

# Fármacos en recién nacidos

Lucrecia Moreno

Profesora del Departamento de Farmacia. Universidad CEU Cardenal Herrera

El tratamiento farmacológico en pediatría plantea en la práctica clínica el reconocimiento de características diferenciales con respecto a la utilización de los medicamentos en la edad adulta, entre ellas destacan:

- Una adaptación fisiológica progresiva desde el nacimiento hasta la adolescencia, que condiciona la respuesta farmacológica.
- La carencia de medicamentos específicos, salvo excepciones.
- La necesidad de un método universal para el cálculo de las dosis pediátricas, y para cada uno de los tramos de edad y desarrollo.
- La carencia de ensayos clínicos específicos.
- Las patologías específicas de la edad infantil.
- La asistencia habitual de cuidadores en la administración de medicamentos.

## Influencia de la farmacocinética y la farmacodinámica en el recién nacido

Tras la administración de un fármaco, se suceden una serie de fenómenos. En primer lugar, el fármaco sufre ciertas modificaciones en el organismo (absorción, distribución, metabolismo y eliminación [farmacocinética]) y, a su vez, produce otras modificaciones en el organismo, deseadas (respuesta terapéutica) o no deseadas (reacciones adversas).

El desarrollo de un niño, desde su nacimiento hasta la edad adulta, es un proceso continuo, pero no uniforme, que afecta prácticamente a todas las funciones orgánicas y a la composición corporal. Las modificaciones en la farmacocinética y farmacodinámica son máximas en la época perinatal, con grandes cambios y necesidades adaptativas que condicionan las respuestas de los medicamentos, y cuyo desconocimiento ha llevado a numerosos fracasos terapéuticos.

La consideración del niño como un adulto pequeño, en especial en el caso de los recién nacidos (RN), ha dado lugar a casos de severa yatrogenia medicamentosa, como el «kernicterus» (encefalopatía bilirrubínica) por sulfamidas o la sordera por aminoglucósidos.

La incidencia de errores en la medicación en el área pediátrica dobla o triplica la que se produce en la población adulta. Además, en unidades especiales como la de neonatología, donde se utilizan fármacos de bajo índice terapéutico (tiroxina, digoxina, fenobarbital, etc.), la incidencia puede alcanzar cifras muy elevadas, de hasta 5-10 veces superiores.

## Influencia de la edad en la absorción de fármacos

La mayoría de los fármacos se absorben por difusión pasiva en el intestino. El pH gástrico en el momento de nacer es casi neutro, y no alcanza los valores del adulto hasta los 3 meses. En el RN prematuro, es más elevado aún

©R. DASHINSKY/ISTOCKPHOTO



## módulo 2

Recién nacido

13 Fisiología y patología del recién nacido

14 Fármacos en recién nacidos

15 Formas farmacéuticas de elección para el recién nacido

16 Cuidados del recién nacido

17 Nutrición en el recién nacido

18 Seguimiento integral del recién nacido

19 Fisioterapia en el recién nacido

TABLA 1

## Distribución de agua, fluidos y grasa corporal según la edad

	Prematuros (%)	Neonatos (%)	Niño (>1 año) (%)	Adulto (%)
Agua corporal total	92	75	60-70	50-60
Fluido extracelular	50	45	25	20-25
Grasa corporal	3	12	30	18

por la inmadurez de los mecanismos secretores, que favorece la biodisponibilidad de fármacos degradados a pH ácido como las penicilinas, la cefalexina y la eritromicina. En el RN el tiempo de vaciado es más lento, y sólo alcanza los valores del adulto a los 6-8 meses, por lo que puede disminuir o retrasar la concentración máxima de medicamentos administrados por vía oral. Por otra parte, la escasa secreción de sales biliares puede afectar a la absorción de fármacos liposolubles y a la menor actividad de la alfa-amilasa intestinal, lo que disminuirá la biodisponibilidad de fármacos que requieren de la hidrólisis intraluminal antes de absorberse (éster de clindamicina o palmitato de cloranfenicol). La colonización bacteriana influye en el metabolismo de las sales biliares, de los fármacos y en la motilidad gastrointestinal. En los niños sanos, la actividad metabólica total de la flora bacteriana alcanza los valores metabólicos del adulto para ácidos biliares y esteroides neutros a los 4 años. Se sabe que los niños de 2 años de edad tienen en el intestino bacterias para biotransformar la digoxina, pero la capacidad para inactivar este fármaco se desarrolla gradualmente y sólo en la adolescencia se alcanzan los valores metabólicos del adulto.

La administración rectal del medicamento es de potencial importancia terapéutica si el paciente no puede ingerir el fármaco por vía oral y el acceso intravenoso está dificultado por alguna circunstancia. La superficie rectal está muy vascularizada, y es una importante vía alternativa para la administración de medica-

mentos cuando las náuseas, los vómitos o las convulsiones impiden la administración oral. La absorción se produce a través de los vasos hemorroidales superiores, medios e inferiores. Los superiores drenan por la vena mesentérica inferior al sistema porta, por lo que escapan de la influencia metabólica hepática. La absorción es irregular e incompleta por la retención y mezcla del fármaco con las materias fecales, que impiden el contacto con la mucosa rectal. La vía rectal se utiliza para el tratamiento de urgencias de crisis epilépticas o convulsiones febriles, administrando diazepam en forma de enema o directamente con la jeringa por vía rectal.

La piel es un amplio e importante órgano para la absorción de fármacos y compuestos ambientales. La absorción percutánea está en proporción directa con el grado de hidratación de la piel y en proporción inversa con el espesor de la capa córnea. La piel del RN a término es una barrera funcional intacta, y la piel de los prematuros es una barrera inmadura y vulnerable. La proporción entre el área superficial de la piel del RN y la superficie corporal es tres veces mayor que la del adulto, por lo que la biodisponibilidad para un mismo fármaco percutáneo es tres veces mayor en el lactante.

### Influencia de la edad en la distribución de fármacos

Las cantidades absolutas de agua corporal y de grasa dependen netamente de la edad del niño, y han sido bien caracterizadas por Friis-Hansen (tabla 1).

Estas variaciones conllevan un incremento del volumen de distribución de fármacos hidrosolubles en prematuros y neonatos, lo que hace necesario incrementar la dosis inicial del fármaco. Por otra parte, la disminución de la cantidad de grasa corporal conlleva una reducción de volumen de distribución de los fármacos liposolubles.

El volumen de distribución de algunos fármacos es mayor en RN que en niños por la distinta distribución del agua corporal; es el caso del fenobarbital, la fenitoína, la teofilina, la furosemida y los aminoglucósidos.

### Unión a proteínas plasmáticas según el desarrollo

La presencia de sustancias maternas transferidas a través de la placenta o propias del RN (los ácidos grasos libres y la bilirrubina no conjugada) pueden competir con los fármacos de carácter ácido por los transportadores proteicos (ampicilina, penicilina, fenobarbital y fenitoína).

El fármaco también puede desplazar a la bilirrubina de su unión con la albúmina, aumentando la concentración de bilirrubina libre y el riesgo de ictericia nuclear. Esto ocurre con fármacos de carácter ácido y con gran afinidad por la albúmina (unión 80-90%), como los salicilatos, la indometacina y las sulfamidas.

En ocasiones, la administración de dos o más fármacos ocasiona una interacción a nivel del transporte, ya que los fármacos competirán por el sitio de unión proteica, pudiendo producir incrementos de la fracción libre de uno de ellos y llegar a nive-

les tóxicos. El grado en el que un fármaco se fija a las proteínas influye netamente en sus valores corporales, en el volumen de distribución y en el aclaramiento.

### Metabolismo de los fármacos en el niño

Las reacciones de metabolización se dividen en reacciones no sintéticas, o de fase I, y reacciones sintéticas de conjugación, o de fase II.

#### Reacciones no sintéticas o de fase I

Esta fase comprende las reacciones de oxidación-reducción, hidrólisis e hidroxilación. Estas reacciones dan lugar a metabolitos con menor actividad o inactivos. La oxidación-reducción depende del sistema enzimático del citocromo P-450 y de la NADPH-reductasa; estas enzimas están reducidas en el feto y en el RN. La hidrólisis depende de las deaminasas hepáticas o de las esterasas plasmáticas, que también están disminuidas en el RN y son la causa de la aparición de apneas por la utilización de anestésicos locales en la madre durante el parto. La hidroxilación de fenobarbital, fenitoína, indometacina y ácido acetilsalicílico (AAS) está disminuida y también lo está la N-demetilación del diazepam y la teofilina.

#### Reacciones sintéticas, de fase II o de conjugación

Producen casi invariablemente un metabolito inactivo; estas reacciones también están catalizadas por enzimas microsomales hepáticas y dan lugar a reacciones de glucoronización, acetilación, sulfoconjugación y conjugación con aminoácidos (glicocola). La glucoronización está muy disminuida en el RN y no alcanza los valores del adulto hasta los 24-34 meses de vida, por ello los fármacos que necesitan este proceso tienden a acumularse en el organismo, como es el caso del cloramfe-

nicol, que administrado en las dosis habituales puede provocar el «síndrome del niño gris». La acetilación (sulfaniácidas e isoniácidas) es un proceso más lento en los RN que en los adultos. La sulfatación es la única actividad enzimática madura en el RN, y la conjugación con aminoácidos, aunque presente en el momento de nacer, no adquiere los valores normales hasta los 6 meses.

Además, se ha comprobado que el metabolismo hepático de ciertos fármacos es diferente en el RN que en los niños o los adultos. La N-metilación de la teofilina (reacción de fase II), para la formación de cafeína, tiene lugar en prematuros y niños a término, mientras que en los niños de más edad y en los adultos predomina la N-desmetilación y la C-oxidación de la teofilina (reacción de fase I), para la formación de las monometilxantinas y del ácido metilúrico. De manera similar, existen diferencias relacionadas con la edad en la biotransformación del paracetamol, predominando en niños la sulfoconjugación con respecto a la glucoronización.

### Excreción de fármacos en pediatría

En el RN se produce una maduración progresiva de la función renal. El filtrado glomerular alcanza los valores del adulto a los 6 meses de edad, y la función tubular los alcanza a los 12 meses.

Por tanto, los fármacos que se eliminan fundamentalmente por vía renal (furosemida, aminoglucósidos y vancomicina) presentan una vida media muy prolongada en el RN. Así, los aminoglucósidos tienen un aclaramiento menor en la primera semana de vida, que después se corrige conforme madura la función renal, de ahí la importancia de la monitorización de las concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos, sobre todo en los RN pretérmino, en

©K. SEKULIC/STOCKPHOTO



los de bajo peso y en los gravemente enfermos.

La secreción tubular de algunas sustancias como la penicilina sobrelleva la estimulación del sustrato, es decir, el aclaramiento se duplica con la administración crónica, lo que origina una disminución de la eficacia a menos que se aumente la dosis frecuentemente.

### Métodos de dosificación

La dosificación en pediatría debe adecuarse a las particularidades farmacocinéticas y farmacodinámicas del desarrollo del niño. Sin embargo, para un mismo peso, el tamaño real de los niños puede variar sensiblemente por las variaciones en la composición corporal, en especial de grasa y masa muscular. El ajuste de la dosis por la superficie corporal ofrece una mayor correlación con la mayor parte de los procesos fisiológicos infantiles.

El cálculo de la superficie corporal puede realizarse mediante nor-

mogramas o por distintas fórmulas como la de Mosteller (bastante utilizada por su simplicidad) basadas en la altura y el peso:

$$\text{Superficie corporal (m}^2\text{)} = \frac{[\text{altura (cm)} \times \text{peso (kg)}]}{3.600} 0,5$$

Generalmente se utiliza más la dosificación por el peso, aunque sea menos exacta, reservando el cálculo según la superficie corporal para los fármacos de estrecho margen terapéutico o menos seguros. Aunque estos cálculos de las dosis pediátricas suponen incorrectamente que la dosis del adulto es siempre la adecuada y que el niño es un adulto en miniatura. Por ello, son cálculos aproximados y no fiables en neonatos y lactantes.

## Reacciones adversas a los medicamentos en niños

La Organización Mundial de la Salud define la reacción adversa a medicamentos (RAM) como «cualquier respuesta nociva e involuntaria a un medicamento producida con dosis aplicadas normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para el restablecimiento, la corrección o la modificación de funciones fisiológicas».

La clasificación más utilizada establece seis categorías: A, B, C, D, E y F, de acuerdo con la inicial de la palabra inglesa correspondiente.

### Reacción adversa de tipo A (*augmented*)

Son las más frecuentes y potencialmente pueden ocurrir en cualquier sujeto, incluido el niño en todas sus fases de desarrollo. No suelen ser graves, y la mayoría de las veces están relacionadas con la dosis del fármaco, son reversibles y generalmente previsibles. Se corresponden en muchos casos con el mecanismo de acción de los fármacos, como por



ejemplo los efectos anticolinérgicos de los antidepresivos tricíclicos.

### Reacción adversa de tipo B (*bizarre*)

Estas RAM son menos frecuentes aunque potencialmente más graves, son imprevisibles y sin relación aparente con la dosis. Suelen presentarse en determinadas personas y a veces son persistentes tras la supresión del fármaco causante. En este grupo se encuentran la intolerancia a ciertos medicamentos, la idiosincrasia y las reacciones de hipersensibilidad o alérgicas, que son potencialmente importantes en la infancia.

Los grupos terapéuticos más implicados en la alergia a medicamentos son:

- Antibióticos y antiinfecciosos: solo las penicilinas explican el 60% de alergias a medicamentos.
- Antiinflamatorios no esteroideos: salicilatos y pirazonas son los responsables de aproximadamente el 40% de las alergias a medicamentos.
- Otros grupos potencialmente alérgicos son los antitusígenos, la ranitidina, los anestésicos locales, los contrastes radiográficos yodados, etc.

La sintomatología de las manifestaciones alérgicas a los medicamentos

es muy variable y de muy diferente gravedad, y abarcan desde reacciones exantemáticas a reacciones anafilácticas graves, siendo la piel el órgano más afectado por las manifestaciones alérgicas a los medicamentos.

### Reacción adversa de tipo C (*chronic*)

Aparecen como consecuencia de tratamientos prolongados (*chronic*), de semanas, meses e incluso años. La tolerancia es característica de este tipo de RAM, y se manifiesta por una disminución, generalmente gradual, de los efectos farmacológicos.

### Reacción adversa de tipo D (*delayed*)

Las RAM de tipo D aparecen tiempo después de la administración del fármaco en el mismo sujeto o en su descendencia. Ejemplos peculiares son la carcinogénesis (con agentes alquilantes anticancerígenos, inmunosupresores y hormonas sexuales) y la teratogénesis (focomegalina por talidomida).

### Reacción adversa de tipo E (*end*)

Aparece tras la supresión del fármaco; son los típicos efectos rebote que se producen al dejar de forma brusca el tratamiento, como la insuficiencia renal al interrumpir el tratamiento con glucocorticoides o los

## CASO PRÁCTICO

*Una mujer acude a la farmacia para comprar ibuprofeno en suspensión oral para su hijo, que acaba de cumplir 1 año y tiene fiebre y dolor de garganta. Ya lo ha tomado muchas veces por prescripción pediátrica, por lo que está familiarizada con su uso, recuerda la dosis que le había prescrito su pediatra y sabe que el niño no es alérgico y que el tratamiento es efectivo siempre que se lo administra, la última vez hace más de 6 meses. Al día siguiente, al despertar el niño presenta fiebre mucho más alta pese a haber tomado su dosis de ibuprofeno cada 8 horas, y la madre lo lleva asustada al médico de urgencias*

Las cifras disponibles sobre automedicación en España nos indican una exposición masiva de la sociedad a los analgésicos en todos los grupos de edad y para una amplia muestra de situaciones patológicas. Esta realidad provoca múltiples errores de utilización que suponen la aparición de efectos adversos ya que, con su consumo creciente, aumentan los riesgos de efectos adversos. Dentro del grupo terapéutico analgésicos-antiinflamatorios, el principio activo más consumido es ibuprofeno, que además de analgésico es antiinflamatorio. Debido a la elevada frecuencia de presentación de reacciones adversas, el uso de los fármacos debe ser controlado en la edad pediátrica. Suelen ser seguros cuando se usan en niños, y hay estudios que evidencian que más del 50% de los padres o cuidadores dan a sus hijos antipiréticos como automedicación. El temor a la fiebre o «fobia a la fiebre» da lugar a que muchos progenitores automediquen a sus hijos. No obstante, hay que recordar que la fiebre es un mecanismo que conduce a una eliminación más completa y rápida de muchos agentes infecciosos. La antipiresis agresiva es probable que aumente los riesgos de sobredosis y produzca confusión, pues los padres combinan erróneamente distintas marcas de paracetamol o ibuprofeno, y administran dosis a intervalos inapropiados de fármacos que, en muchos casos, además, no son necesarios. Aunque este no es nuestro caso, en el que el problema es de efectividad. A la hora de consumir cualquier medicamento, una de las principales cuestiones que deben tenerse en cuenta es la dosificación, pues de ello depende el efecto terapéutico (infradosificación) o que, por otro lado, puedan aparecer complicaciones derivadas de una sobredosificación, como una intoxicación medicamentosa. El grupo terapéutico que más problemas cuantitativos (dosis insuficiente) presenta son los analgésicos-antitérmicos, debido a que es el grupo en el que más automedicación se registra, pues la posibilidad de adquirir fácilmente dichos fármacos en las oficinas de farmacia sin necesidad de receta médica, unido a su bajo coste y amplio margen terapéutico, hacen que en muchas ocasiones los padres dispongan de ellos en sus hogares. Además, en la mayoría de los casos no se consulta ni al pediatra ni al farmacéutico la dosis que debe ser administrada. De ahí que se produzca tan elevado porcentaje de problemas de efectividad. Durante el primer año de vida de un niño su peso se duplica, por lo que es muy importante la dosificación en función del peso. Una automedicación responsable evitaría la gran demanda de los servicios de urgencias que masifican y colapsan el sistema.

síndromes de abstinencia al finalizar el tratamiento con opiáceos. Para evitar esta reacción adversa, se recomienda terminar el tratamiento de forma gradual.

### Reacción adversa de tipo F (foreign)

Son los efectos causados por agentes externos al principio activo, excipientes contaminantes, impurezas, etc.

### Crterios de utilización de fármacos en niños

En primer lugar, debemos plantearnos si el medicamento es necesario.

Casi el 70% de los fármacos utilizados en la infancia se administran para procesos banales y autolimitados, o para síntomas en los que no está claro el beneficio del tratamiento farmacológico. Se administran incorrectamente:

- Antiinfecciosos para infecciones respiratorias habitualmente víricas.
- Descongestionantes nasales que producen más efectos secundarios que beneficios.
- Astringentes en diarreas que curarían antes sin ellos.
- Antieméticos por vía oral que son expulsados o provocan vómitos.

- Antitérmicos inadecuados o en asociación, para fiebres que no los requieren.
- Antidepresivos tricíclicos para la enuresis nocturna, responsables del 75% de las muertes por intoxicaciones medicamentosas en niños.
- Sedación de niños insomnes o hiperactivos con fármacos que producen excitación paradójica.
- Utilización de espasmolíticos cuando hay dolor abdominal.
- Fármacos para aumentar el apetito.
- Inmunoglobulinas profilácticas en niños pequeños con infecciones respiratorias frecuentes.

Cuando el tratamiento farmacológico es necesario, debe elegirse un fármaco que haya demostrado ser eficaz y seguro en ensayos clínicos realizados en niños. Los datos sobre la utilización de fármacos en niños son escasos, incluso de fármacos de uso frecuente como paracetamol, antidepresivos tricíclicos o fenotiazinas. Debe prestarse especial atención a los fármacos que pueden interferir en el crecimiento (corticoides y citotóxicos), en la dentición (tetraciclinas) y en el desarrollo psicomotor (fenobarbital).

Del mismo modo, es necesario comprobar la efectividad y seguridad del tratamiento. Una tesis doctoral defendida en nuestra Facultad de la Universidad Cardenal Herrera confirmó que el grupo de analgésicos-antitérmicos es el que mayores problemas cuantitativos (dosis insuficiente) produce entre los niños que acuden a su servicio de urgencias. Se registró un 54,6% de infratratamiento con ibuprofeno frente al 4,9% de sobredosificación; cabe destacar un caso de hematemesis por sobredosis de ibuprofeno por confusión de la presentación (Junifen 4% por la presentación 2%), que llevó al ingreso hospitalario y a la es-

cleriosis del proceso ulceroso por endoscopia.

## Bibliografía

- American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs and Committee on Hospital Care. Prevention of Medication Errors in the Pediatric Inpatient Setting. *Pediatrics*. 1998; 102: 428-430.
- Añibarro Bausela B, Berto Salort JM, García Ara MC, Díaz Peña JM, Ojeda Casas JA. Allergic drug reactions in children. *An Esp Pediatr*. 1992; 36: 447-450.
- Barroso-Pérez C, Juárez-Giménez JC, Moragalló FA. Errores en medicación. *An Esp Pediatr*. 2001; 55: 501-502.
- Buñuel Álvarez JC, Fortea Gimeno E, Cortés Marina RB, Vila Pablos C, Blanch Risc F, Estany Delgado M. Utilización adecuada de antibióticos en Atención Primaria. ¿Sabemos qué piensan los padres? *An Pediatr*. 2004; 61: 298-304.
- Ekopimo O, Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. *Arch Dermatol*. 2000; 136: 849-854.
- Flórez J. *Farmacología Humana*. 5.ª ed. Madrid: Elsevier, 2008.
- Hidalgo Albert E, Oliveras Arenas M, Cabañas Poy MJ, Juárez Giménez JC, Barroso Pérez C. Errores de medicación en pediatría. *El Farmacéutico Hospitales*. 2001; 121: 30-34.
- Montero Torrejón JC, Herrera Carranza J. *Atención Farmacéutica en Pediatría*. Madrid: Editorial Elsevier, 2007.
- Morales-Carpí C, Julve-Chover N, Carpi-Lobato R, Estañ L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. Medicamentos utilizados en pediatría extrahospitalaria: ¿disponemos de información suficiente? *An Pediatr*. 2008; 68: 439-446.
- Navarro-Calderón E, Navarro MJ, Muelas J, Escoms V, Rodríguez R, Salazar A. Importancia de la búsqueda activa en la detección de reacciones adversas medicamentosas. *Seguim Farmacoter*. 2004; 2: 24-28.
- Quintana A, Paniagua I, Calvo B. Detección de problemas relacionados con los medicamentos en urgencias pediátricas Salamanca: SEFIG, 2005.
- Schneider MP, Cotting J, Pannatier A. Evaluation of nurses errors associated in the preparation and administration of medication in a pediatric intensive care unit. *Pharm World Sci*. 1998; 20: 178-192.
- Silvestre C, Ramalle-Gómara E, Arnáez R, Flor-Serrano A, García-Fernández J, Ramil H, et al. Estudio multicéntrico sobre la adhesión al tratamiento antibiótico en población infantil en atención primaria. *Aten Primaria*. 2001; 27: 554-558.
- Peiré MA. Situaciones fisiológicas que modifican la respuesta II: el niño. En: Velázquez, B. *Farmacología básica y clínica*. 18.ª ed. Madrid: Interamericana, 2009.

¡Acceda a [www.aulamayo.com](http://www.aulamayo.com) para responder a las preguntas del test de evaluación!