicas, ya que la niñez comprende un periodo de crecimiento y maduración de órganos y sistemas que puede dar lugar a una diferente respuesta a los fármacos. Estos cambios pueden requerir pautas terapéuticas especiales. Podemos diferenciar distintas etapas en el niño:

- Neonatal: se caracteriza por una inmadurez hepática y renal, pero con un rápido crecimiento que va ocasionando importantes alteraciones en el metabolismo y eliminación de los fármacos. En esta etapa tendremos que individualizar los tratamientos teniendo en cuenta que existe una baja tolerancia por efectos adversos y será difícil identificar eficacia o toxicidad.
- Infancia: la ganancia de peso y la composición de agua corporal cambia el escenario. En el niño de un año el aclaramiento hepático puede ser mayor, lo que determina que la dosis pueda ser similar o mayor a la del adulto.

- Adolescente: en esta etapa no hay alteración farmacocinética, pero el desarrollo sexual produce cambios en el tamaño y composición corporal, lo que puede afectar al metabolismo de los fármacos. En esta edad hay que tener en cuenta hábitos ocultos como fumar o beber alcohol, así como problemas como la bulimia o anorexia<sup>4</sup>.

Se ha escrito mucho sobre precisar la dosis en los niños basada en edad, peso y superficie. Sin embargo, hay pocos ensayos clínicos en niños que nos definan claramente la pauta posológica eficaz y segura, y muchas veces se extrapolan los datos de los adultos adaptándolos al menor peso del niño. Pero, por los cambios comentados anteriormente, la respuesta en los adultos no permite predecir la respuesta en los niños, por lo que deberíamos tener estudios realizados especialmente en niños, sobre todo con aquellos fármacos con un margen terapéutico estrecho (digoxina, aminoglucósidos, etc.) que requieren dosificación precisa. El resto de los medicamentos utilizados en la práctica suelen ser poco tóxicos y habitualmente tienen un margen terapéutico amplio.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DIFERENCIALES EN LA INFANCIA

Las diferencias fisiológicas de los niños respecto a los adultos afecta a los distintos parámetros farmacocinéticos, que se exponen a continuación.

### Absorción

Las vías de administración del fármaco más comunes son oral, parenteral y rectal.

La absorción de un fármaco tras su administración por *vía oral* depende del pH gástrico, la motilidad intestinal y el primer paso hepático. En el neonato, la secreción de ácido gástrico está reducida hasta los 6 meses de edad, lo que resulta en un pH gástrico elevado que favorece la absorción de bases débiles como la penicilina y disminuye la absorción de fármacos como el fenobarbital, la fenitoína o la rifampicina<sup>1</sup>.

También hay diferencias, frente al adulto, y hasta los 4 meses de edad, en el vaciado gástrico y motilidad intestinal<sup>5</sup>, presentando un tránsito intestinal más rápido que los adultos (por ello las presentaciones de liberación prolongada probablemente no produzcan absorción fiable en los niños)<sup>4</sup>.

En la [figura 2](#) se pueden apreciar los cambios que se producen en la estructura y función del tracto gastrointestinal a lo largo de la vida<sup>5</sup>.

Al haber una inmadurez hepática en los neonatos, la biodisponibilidad oral del medicamento puede mostrar mayor variabilidad interindividual que en los adultos<sup>4</sup>.

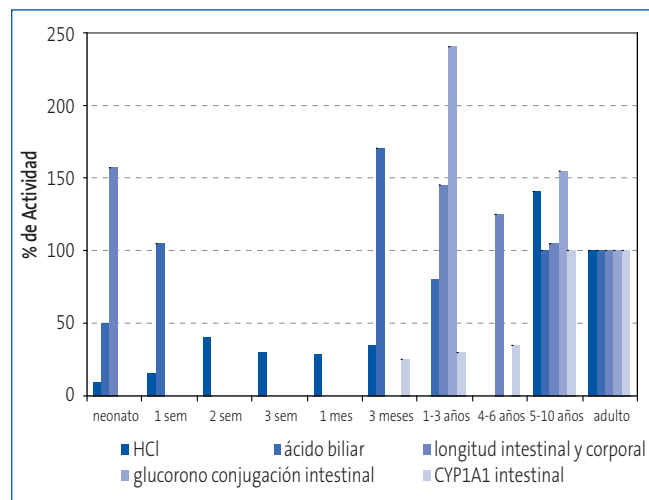
En la infancia se tiene reducida la secreción biliar, lo que dificulta la absorción de sustancias liposolubles como la vitamina E<sup>3</sup>.

Las comidas pueden interferir en el proceso de absorción de determinados fármacos, lo que hará disminuir su concentración. Este es el caso de la isoniazida, la rifampicina, gran parte de las tetraciclinas (excepto la doxiciclina), las penicilinas de amplio espectro y algunos fármacos antidiabéticos como la glibenclamida y la glipizida<sup>4</sup>. Otras veces los alimentos puede reducir la intolerancia digestiva<sup>6,7</sup>.

La interacción medicamento-alimento puede ocasionar tanto fallo terapéutico del medicamento como situaciones de desnutrición (importante en caso de antibióticos, corticoides y antiácidos). Los niños son un grupo vulnerable, dado que sus sistemas de detoxificación no se han desarrollado completamente y porque con frecuencia se administran simultáneamente alimentos con medicamentos para enmascarar su sabor<sup>8</sup> ([tabla 1](#)).

La *absorción percutánea* está aumentada en los lactantes y niños, dado que su piel es más permeable y tiene un menor espesor que en los adultos. Es mayor si la piel está edematosa, quemada o bajo un vendaje compresivo.

Figura 2. **Cambios en la función gastrointestinal en las distintas etapas de la vida**



Adaptado de: Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. NEJM. 2003; 349:1157-67.

La exposición sistémica puede ser mayor que en el adulto y puede ocasionar efectos adversos, por ello se debe tener precaución al administrar corticoides, antihistamínicos o antisépticos (povidona y ácido bórico) administrados por vía tópica. En la literatura hay notificaciones de sordera por el uso de aminoglucósidos + polimixina (sprays para quemaduras)<sup>1,4,5</sup>.

La *absorción rectal* se utiliza en pacientes que vomitan y en niños que se resisten a tomar el medicamento por vía oral. Esta vía no es ideal ya que existe alta variabilidad interindividual en su absorción. Los niños tienen más contracciones y de mayor amplitud, lo que puede aumentar la expulsión de formas sólidas como los medicamentos, y efectivamente se reduce la absorción de fármacos como la eritromicina o el paracetamol<sup>5</sup>. También limitan su uso el que haya escasez de presentaciones, el trauma de la inserción y la irritación de los excipientes. Algunos medicamentos que se utilizan habitualmente, como antieméticos, antipiréticos, hipnosedantes o anticonvulsivantes (diazepam), disponen de esta forma farmacéutica<sup>4</sup>.

La administración por vía *inhalatoria* se usa ampliamente en niños; aunque su meta es conseguir efecto local, hay que tener en cuenta que también hay exposición sistémica. La arquitectura del pulmón y la capacidad pulmonar influyen en la absorción del fármaco<sup>5</sup>.

### Distribución

Las alteraciones en la fase de distribución afectan al conjunto de la población pediátrica, aunque en mayor medida a los neonatos<sup>2</sup>. Una vez absorbido, el fármaco ha de pasar de la circulación sistémica a los tejidos, lo que dependerá de su unión a proteínas y de la composición corporal (cantidad de agua y grasa corporal)<sup>1</sup>.

Los niños tienen un mayor volumen de fluido extracelular. También el contenido en grasa es menor que en los adultos ([figura 3](#)). El medicamento se distribuye entre el agua extracelular y los depósitos de grasa en función de su liposolubilidad. La proporción de agua es más alta en el neonato pre-

Tabla 1. **Factores de riesgo para toxicidad aguda con paracetamol**

- Dosis superiores a 150 mg/kg de peso
- Dosis incorrectas en niños con sobrepeso (20% de su peso ideal)
- Enfermedad que curse con fiebre
- Malnutrición o uso en pautas de 4-6 horas en niños con poca ingesta de alimentos por vómitos
- Administración conjunta con medicamentos que inducen el citocromo P450 (fenobarbital, fenitoína o rifampicina)

turo y a término que en los adultos, por lo que los fármacos hidrosolubles con poca unión a proteínas (sulfamidas, penicilinas, aminoglucósidos) tendrán un volumen de distribución mayor en el prematuro. Así, estos medicamentos se administrarán a dosis iniciales más altas y en base a su peso corporal. Sin embargo, tras la dosis inicial o dosis de carga, el intervalo de dosis puede necesitar aumentarse o disminuirse para compensar la disminución de la función hepática o la excreción renal<sup>14</sup>. El estado de hidratación también es importante. Una severa deshidratación en los niños puede aumentar el efecto de muchos fármacos con pequeño volumen de distribución como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aminoglucósidos, antiépilépticos y la teofilina<sup>4</sup>.

La capacidad de unión del fármaco a proteínas depende de la cantidad de proteína disponible, el número de sitios de unión disponibles, la afinidad del fármaco por la proteína, las condiciones fisiológicas del paciente y la presencia de sustancias endógenas que compitan por los sitios de unión de las proteínas; esto está relacionado con la edad. La albúmina, alfa<sub>1</sub>-glicoproteína, y lipoproteína, son las principales proteínas plasmáticas a las que se unen los fármacos<sup>9</sup>. El neonato (hasta 10-12 meses) tiene menor porcentaje de albúmina (que tiene una reducida afinidad por ácidos leves), lo que unido a una mayor presencia de sustancias desplazantes como la bilirrubina o los ácidos grasos libres (capaces de desplazar al fármaco de los sitios de unión a la albumina), hace que se produzca una reducción en el porcentaje de unión a proteínas de algunos fármacos, por lo que la fracción libre de fármacos será mayor incrementando el volumen aparente de distribución<sup>2</sup>. Algunos fármacos ácidos como fusídico, cefalosporinas, penicilinas, salicilatos, sulfasa-

lazina pueden desplazar a la bilirrubina de su unión a la albúmina con riesgo de kernicterus<sup>1</sup>.

A partir del año de vida, la unión a proteínas es similar a la del adulto, pero puede estar reducida en presencia de uremia, síndrome nefrotóxico, alteraciones hepáticas o malnutrición. La unión a proteínas de los salicilatos se satura a altas concentraciones facilitando su penetración en el sistema nervioso central (SNC)<sup>1</sup>.

Factores asociados con el desarrollo de una enfermedad como alteraciones en el flujo sanguíneo, permeabilidad de las células o gasto cardíaco, pueden influir en la distribución del medicamento<sup>5</sup>.

### Eliminación

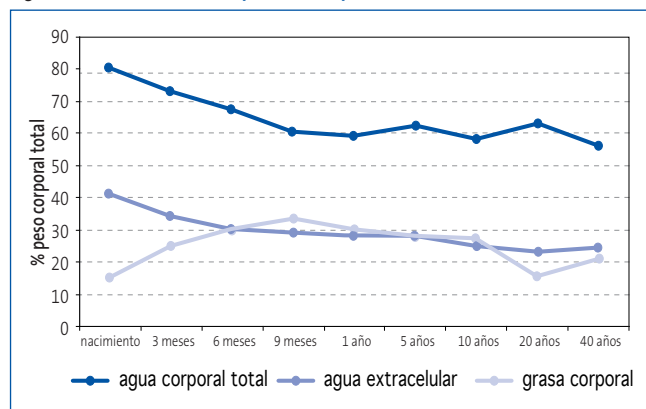
La eliminación del fármaco se denomina en términos farmacocinéticos "aclaramiento" (renal y hepático).

### Metabolismo hepático

Los niños recién nacidos tienen los mismos sistemas enzimáticos que los adultos, pero cuantitativamente reducidos, incrementándose con la edad<sup>2</sup>. Las vías de metabolización más importantes son: glucuronidación, desmetilación, hidroxilación, conjugación y oxidación<sup>1</sup>.

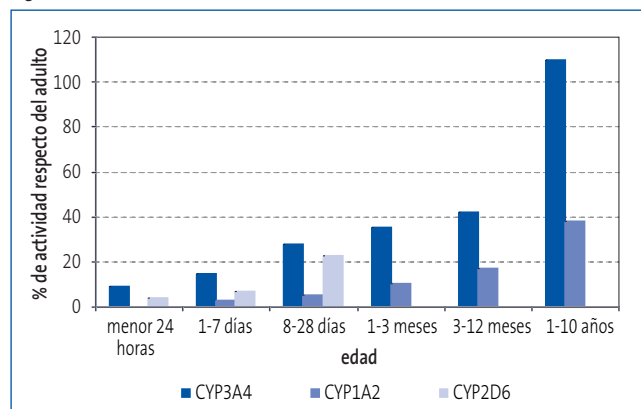
La concentración de enzimas oxidativas al nacer es similar a las del adulto, pero su actividad es mucho más baja. La eliminación por esta vía de la fenitoína o el diazepam está disminuida. La capacidad metabólica del sistema citocromo P monoaminoxigenasa es similar a los adultos a los 6 meses de edad. Y la capacidad de la deshidrogenasa alcohol es similar a la de los adultos a los 5 años de edad<sup>9</sup>. La oxidación y conjugación con ácido glucurónico están generalmente

Figura 3. Cambios en la composición corporal



Adaptado de: Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. NEJM. 2003; 349:1157-67.

Figura 4. Actividad del citocromo P450 relacionado con la edad



Adaptado de: Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. NEJM. 2003; 349:1157-67.

más disminuidas en neonatos. Sin embargo, la desmetilación y conjugación con el sulfato y la glicina suelen ser similares al adulto<sup>2,4</sup>.

En la figura 4 se representa la forma en que varía con la edad la actividad de algunas isoformas del citocromo P450.

Al finalizar la maduración metabólica, el niño tiene una capacidad metabólica mayor que el adulto, ya que el volumen del hígado en proporción a su peso es el doble en la infancia que en el niño de 14 años. Esta mayor capacidad metabólica en el niño se observa con fármacos como los antiepilépticos, el diazepam, el propranolol o el dextropropoxifeno<sup>1</sup>.

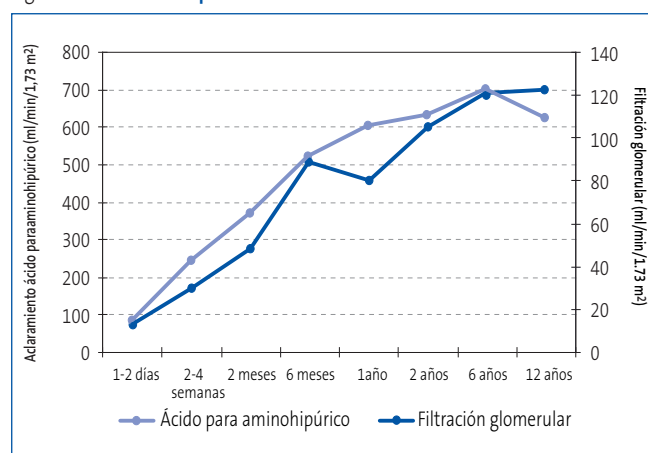
### Excreción renal

La cantidad de medicamentos que es filtrada en los riñones depende de la función glomerular, el flujo renal sanguíneo y la unión del fármaco a las proteínas.

La excreción renal está disminuida en los recién nacidos por la inmadurez de la filtración glomerular y la secreción tubular. La filtración glomerular está bastante reducida en neonatos de edad gestacional inferior a 34 semanas, incrementándose de manera proporcional con la edad postconcepcional, alcanzando valores de adultos a los 3-6 meses. La secreción tubular se va incrementando a lo largo del primer año de vida. La maduración final de la función renal se produce alrededor de los 3 años<sup>2</sup>. La figura 5 resume la evolución con la edad del proceso de secreción tubular mediante el aclaramiento de ácido paraaminohipúrico y la tasa de filtración glomerular<sup>5</sup>.

El flujo renal se asemeja al del adulto entre los 5-12 meses de edad<sup>9</sup>.

Figura 5. Variación del proceso de secreción tubular con el crecimiento



Adaptado de: Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. NEJM. 2003; 349:1157-67.

## CARACTERÍSTICAS DE ALGUNOS GRUPOS DE MEDICAMENTOS

### Ibuprofeno

El ibuprofeno oral se absorbe en el tubo digestivo, parcialmente en el estómago y después en forma completa en el intestino delgado, alcanzando la  $C_{máx}$  entre 1 y 2 h tras la ingestión<sup>10</sup>. La absorción del ibuprofeno, así como las concentraciones plasmáticas, se ven reducidas cuando se administra con las comidas. El pico máximo de concentración plasmática se reduce entre el 30% y el 50% y el tiempo que transcurre hasta alcanzar esta concentración aumenta en 30 a 60 minutos. La absorción no se ve afectada por la administración junto a antiácidos de aluminio o magnesio<sup>11</sup>. La repercusión clínica de esta interacción no resulta significativa<sup>12</sup>. Puede administrarse directamente o bien diluido en agua<sup>13</sup>.

En niños, el efecto antipirético de la suspensión del ibuprofeno se produce a la hora de la administración, siendo máxima entre las 2 y las 4 h. Este efecto tiene una duración entre 6 y 8 h (según la dosis sea de 5 o 10 mg/kg).

El ibuprofeno se une a proteínas plasmáticas entre el 90-99%. No se han publicado datos sobre la distribución en humanos, aunque puede ser que estuviera alterada en función de la edad o la existencia o no de fiebre. No se conoce la relevancia clínica de esta diferencia. El ibuprofeno no ha sido detectado en la leche materna<sup>11</sup>.

La semivida de eliminación del fármaco es de 1,8 a 3,5 h. En los niños, a las dosis habituales, es similar a los adultos (1,6 h), aunque el aclaramiento total puede estar modificado en función de la edad o la fiebre, siendo en los prematuros al menos 10 veces mayor que en los adultos. Se ha sugerido que los cambios en el aclaramiento pueden producir cambios en el volumen de distribución de los niños con fiebre<sup>11,12</sup>. Tras el metabolismo hepático (hidroxilación, carboxilación, conjugación), los metabolitos farmacológicamente inactivos se eliminan en forma completa, principalmente por vía renal (90%), así como por vía biliar<sup>13</sup>. El metabolismo y excreción en prematuros no ha sido evaluado<sup>11</sup>.

A dosis elevadas (15-25 mg/kg), como las empleadas para el tratamiento de la fibrosis quística, muestra variabilidad individual en el aclaramiento y el volumen de distribución. En pacientes con esta patología, para que el tratamiento resulte eficaz y seguro es importante tener en cuenta, además del peso del paciente, factores como el tipo de formulación o la coincidencia o no de la toma con la ingesta de la comida. A las dosis habituales (5-10 mg/kg), no existen variaciones farmacocinéticas relevantes clínicamente en los niños<sup>14</sup>.

**Efectos adversos** en niños: el riesgo de hospitalización por hemorragia digestiva, insuficiencia renal o anafilaxia es similar al de los niños tratados con paracetamol. El uso junto con corticoides o inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) puede aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal. La sobredosis aguda de ibuprofeno presenta una menor incidencia de efectos adversos que la del paracetamol. Dosis menores de 100 mg/kg probablemente no producen toxicidad en niños, produciéndose manifestaciones clínicas a dosis de 300 mg/kg<sup>10,13</sup>.

El riesgo de toxicidad renal en niños se ve incrementado con situaciones asociadas a descenso de perfusión renal, deshidratación, hipovolemia e hipotensión. También puede verse incrementado por la existencia de enfermedad renal o el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos como la furosemida, los aminoglicósidos o los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)<sup>15</sup>.

### Antihistamínicos

Los antihistamínicos más utilizados en niños son la loratadina y la dexclorfeniramina<sup>16</sup>. Sus peculiaridades farmacocinéticas hacen que tengan diferencias esenciales, como el paso a través de la barrera hematoencefálica.

#### Loratadina

La loratadina se absorbe rápidamente en el tubo digestivo después de la administración oral, alcanzando la  $C_{m\acute{a}x}$  aproximadamente a la hora. Al administrarla junto con alimentos, aumenta la biodisponibilidad, incrementando el área bajo la curva en un 40%, y se retrasa el tiempo en alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas en aproximadamente una hora, aunque no parece influir en su efecto clínico<sup>10,12,17</sup>. El efecto antihistamínico se puede observar en 1-4 h tras la administración oral<sup>11</sup>. Distribución: no atraviesa la barrera hematoencefálica. Los estudios han demostrado una considerable variabilidad en los individuos sanos en los datos farmacocinéticos (área bajo la curva de concentración en plasma [AUC], el aclaramiento y el volumen de distribución). Se une a las proteínas plasmáticas en un 97%. Eliminación: sufre un amplio metabolismo en el citocromo P450, isoenzima CYP3A4 (fundamentalmente por hidroxilación y conjugación) y también por el isoenzima CYP2D6, lo que le puede hacer menos susceptible a interacciones que otros antihistamínicos, siendo su principal metabolito la desloratadina. El 80% de la dosis se excreta en orina y heces en igual distribución, principalmente como metabolitos. La semivida de eliminación es de 12 a 15 h. En la leche materna

se ha detectado loratadina y sus metabolitos, aunque en cantidades mínimas<sup>10-12</sup>.

No debe ser administrado a niños menores de dos años. Puede causar excitación en niños.

#### Dexclorfeniramina

Los datos farmacocinéticos que se muestran pertenecen a la clorfenamina, el fármaco racémico.

Es bien absorbida en el tracto gastrointestinal, sufriendo un metabolismo en la mucosa gástrica y un metabolismo hepático de primer paso. Su administración junto con alimentos retrasa la absorción pero no afecta a la biodisponibilidad del fármaco. El efecto antihistamínico se puede observar a las 6 h tras la administración oral y puede permanecer hasta 24 h después. Distribución: alrededor de un 70% se une a proteínas plasmáticas. Se distribuye ampliamente a través de los tejidos y al SNC, por lo que puede producir somnolencia ligera o moderada. La concentración máxima se produce a las 3 h de la administración. Eliminación: se elimina fundamentalmente a través de la orina y su vida media de eliminación es aproximadamente de 20 h. En niños la semivida de eliminación es inferior a los adultos. Se desconoce si se excreta en leche materna, por lo que no se debe administrar durante la lactancia<sup>4,11,18</sup>.

No debe ser administrado a niños menores de dos años<sup>18</sup>.

#### Otros antihistamínicos

En cuanto a otros antihistamínicos, la cetirizina se elimina más rápidamente en niños que en adultos (entre 3 y 5 h frente a 8 h). A pesar de ello, la duración del efecto es similar a los adultos, por lo que no parecen necesarios cambios en la dosis. En el caso de la fexofenadina los resultados farmacocinéticos son similares a los de los adultos<sup>19</sup>.

La presentación de antihistamínicos más utilizada en niños es en jarabe<sup>16</sup>. Estas presentaciones suelen contener sacarosa, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con intolerancia a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, deficiencia de sacarasa-isomaltasa y pacientes diabéticos.

#### Corticoides tópicos

La absorción percutánea de los corticoides tópicos varía entre los pacientes. Cuando se utilizan por vía tópica pueden mostrar una penetración en cantidad suficiente como para tener un efecto sistémico, lo que se ve favorecido por el uso de un vendaje oclusivo o en el caso de una piel lesionada. Se ha observado que el uso de un apósito oclusivo de hi-

drocortisona durante 96 h mejora sustancialmente la penetración percutánea del fármaco; sin embargo, dicho uso hasta durante 24 h no parece alterar la penetración de la hidrocortisona de aplicación tópica<sup>10,11</sup>.

Tras la aplicación tópica en piel no lesionada, sólo cantidades mínimas del fármaco alcanzan la dermis y, posteriormente, la circulación sistémica. Sin embargo, la absorción es considerablemente mayor cuando la piel ha perdido su capa de queratina, está inflamada o presenta enfermedades de la barrera epidérmica (por ejemplo, psoriasis, eccema). Se absorben en mayor medida desde el escroto, axila, párpados, cara y cuero cabelludo que desde el antebrazo, rodilla, codo o palma. Incluso después de lavar la zona a tratar, se puede producir la absorción prolongada de los corticoides tópicos, posiblemente porque el fármaco se mantiene en el estrato córneo<sup>11</sup>.

La absorción percutánea en los niños está aumentada debido a que presentan muy poco espesor de la piel. Esto puede dar lugar a reacciones adversas con el uso de corticoides tópicos de potencia elevada utilizados para los eccemas moderados a graves o en las dermatitis del pañal<sup>4</sup>.

Otros factores que afectan a la absorción percutánea son la concentración de los productos y el vehículo en el que se incorpora para su administración tópica<sup>12</sup>.

Si alcanza el efecto sistémico, el fármaco probablemente siga las vías metabólicas de los corticoides administrados por vía sistémica. Normalmente se metabolizan en el hígado y se excretan por vía renal. Algunos corticosteroides tópicos y sus metabolitos se excretan en la bilis<sup>11</sup>. Pueden distribuirse en pequeñas cantidades en leche materna.

Se requiere especial precaución en el tratamiento con corticoides tópicos en niños y en lactantes menores de 1 año. En los niños, después de 2 o 3 semanas de tratamiento, se suele recomendar un periodo de descanso de al menos dos semanas para el restablecimiento de la epidermis adelgazada y así mantener su función barrera. Se debe administrar con la piel limpia en pequeñas cantidades en capas finas, con movimientos circulares suaves sobre la piel<sup>10</sup>.

Los corticoides tópicos más utilizados son la metilprednisolona, la betametasona y la hidrocortisona<sup>16</sup>.

## Antibióticos

Desde el punto de vista de la farmacocinética es importante conocer en los antibióticos:

- la biodisponibilidad y la variabilidad en la absorción digestiva;
- la  $C_{m\acute{a}x}$  después de la administración de una determinada dosis, de modo que alcance la concentración mí-

nima inhibitoria (CMI). Esto no es así en todos los grupos de antibióticos: mientras la acción de los betalactámicos es predecible en base a su concentración plasmática, la actividad de azitromicina depende de la respuesta inflamatoria provocada por el patógeno y la concentración del fármaco en las células inflamatorias (neutrófilos y macrófagos)<sup>20</sup>;

- la semivida plasmática y la tasa de unión a proteínas, que nos permite conocer el tiempo de permanencia del antibiótico en el organismo;
- la difusión a diferentes tejidos, de este modo la farmacocinética puede informar sobre las “barreras” existentes a la penetración de los antimicrobianos, ya sea al SNC, como a la próstata u otros tejidos, factores esenciales para una correcta selección de los antimicrobianos<sup>21</sup>.

Atendiendo a la actividad de los antimicrobianos, éstos se han clasificado en dos grupos<sup>21-23</sup>:

- *Concentración-dependientes* (aminoglucósidos, fluoroquinolonas, metronidazol, azitromicina, ketólidos y vancomicina). Estos antibióticos han de alcanzar altas dosis muy superiores a la CMI, teniendo en cuenta la máxima dosis que se puede administrar para conseguir una alta concentración sin provocar efectos tóxicos<sup>24</sup>. Éstos pueden espaciarse en el tiempo sin perder su eficacia.
- *Tiempo-dependientes* (betalactámicos, macrólidos, como la eritromicina y la claritromicina, clindamicina, espiramicina): son aquellos que para ejercer su efecto precisan de concentraciones discretamente superiores a la CMI pero mantenidas en el tiempo.

El efecto bactericida dependerá, además de la sensibilidad o resistencia del microorganismo al antibiótico, de la concentración activa del antimicrobiano alcanzada en sangre y tejidos; por ello, los puntos de corte de sensibilidad o resistencia se corrigen a la luz de la experiencia recogida a través de ensayos clínicos bien diseñados y realizados. Otro aspecto a tener en cuenta es la variabilidad interindividual en esta población<sup>21</sup>.

Aunque se han realizado pocos estudios en humanos, los que hay demuestran que existe una correlación ente la tasa AUC/CMI y la actividad bacteriológica, de modo que tasas superiores a 100 tienen fallos clínicos en el 1% de los pacientes y tasas menores de 25 tienen fracasos clínicos en torno al 43%<sup>23</sup>.

Los niños están en continuo crecimiento, por lo que un aspecto importante a la hora de utilizar un antibiótico, sobre

todo si va a ser a largo plazo, es cómo pueda influir tanto en aspectos físicos como neurológicos, ya que éstos pueden no haber sido evidentes en el adulto. Algunos ejemplos son<sup>9</sup>:

- Las tetraciclinas pueden causar en niños (debido a su potente capacidad quelante del calcio) decoloración permanente de los dientes, hiperplasia del esmalte dentario e inhibición del crecimiento óseo, especialmente el crecimiento lineal. También pueden provocar reacciones de fototoxicidad y/o sobreinfecciones por *Candida*. Su uso no está recomendado en menores de 8 años.
- Estudios en animales en crecimiento a los que se administraba quinolonas han registrado alteraciones cartilaginosas (artropatías). El ciprofloxacino se ha usado en algunos niños con fibrosis quística o fiebre tifoidea, registrándose ocasionalmente artropatía transitoria. Las quinolonas están contraindicadas en niños en los que el crecimiento no está completado. Sólo en niños de 5 a 17 años se ha sugerido que el beneficio supera los posibles riesgos cuando el organismo causante es resistente a otras alternativas terapéuticas antiinfecciosas.
- Algunas reacciones tóxicas ocurren en los niños en menor medida que en los adultos, como la reacción anafiláctica a la penicilina o la ictericia colestática por eritromicina.

### Amoxicilina

La **amoxicilina** es el antibiótico más prescrito en pediatría. La farmacocinética de la amoxicilina y el ácido clavulánico es la misma, se absorben rápidamente, sin afectarles la comida. Dosis de 125 mg administradas a niños de entre 3 y 6 años consiguen concentraciones a 1-2 h y persisten hasta 4-6 h. La vida media de la amoxicilina es de 1,3 h y la del ácido clavulánico de 1 h. La farmacocinética de altas dosis de amoxicilina es similar. La amoxicilina difunde al oído medio, alcanzando concentraciones algo más bajas que las del torrente sanguíneo. La excreción urinaria de la amoxicilina es del 50-70%<sup>25</sup>.

### Eritromicina

La **eritromicina** estolato es menos susceptible a la degradación por la acción ácida del estómago y se absorbe mejor que la eritromicina etilsuccinato, aunque esta diferencia es insignificante. La absorción disminuye en presencia de las comidas, por lo que se debe administrar en ayunas y sólo tomar con alimentos si hay intolerancia gastrointestinal. Evi-

tar la administración conjunta con zumos o bebidas carbónicas. La biodisponibilidad de eritromicina estearato disminuye con los alimentos, en cambio la biodisponibilidad de eritromicina etilsuccinato aumenta con éstos.

Se une a proteínas en un 75% a 90% y se distribuye ampliamente en tejido pulmonar, oído medio, próstata, senos nasales, tejido tonsilar. Apenas se distribuye en cerebro y fluido cerebroespinal.

La eritromicina induce las enzimas microsomales hepáticas y promueve su propio metabolismo. Es parcialmente desactivada por desmetilación en hígado y una pequeña parte se elimina sin metabolizar. Se excreta a través del riñón, bilis y heces. Su vida de eliminación es de 1 a 1,5 h<sup>12</sup>.

### Otros macrólidos

Otros **macrólidos** (azitromicina, claritromicina) tienen una baja disponibilidad oral. Se distribuyen ampliamente en los tejidos corporales alcanzando en ellos concentraciones altas (próstata, pulmón, amígdala, riñón, tejido gástrico y ginecológico) y persisten durante varios días. La claritromicina se distribuye en concentraciones elevadas en mucosa nasal y piel.

La absorción de azitromicina disminuye al tomarlo con las comidas, por ello se ha de tomar al menos 1 h antes de la comida o 2 h después. Se elimina por vía hepática con algo de excreción biliar. No tiene metabolitos activos y no es oxidada por el citocromo P450. Tiene una prolongada vida media de 68 h, que refleja su lenta liberación de los tejidos corporales y suero. Después de su distribución inicial, la vida media permite una dosis al día y, al mantener concentraciones elevadas en tejidos, hace que se reduzca la duración de tratamiento.

La absorción de la claritromicina aumenta con la comida, pero no así su biodisponibilidad, por lo que puede administrarse junto con las comidas. Tiene un metabolito (14-hidroxiclaritromicina) que es microbiológicamente activo. Se elimina por vía hepática y renal. Es un leve inductor del citocromo P450, por lo que puede interactuar con la terfenadina, la carbamazepina o la teofilina. Tiene una vida media de 3-4 h a dosis de 250 mg o de 5-7 h a dosis de 500 mg. Los valores de la vida media de su metabolito activo son entre 5 y 7 h. Por ello, se recomienda la administración dos veces al día<sup>26</sup>.

### Paracetamol

El paracetamol es un fármaco bien tolerado, con pocos efectos adversos si se usa a las dosis recomendadas y de primera elección como analgésico en niños. Se administra a ra-



zón de 10-15 mg/kg/dosis cada 4-6 h, sin exceder un máximo de 5 dosis diarias.

La biodisponibilidad oral del paracetamol es de aproximadamente el 90%. Su comienzo de acción es de aproximadamente 30 min y su duración de acción de 4 h. En general, con la administración rectal el comienzo de acción es más lento y la duración de acción más prolongada comparada con la administración oral, y hay mayor variación interindividual a la hora de conseguir concentraciones sanguíneas<sup>27,15</sup>.

Aunque una concentración plasmática de entre 10-20 µg/ml se acepta generalmente como tratamiento antipirético, no se ha establecido una concentración para la analgesia. De hecho, no está claro si hay una asociación entre la concentración plasmática y la eficacia analgésica y, además, el paracetamol tiene techo terapéutico (concentración por encima de la cual no hay una mayor eficacia clínica)<sup>27</sup>.

El principal problema de este medicamento es su toxicidad hepática, causada por acumulación de un metabolito tóxico. Los niños son menos sensibles a este efecto tóxico pero pueden ser más susceptibles a una hepatotoxicidad por exposición crónica al fármaco<sup>15</sup>. Este riesgo aumenta en estados de malnutrición y enfermedad con fiebre. Los estudios indican que la hepatotoxicidad no sólo está asociada con la sobredosis (> 150 mg/kg), sino que también puede ocurrir por exceder las dosis recomendadas en función del peso corporal o debido a la acumulación del fármaco, por ello se debe extremar la precaución a la hora de utilizar el paracetamol de forma continuada<sup>27</sup>. Se han notificado casos de toxicidad en niños con sobrepeso recibiendo dosis terapéuticas de paracetamol, con tratamiento prolongado a dosis calculadas para su peso real. Si esta dosis hubiera sido calculada para un peso de un niño de la misma edad y altura (*lean body weight*) la dosis sería más baja y probablemente la toxicidad no se daría<sup>15</sup>. En la [tabla 1](#) se muestran los factores de riesgo de toxicidad aguda con paracetamol<sup>15,28</sup>.

## CONCLUSIONES

La administración y la respuesta a los fármacos en los niños pueden estar afectadas por numerosos factores, entre los que se encuentran la edad y el crecimiento. El periodo neonatal es en el que se producen los mayores cambios fisiológicos que afectan a la farmacocinética de los medicamentos.

Habitualmente, la absorción de los fármacos por vía oral suele ser similar entre adultos y niños, pudiendo existir algunas diferencias en los primeros meses de vida. La absor-

ción percutánea está más aumentada y la absorción rectal presenta gran variabilidad interindividual.

Debido a las diferencias en la unión a proteínas, flujo sanguíneo, permeabilidad de las membranas y el tamaño y composición de los compartimentos corporales, la distribución del medicamento puede ser diferente en los niños que en los adultos.

La fase de eliminación suele estar disminuida en los neonatos y alcanza valores similares a los adultos en los primeros meses de vida.

La administración de los fármacos a los niños debe contemplar la dosis, la ruta de administración, la formulación y la duración del tratamiento. Especialmente, hay que extremar la precaución por los importantes cambios fisiológicos que se producen en el periodo neonatal y aproximadamente hasta el año de vida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, coords. Farmacología Humana. 5.ª ed. Barcelona: Masson; 2008.
2. Calvo MV, García MJ, Martínez J, Fernández MM. Farmacocinética clínica. En: Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde E. Farmacia Hospitalaria. Tomo I. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2002. p. 625-65.
3. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Efectos adversos en población pediátrica. Butl·letí de Farmacovigilància 2009;7(5) [Internet]. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2009 [último acceso: 26 de abril de 2010]. Disponible en: <http://www.gencat.cat/salut/dep-salut/html/es/dir107/esbfvg052009.pdf>.
4. Speight TM, Holford NHG, editors. Avery's Drug treatment. Principles and practice of clinical pharmacology and therapeutics. 4th ed. Auckland: Adis International; 1997.
5. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. NEJM. 2003;349:1157-67.
6. Hospital Son Dureta. Guía de administración de medicamentos vía oral del Hospital Son Dureta. 1.ª ed. Palma de Mallorca: Servei de Salut de les Illes Balears; 2000.
7. Centro de Farmacovigilancia de Navarra. Boletín Informativo Farmacovigilancia. Interacciones fármacos-alimentos [Internet]. Navarra: Servicio Navarro de Salud Osasunbidea; 2005 [último acceso: 30 de abril de 2010]. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/BIF/boletines/26/farmacovigilancia%2026.pdf>.
8. Ortega Anta R, Requejo Marcos AM. Interacciones nutrientes-fármacos. En: Ortega Anta R, Requejo Marcos AM. Nutriguía: manual de nutri-

ción clínica en atención primaria?. Madrid: Editorial Complutense; 2000. p. 303-13.

9. Kim DS, Park MS. Antibiotic use at pediatric age. *Yonsei Med J.* 1998;39: 595-603.

10. Mallol J, coord. *Martindale: Guía completa de consulta farmacoterapéutica.* 4.ª ed. Barcelona: Pharma editores; 2008.

11. McEvoy GK, editor. *AHFS Drug information.* Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2006.

12. DRUGDEX® System [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. [actualizada periódicamente; último acceso: 25 de abril de 2010]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com>.

13. Dalsy®. Ficha técnica del producto. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=59166&formato=pdf&formulario=PROSPECTOS>.

14. Arranz I, Martín-Suárez A, Lanao JM, Mora F, Vázquez C, Escribano A, et al. Population pharmacokinetics of high dose ibuprofen in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2003;88:1128-30.

15. Beggs S. Paediatric analgesia. *Aust Prescr.* 2008;31:63-5.

16. Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Comunidad de Madrid. *Farmadrid: Sistema de Análisis y Evaluación del gasto farmacéutico de la Comunidad de Madrid [base de datos].* Madrid: Comunidad de Madrid. Dirección General de Gestión Económica y de Compras. 2010 [consultado: 28 de abril de 2010].

17. Loratadina Normon®. Ficha técnica del producto. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=64243&formato=pdf&formulario=FICHAS>.

18. Polaramine®. Ficha técnica del producto. Disponible en: <https://si->

[naem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=931195&formato=pdf&formulario=FICHAS](https://si-naem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=931195&formato=pdf&formulario=FICHAS).

19. Buck ML. The second-generation antihistaminas in children. *Pediatric Pharmacotherapy.* 2001;7:1-5.

20. Jerome O, Klein MD. Summary and conclusions. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:S140-1.

21. Soriano F. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002; 20:407-11.

22. Isla A, Canut A, Rodríguez-Gascón A, Planells P, Beltri-Orta P, Salmerón-Escobar JI, et al. Utilización de antimicrobianos en las infecciones odontogénicas en niños y adolescentes: análisis farmacocinético/farmacodinámico. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:621-8.

23. Jacobs M. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect.* 2001; 7:589-96.

24. Matthew E, Levison MD. Pharmacodynamics of antibacterial drugs. *Infect Infect Dis Clin North Am.* 2000;14:1-10.

25. Klein JO. Amoxicillin/clavulanate for infections in infants and children: past, present and future. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(Suppl 8):189-48.

26. Nightingale CH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer macrolides. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16:438-43.

27. Varela ML, Howland MA. Single High-Dose Rectal Acetaminophen in Children. *Ann Pharmacother.* 2004;38:1935-41.

28. Kearns GL, Steven J, Wasserman GS. Acetaminophen intoxication during treatment: What you don't know can hurt. *Clin Pediatr.* 2000; 39:133-44.