

Farmacoterapia del paciente pediátrico.

Particularidades, aspectos nutricionales e infecciones.

1

Características fisiológicas que afectan la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos en el paciente pediátrico.

Autoras:

Amorós Reboredo, P. ; (Farmacéutica Residente de Farmacia Hospitalaria – 4º año- Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. Barcelona); Rosa Farré Riba. Jefe Servicio de Farmacia. Hospital Sant Joan de Déu – Esplugues de Llobregat. Barcelona.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	2
1. CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS ESPECÍFICAS DE LA POBLACIÓN INFANTIL QUE AFECTAN EL COMPORTAMIENTO FARMACOCINÉTICO	3
1.1.Absorción.....	3
1.2.Distribución	4
1.3.Eliminación: metabolismo y excreción.	6
2. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS FISIOLÓGICOS DURANTE EL CRECIMIENTO Y DESARROLLO. INFLUENCIA EN LA FARMACODINAMIA Y MONITORIZACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA	8
2.1.Farmacogenómica en la farmacoterapia pediátrica	9
3. BIBLIOGRAFÍA.....	10

INTRODUCCIÓN

El crecimiento durante la etapa infantil depende tanto del aumento del número de células como del aumento de tamaño de éstas. Durante el primer año de vida el crecimiento es extremadamente rápido: el peso se triplica y la talla aumenta el 50%. La velocidad de crecimiento disminuye hasta los 2-3 años. A partir de los 4 años y hasta la pubertad la velocidad de crecimiento media es aproximadamente de 5 cm por año. Existen gráficos para el seguimiento y evaluar la adecuación y desviaciones de la evolución correcta (1). Además del crecimiento en talla y peso, la proporcionalidad de las distintas partes del cuerpo sigue velocidades distintas de crecimiento.

Este crecimiento va acompañado del desarrollo y maduración de todos los órganos y sistemas. La evolución en la maduración de los procesos fisiológicos y el crecimiento y desarrollo continuos del organismo infantil desde el nacimiento hasta la edad adulta comporta unos cambios progresivos en la disposición y comportamiento de los fármacos (2).

La farmacocinética y la farmacodinamia son distintas en niños y en adultos. El niño presenta unas peculiaridades fisiológicas cambiantes en función de la edad gestacional y el desarrollo postnatal y unas patologías congénitas o adquiridas que pueden ser exclusivas de este periodo de la vida o bien compartir las del adulto (2).

Todas estas variables comportan enfoques terapéuticos específicos en cuanto a fármacos, formas farmacéuticas, técnicas de administración, etc, aspectos en los que el farmacéutico puede aportar sus conocimientos como parte integrante del equipo sanitario.

La mayoría de medicamentos administrados en pediatría no han estado estudiados específicamente para este grupo de población y se dosifican extrapolando de las dosis estudiadas en adultos. En la última década se ha reconocido la necesidad de determinar la dosificación correcta en los niños y se ha potenciado su investigación (3).

La inmadurez fisiológica y el desarrollo influirán en la exposición a los fármacos y a su efecto farmacológico. Entender la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos es importante para una prescripción segura y efectiva (4).

La población infantil es la que más se ha beneficiado, y con diferencia, de la introducción de la farmacocinética clínica en los hospitales. Esta actividad nos permite conocer los requerimientos de cada individuo y extrapolar la experiencia de un medicamento que se monitoriza farmacocinéticamente a otros que no (4).

El objetivo de este capítulo es adquirir los conocimientos para detectar, valorar y dar soluciones a los problemas que más frecuentemente se encuentran en el día a día de la farmacoterapia pediátrica.

La pediatría incluye un grupo de población no uniforme, en cambio y evolución permanentes, que clásicamente se ha dividido en subgrupos según la edad, distintos entre sí y sin una solución de continuidad definida entre ellos (Tabla I) (5).

Tabla I: Grupos de edad en pediatría

Neonatos o recién nacidos	Prematuros. Edad gestacional inferior a 38 semanas	0-28 días
	A término. Edad gestacional 38-42 semanas	
Lactantes		29 días-1 año
Niños	Preescolares	1-5 años
	Escolares	5-13 años
Adolescentes		13-18 años

1. CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS ESPECÍFICAS DE LA POBLACIÓN INFANTIL QUE AFECTAN EL COMPORTAMIENTO FARMACOCINÉTICO

1.1. Absorción.

Durante el período neonatal se producen cambios fisiológicos que pueden afectar a la absorción de los fármacos, tanto en magnitud como en velocidad.

La vía oral es la más empleada en pediatría, pero existen numerosos factores que pueden afectar a la biodisponibilidad de los fármacos tras su administración oral. Entre estos factores se encuentran: el pH gástrico, la motilidad gastrointestinal, la función biliar, la actividad de las enzimas pancreáticas y la colonización bacteriana intestinal (2).

La absorción gastrointestinal. El pH del estómago es neutro-básico al nacimiento debido a la presencia de líquido amniótico residual, desciende durante las primeras horas de vida y, a partir de entonces, una producción ácida disminuida hace que el pH aumente gradualmente. En condiciones normales se considera que se alcanza el límite inferior del valor del adulto entorno a los 3 meses de edad, y el valor medio del adulto a los 2 años. Tanto el pH gástrico como duodenal afectan a la ionización y absorción de los fármacos. Generalmente, un entorno ácido favorece la absorción de moléculas ácidas, que serán no-ionizadas y por tanto más absorbibles (5). Esta relativa alcalinidad gástrica explicaría la mayor biodisponibilidad de algunas penicilinas orales así como la menor absorción de fármacos ácidos como fenobarbital y fenitoína (5-8).

El vaciado gástrico se encuentra enlentecido, pudiendo oscilar entre 6 y 8 horas en función de la edad gestacional y del tipo de alimentación, y alcanzando los valores del adulto a los 6-8 meses (5-8). El retraso del vaciado gástrico afecta a la biodisponibilidad de los fármacos; se puede retrasar la velocidad de absorción y el tiempo de concentración máxima, pero como el fármaco permanece más tiempo en contacto con la mucosa, su absorción puede estar aumentada.

La motilidad y el peristaltismo están disminuidos y pueden condicionar un aumento de la absorción (2). La inmadurez de la membrana intestinal puede permitir la absorción de fármacos que normalmente no se absorben por esta vía, por ejemplo los aminoglucósidos.

La secreción biliar está disminuida, lo que dificulta la absorción de medicamentos liposolubles, como por ejemplo las vitaminas liposolubles A, D, E y K. El neonato presenta un déficit de ácidos biliares que experimenta una corrección progresiva en los primeros meses de vida (2,6-8).

La velocidad de colonización del intestino por la flora microbiana es variable y progresiva (5); una repercusión inmediata es la persistencia del déficit de vitamina K que presenta el recién nacido que no recibe dieta oral en los primeros días de vida.

La **absorción intramuscular** es variable en neonatos, especialmente en prematuros (5). La inestabilidad vasomotora periférica y en el flujo regional a distintos músculos, la proporción de músculo y grasa subcutánea y las contracciones musculares pueden alterar la absorción por esta vía (2,8). Existen situaciones que también pueden afectar a la velocidad o magnitud de absorción por esta vía, como la exposición a bajas temperaturas o la hipoxia. En los niños de edades más avanzadas los fármacos son generalmente bien absorbidos. Las desventajas de la vía intramuscular son el dolor asociado a la administración, el riesgo de complicaciones y que el volumen de líquido para administrar debe ser limitado. Se utiliza esta vía especialmente para la administración de vacunas (5).

La **absorción percutánea** está aumentada en neonatos a término y en niños pequeños (2, 5), debido a un aumento de la hidratación de la piel, una barrera epidérmica disminuida y/o inmadura y una mayor relación superficie corporal/peso. La absorción percutánea es aún más pronunciada en neonatos prematuros, pues la barrera epidérmica está poco desarrollada. Esto implica un mayor riesgo de toxicidad en el empleo de agentes tópicos, como corticoides y antisépticos tópicos. Por estos motivos se debe utilizar esta vía de administración con precaución (5).

No se conocen diferencias importantes en la **absorción por vía rectal** en los niños respecto al adulto (5). Es una vía de administración que supone una buena alternativa a considerar de una manera especial en pediatría, siempre que el fármaco lo permita, para solucionar problemas de administración oral, sin tener que recurrir a la vía parenteral, aunque es conocido que puede considerarse errática en comparación a las otras vías de administración (2).

1.2.Distribución

Factores como la proporción relativa de agua y grasa corporales, así como las diferencias en la unión a proteínas plasmáticas determinan las diferencias en la distribución de los fármacos entre los niños y los adultos (5).

Durante los 2 primeros años de vida y desde el inicio del desarrollo fetal, el porcentaje relativo de agua corporal va declinando (Tabla II). Junto con esta disminución del agua corporal se produce un incremento del tejido graso (2,6). Los neonatos prematuros tienen menos grasa y más agua que los neonatos a término. La reabsorción inicial del fluido pulmonar fetal puede resultar en la expansión del volumen extracelular durante los primeros días de vida. La presencia del ductus arterioso abierto, la insuficiencia renal y el uso de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) pueden aumentar el volumen de distribución (3).

Tabla II. Variación del contenido en agua corporal en función de la edad, expresada en % respecto al peso corporal (2,5,6).

	RECIENTE NACIDO			
	PREMATURO	A TÉRMINO	4-6 MESES	ADULTO
AGUA CORPORAL TOTAL	85%	70%	60%	55%
AGUA EXTRACELULAR	50%	40%	25%	20%

El volumen de distribución (Vd) de fármacos hidrosolubles será más elevado en los neonatos y lactantes que en los niños pequeños y adultos (Tabla III). Fármacos hidrosolubles como los aminoglucósidos y linezolid se distribuyen ampliamente en el líquido extracelular y tienen mayor volumen de distribución en neonatos comparado con lactantes y niños. Vd más amplios requieren dosis superiores (en miligramo por quilo) por ejemplo de aminoglucósidos para conseguir concentraciones máximas similares. El Vd en el neonato puede ser el doble que el del adulto, las dosis necesarias irán disminuyendo al aumentar la edad (5,6). Se debe ir con precaución en utilizar el peso

ajustado en el cálculo de dosis de los aminoglucósidos en niños obesos, por el menor porcentaje de agua extracelular en la obesidad (5).

Tabla III: Valores medios de Vd y $t_{1/2}$ de aminoglucósidos en distintas poblaciones (2,9,10).

Aminoglucósidos	Vd (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)
Neonatos (prematuros $\leq$ 34 semanas de EG)	0,60	9-12
Neonatos (prematuros $>$ 34 semanas de EG)	0,55	6-9
Neonatos (a término)	0,50	6
Lactantes (4 semanas – 1 año)	0,40	4
Niños ($>$ 1 –13 años)	0,35	1-2
Adolescentes ($>$ 13 – 18 años)	0.30	1,5
Adultos	0,25	3,5

EG: edad gestacional, Vd: volumen de distribución, $t_{1/2}$: semivida de eliminación

El contenido en grasa de los prematuros es mínimo, aproximadamente un 3% del peso corporal, en recién nacidos a término supone un 15% y al año, un 23%. Ésta tiende a incrementar entre los 5 y los 10 años, a continuación disminuye en varones hasta los 17 años y en mujeres incrementa durante la pubertad (6). Los fármacos liposolubles tendrán un mayor Vd relativo al peso en niños y adultos comparado con neonatos y lactantes, por su porcentaje elevado de grasa corporal. Por ejemplo, el Vd del diacepan es de 1.3-2.6 L/Kg en neonatos y lactantes frente a 1.6-3.2 L/Kg en adultos (6,7). La obesidad en cualquier grupo de edad generalmente aumentará el volumen de distribución de los fármacos liposolubles (5).

La unión de fármaco a proteínas plasmáticas depende de múltiples factores como el total de proteínas, el número de sitios de unión, la afinidad para ligarlas y la presencia de condiciones patológicas-fisiológicas (por ejemplo cambios en el pH sanguíneo) o componentes endógenos (como bilirrubina, ácidos grasos) que pueden alterar la interacción fármaco-proteína (5). En el neonato la concentración de proteínas en sangre es baja (53 g/L en el prematuro frente a 68 g/L a partir de los 4 años), la albúmina es la fracción más afectada y es cualitativamente diferente (albúmina fetal), las proteínas plasmáticas alcanzan valores próximos a los del adulto a los 12 meses de vida (6). El pH sanguíneo es más bajo, y existen sustancias endógenas como la bilirrubina y los ácidos grasos libres que compiten por los sitios de unión a albúmina e influyen en la capacidad del fármaco para unirse a proteínas. Por ejemplo, la bilirrubina se encuentra frecuentemente aumentada en neonatos como consecuencia de un aumento en la destrucción de glóbulos rojos y la capacidad limitada del hígado para conjugarla. Algunos fármacos altamente unidos a proteínas, como las sulfonamidas, pueden desplazar la bilirrubina y contribuir a la aparición del kernicterus neonatal (5).

La unión de la fenitoína a las proteínas plasmáticas es menor hasta los 12 meses de vida, por ello la fracción libre, responsable del efecto, es superior y el margen terapéutico establecido para fenitoína total en plasma (libre y unida a proteínas) es inferior (Tabla IV) (9).

Fármacos neutros y ácidos como los antibióticos betalactámicos, acenocumarol y digoxina presentan una mayor afinidad por la albúmina; fármacos básicos como propranolol se unen a la alfa-1-glicoproteína, las lipoproteínas y las beta-globulinas. La acción farmacológica de los fármacos se atribuye a la forma libre de éstos, por lo que un aumento en la concentración de fármaco libre puede suponer un aumento del efecto o toxicidad (5).

La penetración de fármacos en sistema nervioso central puede ser también distinta en neonatos y niños, siendo más probable obtener altas concentraciones de fármaco en el cerebro de neonatos. Esto es debido a la menor unión a proteínas plasmáticas, un peso cerebral relativamente aumentado y una mayor proporción de flujo cerebral respecto al sistémico. La barrera hematoencefálica es inmadura en los neonatos, por lo que es más permeable. Por el contrario, las uniones intercelulares son totalmente funcionantes al año de edad. La ontogenia de los transportadores de fármacos puede afectar a la distribución de fármacos a sistema nervioso central en los neonatos (3).

Tabla IV. Valores medios del Vd y unión a albúmina en distintas poblaciones y margen terapéutico definido para fenitoína (9)

Vd: Neonatos prematuros: 1-1,2 L/kg Neonatos a término: 0,8-0,9 L/kg Lactantes: 0,7-0,8 L/kg Niños: 0,7 L/kg Adultos: 0,65 L/kg.	Unión a proteínas plasmáticas (albúmina): Neonatos: 80% Lactantes: 85% Niños y Adultos: 90-95%
MARGEN TERAPÉUTICO	Adultos y niños: 40-80 µmol/L (10-20 µg/mL) Neonatos: 25-60 µmol/L (8-15 µg/mL)

1.3. Eliminación: metabolismo y excreción.

La eliminación de los fármacos determina la concentración plasmática de éstos. El metabolismo y la excreción son los procesos fisiológicos responsables de la eliminación de la mayoría de medicamentos.

- Metabolismo

La eficacia y la seguridad de muchos de los fármacos prescritos en pediatría dependen de la variabilidad interindividual e intraindividual de la actividad enzimática metabólica. La edad y otros factores como la presencia de enfermedad, las interacciones farmacológicas y la variabilidad genética pueden contribuir en una variación en el metabolismo de los niños a distintas edades (11). El metabolismo de los fármacos puede variar en cuanto a velocidad y vía metabólica empleada, en función de la edad gestacional y postnatal (2). La mayoría de sistemas enzimáticos hepáticos están presentes desde el nacimiento aunque su actividad está reducida y su maduración se realiza a tiempos diferentes. La disminución de la velocidad metabólica de algunas vías en fase I persiste hasta las 2-3 semanas de vida y normalmente aumenta bruscamente. Los aclaramientos plasmáticos de teofilina, fenitoína, fenobarbital, ácido valproico y carbamacepina son más elevados en niños y adolescentes que en adultos.

Las reacciones de síntesis de la fase II, como la conjugación con sulfúrico y glicina se encuentran bien desarrolladas en el recién nacido, mientras que conjugaciones con glucurónido, cisteína y glutatión tardan varios años en madurar (2). El aclaramiento plasmático de aquellos medicamentos que sufren metabolismo hepático estará disminuido en el recién nacido e irá incrementando progresivamente, por ello, se requiere monitorización continua de fármacos como los antiepilépticos para ir adecuando las dosis a la maduración de los diferentes procesos hepáticos.

La capacidad de metabolismo de los fármacos por el hígado está afectada por la ontogenia de muchas enzimas metabólicas. Las tasas de metabolismo hepático suelen corresponderse con la expresión de estas enzimas, que típicamente se encuentran disminuidas en el nacimiento y aumentan con la edad. A pesar de una menor expresión enzimática, la menor unión a proteínas plasmáticas puede suponer un aumento de la eliminación metabólica de algunos fármacos en neonatos, como ocurre con la micafungina. Las tasas de cambio en la expresión de una enzima pueden variar significativamente entre los individuos. La dieta y otros tratamientos especiales pueden alterar el metabolismo de los fármacos. Un ejemplo es el de que los neonatos alimentados con leche artificial mostraron una maduración más rápida y un aumento de la expresión de la actividad CYP1A2

comparado con los neonatos que recibían leche materna. Los neonatos en hipotermia por la encefalopatía hipoxémica presentan una menor eliminación y una mayor concentración de morfina comparado con los neonatos normotérmicos, sugiriendo que una temperatura corporal menor puede disminuir la actividad enzimática (3).

- Excreción renal

El riñón es el principal órgano excretor de los fármacos y sus metabolitos. El aclaramiento renal de los fármacos aumenta con la edad gestacional, la edad postnatal y el peso. Los mecanismos de excreción renal que se ven afectados por estos factores son la filtración glomerular, la secreción tubular activa y la reabsorción tubular (3). Los procesos que contribuyen a la eliminación renal pueden requerir desde varias semanas hasta 1 año o más después del nacimiento para alcanzar su pleno desarrollo (2,5).

Los valores normales de filtración glomerular en el recién nacido son el 20-40% respecto al niño mayor o al adulto e incrementan gradualmente hasta los 3 años en que se estabilizan. Los prematuros presentan valores inferiores a los de los recién nacidos a término y el desarrollo postnatal es mucho más lento (6). Esto explica que la semivida de eliminación de los fármacos que se eliminan por excreción renal, como los aminoglucósidos, sea más elevada en los neonatos, sobretodo prematuros (Tabla III) y por ello requieran intervalos de dosificación más amplios (2,10), ya que su vida media de eliminación es significativamente distinta antes y después de las 34 semanas de gestación (2,5,9).

En niños, con una masa muscular normal, el cálculo del aclaramiento de creatinina o filtración glomerular (FGR) se realiza mediante la fórmula de Schwarz, que utiliza la creatinina sérica como marcador de la filtración glomerular y el concepto de peso o altura como medida de la masa muscular (5).

$$FGR = k L / Scr$$

(L= longitud corporal en cm, S cr =creatinina sérica, k=constante variable en función de la edad y sexo)

Tabla V. Valores medios de -k-

Recién nacidos de bajo peso y E< 1 año	0,33
Recién nacidos de peso normal y E< 1 año	0,45
Niños E= 2-12 años	0,55
Varones E>12 años	0,70
Hembras E> 12 años	0,55

El aclaramiento de creatinina utilizando el nivel plasmático de creatinina puede no ser el método más exacto para calcular la tasa de filtración glomerular en prematuros, ya que la creatinina se reabsorbe parcialmente en el túbulo renal. Hay que considerar que en los primeros días de vida la creatinina materna tiene una influencia, por lo que la variación de la creatinina es un mejor reflejo de la función renal que la creatinina en valor absoluto (5).

La función tubular, en el nacimiento, está menos desarrollada que la función glomerular, ello afecta principalmente a los procesos de reabsorción. Entre los 2 y 24 meses de vida, algunos fármacos como la digoxina, pueden presentar un aclaramiento más elevado que a partir de los 2 años.

La secreción tubular es un proceso de desarrollo más rápido, aproximadamente a los 7 meses alcanza valores similares a los del adulto. Las penicilinas, cuya eliminación se ve afectada por el grado de secreción tubular, se eliminan mucho más lentamente en el neonato (5).

2. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS FISIOLÓGICOS DURANTE EL CRECIMIENTO Y DESARROLLO. INFLUENCIA EN LA FARMACODINAMIA Y MONITORIZACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA.

El crecimiento del niño desde el nacimiento hasta la edad adulta va acompañado del desarrollo y maduración de todos los órganos y sistemas. Además de los órganos cuya maduración afecta al comportamiento farmacocinético de los medicamentos, existen otros cambios estructurales y funcionales propios de la maduración que nos pueden ser útiles en la valoración de la eficacia y/o toxicidad de los medicamentos ya que afectan a la farmacodinamia. Entendiendo que la farmacodinamia abarca la respuesta fisiológica y biológica a los fármacos y no siempre está directamente relacionada con la farmacocinética. La relación entre la farmacocinética y la farmacodinamia en los niños es imprescindible para adecuar la farmacoterapia (6).

El análisis farmacodinámico precisa como objetivo medidas validadas en la población pediátrica (6).

Se detallan a continuación algunos ejemplos de la evolución de parámetros respiratorios y cardíacos, útiles como signos de desarrollo normal o anormal y como control de respuesta a la farmacoterapia.

A nivel respiratorio existen cambios estructurales de las vías aéreas, alveolos, vasos sanguíneos y parénquima pulmonar desde el nacimiento hasta la adolescencia. Cabe destacar que el lactante, por su mayor metabolismo, consume más oxígeno, que unido a su menor capacidad residual funcional y menor reserva respiratoria es menos tolerante al estrés respiratorio.

Los cambios respiratorios van asociados a los cardíacos, tanto la frecuencia respiratoria como cardíaca disminuyen con el crecimiento. La Tensión Arterial aumenta con la edad. La temperatura corporal viene regulada por mecanismos de vasodilatación y ventilación, siendo sus valores de referencia también variables según la edad. Los valores normales de estos parámetros están detallados en la Tabla VI (12).

Tabla VI. Valores de referencia de diversos parámetros fisiológicos según la edad.

Edad	Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)	Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)	Tensión arterial diastólica (mm Hg)	Tensión arterial sistólica (mm Hg)	Temperatura corporal (°C)
Neonato	80-200	20-60	30-55	60-94	36,1-37,7
0-5 meses	80-190	20-50	44-65	78-103	37,2
6-12 meses	80-140		20-60	67-105	
1-3 años	80-130	20-40	25-65	70-106	37,0
3-5 años	80-120	20-35			37,0
6-10 años	70-110	15-30	38-78	79-115	37,0
11-14 años	60-100	12-20			
≥ 15 años		12-16	45-85	93-131	36,0-37,0

Además de los signos vitales descritos, se debe conocer que los valores normales de la mayoría de parámetros analíticos varían desde el nacimiento hasta la edad adulta, tanto los parámetros bioquímicos como los que definen la función renal o hepática, los iones, los hematológicos y hormonales.

Un buen ejemplo de la variación de los valores normales de referencia es la evolución de la hemoglobina, en el recién nacido su valor normal suele oscilar entre los 14-20 gramos por 100 ml de sangre, el 80% se debe a hemoglobina fetal, que se va reemplazando hasta los 6-9 meses de vida, como consecuencia de ello, va descendiendo progresivamente (anemia fisiológica) hasta alcanzar los 10 g por 100 ml a las 12-19 semanas de vida (en los prematuros menores de 1Kg de peso puede llegar a los 8 g/100 ml), para mantenerse hasta los 12 años en cifras ligeramente inferiores a las del adulto, que se alcanzan en la pubertad.

Una buena monitorización farmacoterapéutica en pediatría requiere conocer la relación farmacocinética/farmacodinámica en esta población y sus valores de referencia específicos, no se pueden extrapolar de los valores de la población adulta (6).

2.1. Farmacogenómica en la farmacoterapia pediátrica.

La farmacogenómica es una ciencia emergente que estudia la relación entre la constitución genética de una persona con su respuesta a los tratamientos farmacológicos.

La variabilidad en la respuesta a los fármacos representa un reto en la farmacia clínica, especialmente en pediatría (13). Algunos estudios han demostrado el impacto de la farmacogenómica en pediatría, remarcando que a diferencia de los adultos, la respuesta a los fármacos de un mismo niño puede variar significativamente en las distintas fases de crecimiento (14). La variación en la expresión de los genes durante el crecimiento y el desarrollo se denomina ontogenia (15). Para optimizar la farmacoterapia, es importante conocer los mecanismos responsables de esta variabilidad y tenerlos en cuenta en el desarrollo de un plan farmacoterapéutico óptimo.

Los procesos farmacocinéticos están mediados por proteínas que son susceptibles de variabilidad genética. Las alteraciones en la expresión y/o en la actividad de las enzimas transportadoras y metabolizadoras pueden influenciar significativamente en la relación dosis-exposición-respuesta. Las variaciones en los genes que codifican estas proteínas pueden contribuir a diferencias interindividuales en la disposición de los fármacos y, como consecuencia, en su actividad (13).

Los transportadores de membrana juegan un papel importante en la mediación de paso de fármacos entre las barreras membranosas. En el intestino regulan la absorción, en los tejidos la distribución y en los riñones y el hígado el metabolismo y la excreción. Actualmente, el transportador más estudiado por su variabilidad genética es la glicoproteína-P. El polimorfismo de MDR1, gen que codifica la glicoproteína-P, se ha relacionado con la variabilidad en las concentraciones séricas de digoxina, con la respuesta al tratamiento a nelfinavir y con la susceptibilidad a la hipotensión postural por nortriptilina. También se ha observado asociación entre la biodisponibilidad de ciclosporina y el gen MDR1 en los pacientes pediátricos trasplantados de hígado (13).

Los polimorfismos en las enzimas metabolizadoras fueron los que se estudiaron primero y caracterizan bien la relación entre la variación genética y la respuesta farmacológica.

El impacto de la variabilidad genética en la exposición y respuesta a fármacos es especialmente pronunciado para fármacos con estrecho margen terapéutico y para los que se eliminan por una vía metabólica única. En niños, por ejemplo, se encuentran la 6-mercaptopurina, el acenocumarol, la morfina y la atomoxetina (13).

El CYP2D6 es una enzima metabolizadora de fase I responsable del metabolismo de aproximadamente un 30% de los fármacos. Está bien definido que hay poblaciones con una actividad CYP2D6 disminuida o ausente por su variación alélica, que se reconocen como metabolizadores lentos. Estos pacientes tienen concentraciones más elevadas de fármacos que se metabolizan por esta vía, como los antidepresivos tricíclicos, los antiarrítmicos y los antagonistas β -adrenérgicos. Estos pacientes no convierten la codeína en morfina, su metabolito activo. Los niños metabolizadores lentos que son tratados con atomoxetina para el TDAH presentan una incidencia aumentada de

efectos adversos (13). Existe un grupo de pacientes metabolizadores ultrarápidos que tras la administración de codeína presentan un riesgo elevado de intoxicación por morfina, especialmente en menores de 12 años (16).

La farmacogenómica ofrece la posibilidad de mejorar en la toma de decisiones en la atención farmacéutica al paciente pediátrico. Será necesario hacer cambios en la práctica clínica antes de aplicarla de manera rutinaria, pero el progreso es rápido y los farmacéuticos debemos estar preparados para aplicar los nuevos descubrimientos a la atención al paciente.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Protocol d'activitats preventives i de promoció de la salut a l'edat pediàtrica. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. 2008.
2. Ortega C y Benito A. Farmacocinética clínica en pediatría. En: Valverde E. Farmacia pediátrica hospitalaria. Elsevier Doyma. 2011:47-62.
3. Ku LC and Smith PB. Dosing in neonates: special considerations in physiology and trial design. *Pediatr Res* 2015;77:2-9.
4. Starkey ES and Sammons Hm. Practical pharmacokinetics: what do you really need to know? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015;100:37-43.
5. Pai VB, Nahata MC. Drug dosing in pediatric patients. En: Murphy JE. *Clinical Pharmacokinetics*. 5th Ed. ASHP, USA, 2012: 29-44.
6. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 70(3):395-404.
7. Nahata MC and Taketomo C. Pediatrics. En: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC et al. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 6th Ed. Elsevier Science Publishing Co., Inc. New York. 2005:91-102.
8. Kearns GL, Adbel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology –Drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Eng J Med* 2003; 349: 1157-67.
9. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric dosage handbook*. 21th Ed. Hudson, USA. Lexi-Comp INC Apha 2014-2015: 1663-1670.
10. Murphy JE and Matthias KR. Aminoglycosides En: *Clinical Pharmacokinetics*. Murphy JE. 5th Ed. ASHP, USA, 2012: 91-118.
11. De Wildt SN, Tibboel D and Leeder JS. Drug metabolism for the paediatrician. *Arch Dis Child* 2014;99:1137-42.
12. Cobo D, Daza P. Signos vitales en pediatría. *Revista Gastrohnp*. 2011; 13(1), Supl 1: S58-S70.
13. Kenedy MJ. Pharmacogenomics and pediatric pharmacotherapy – PSAP VII Pediatrics. Consultado en: <https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/p7b04sample01.pdf> 07/04/2015.
14. Stevens A, De Leonibus C, Hanson D et al. Pediatric perspective on pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2013;14:1889-905.
15. Becker ML, Leeder JS. Identifying genomic and developmental causes of adverse drug reactions in children. *Pharmacogenomics*. 2010;11:1591-602.
16. Nota informativa AEMPS Codeína: Nuevas restricciones de uso como antitusígeno en pediatría. Fecha de publicación: 13 de marzo de 2015. Consultada en: <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/alertes/seguretat/> 28/03/2015.