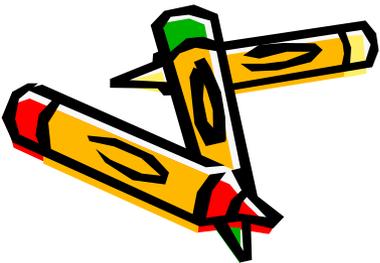
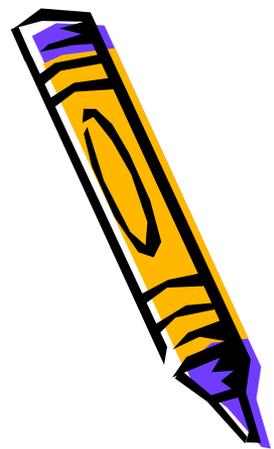
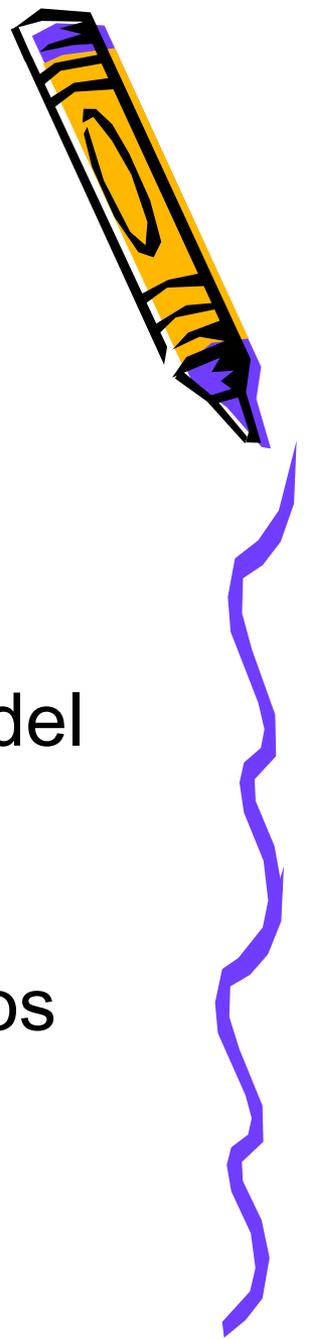


FARMACOCINETICA EN PEDIATRIA.



Objetivos



- Análisis de la farmacocinética (FK) y farmacodinamia (FD) de drogas en un organismo en desarrollo.
- Análisis de las diferencias de la FK y FD del niño con el adulto.
- Análisis de los peligros de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y efectos sobre el desarrollo y crecimiento.



fármaco

farmacodinamia

organismo

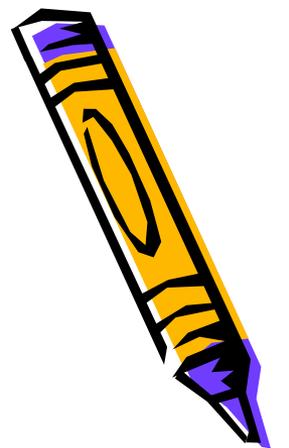
↓
ABSORCIÓN
DISTRIBUCIÓN
METABOLISMO
EXCRESIÓN

farmacocinética

↓
EFECTO
FARMACOLÓGICO

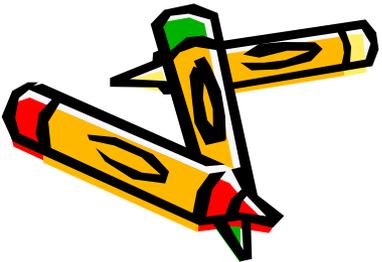
**Concentración
Plasmática**

**Concentración
En Sitio de
Acción**

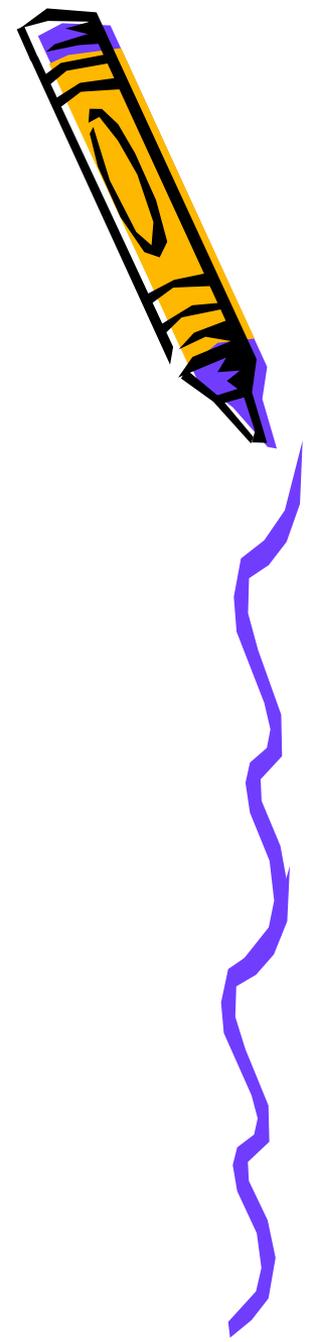
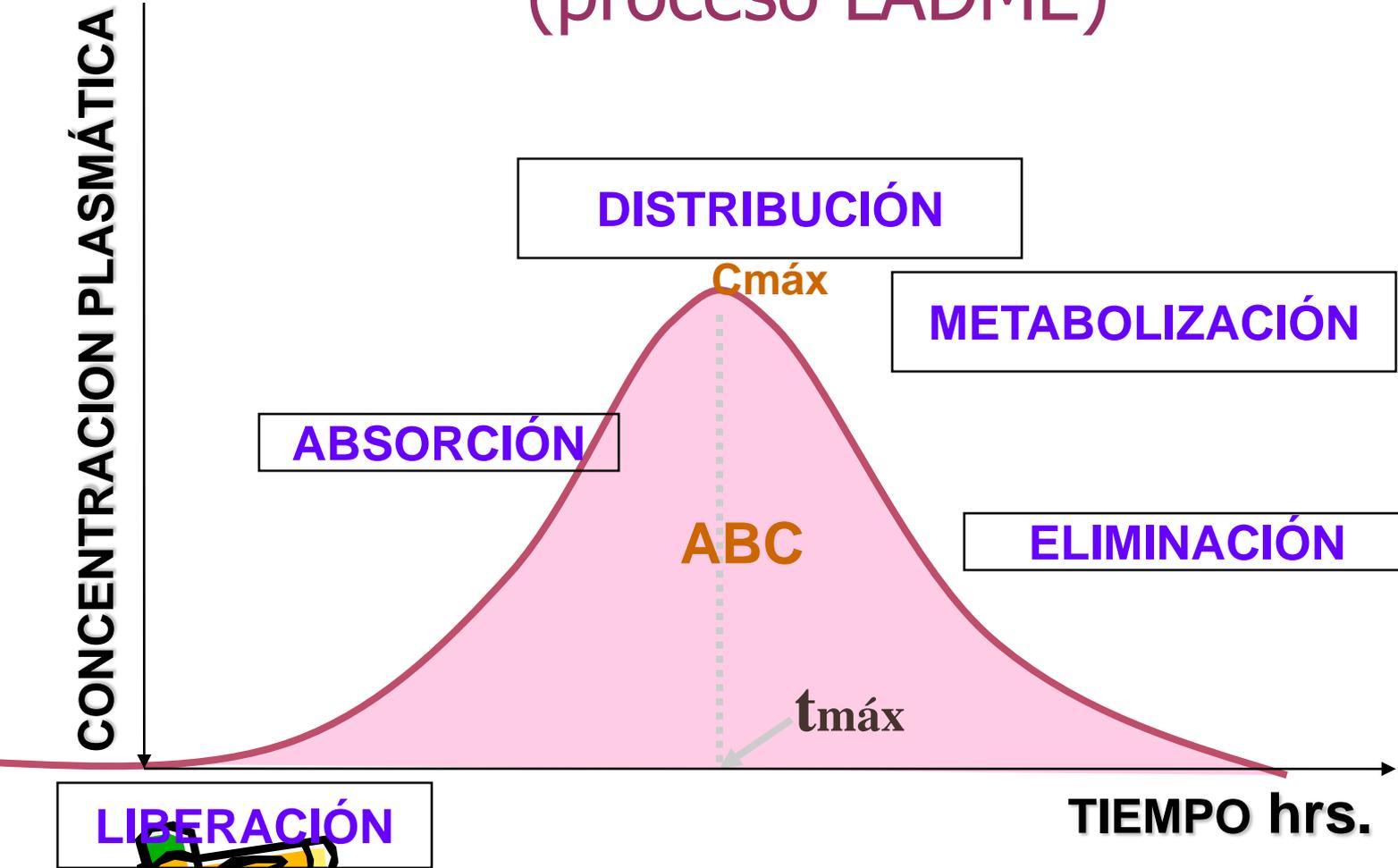


ADME

- ABSORCION
- DISTRIBUCION
- METABOLIZACION
- EXCRESION



Biodisponibilidad (proceso LADME)



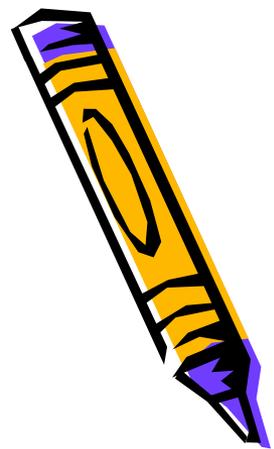
Absorción

- La mayoría de los fármacos se absorben en el tubo digestivo por difusión pasiva. Las drogas básicas en el estomago y las ácidas en el intestino.
- Variables que pueden influir en la BD:
 - El pH gástrico
 - Presencia o ausencia de alimentos
 - Tiempo de vaciamiento gástrico
 - Motilidad intestinal
 - Enfermedades concomitantes
 - Interacciones con otras drogas.

pH: sangre 7; gástrico 1-2, yeyunal 5-6; colon 8.

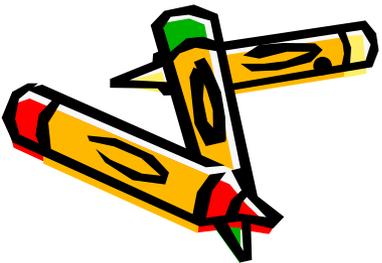


Vaciamiento gástrico



- Periodo neonatal es irregular e impredecible.
- El recién nacido es prolongado 6 – 8 horas.
- La normalidad se logra a los 6 a 8 meses.
- Vaciado de líquidos es más rápido que el de sólidos.
- La presencia de alimentos altera la absorción de drogas.

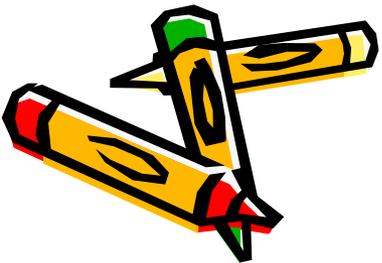
La administración ideal es la solución oral.



Actividad enzimática

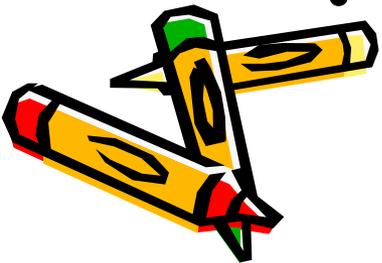


- El RN presenta inmadurez en el hepatocito, escasa secreción de ácidos biliares lo que puede afectar la absorción de drogas liposolubles, deficiencia en la alfa amilasa intestinal y en otras enzimas.
- El lactante de 4 – 6 meses aun presenta deficiencia en las amilasas.



Absorción vía rectal

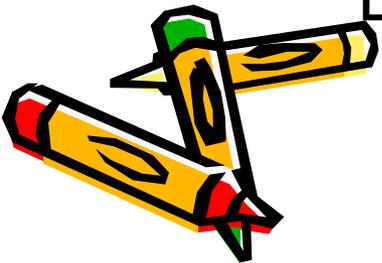
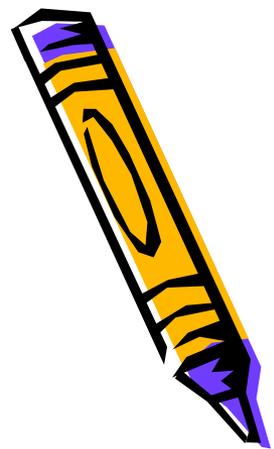
- Vía de uso cuando hay dificultades por vía oral, i.v. o en drogas con problemas de primer paso hepático.
- Se evitan los jugos digestivos y el paso por el hígado.
- Absorción irregular e incompleta debido a la materia fecal.
- Con Diazepam se usa con niños de 2 semanas hasta los 11 años.



Absorción vía intramuscular

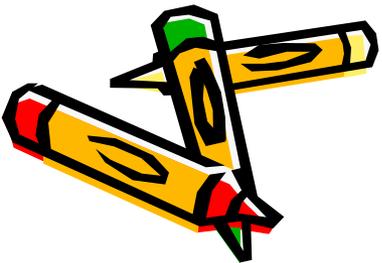
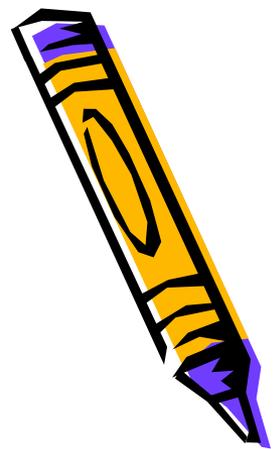
- La BD es variable en los primeros 15 días por:
 - Modificaciones adaptativas en el flujo sanguíneo local.
 - Masa muscular reducida y poco contractil.
 - Frecuentes alteraciones circulatorias y respiratorias.

Las soluciones acuosas son de absorción más rápidas que las oleosas.



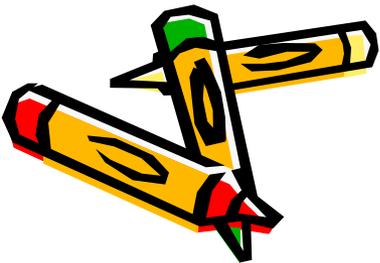
Absorción subcutánea

- Se realiza del tejido celular subcutáneo a la circulación general. Debido a la escasa irrigación, la droga se absorbe lento por lo que se elige para la acción prolongada, ejemplo insulinas lentas o semilentas y vacunas.
- No hay estudios de influencia de la edad sobre esta vía.

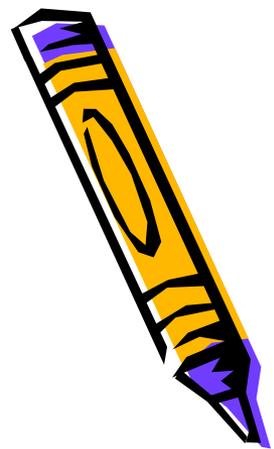


Absorción vía respiratoria

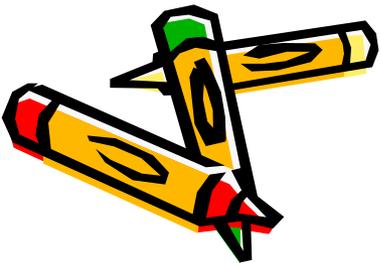
- Acceso rápido a la circulación general por la gran superficie de contacto que ofrecen los alvéolos y la gran vascularización.
- Se usa en el asma bronquial, rinitis alérgica (cromoglicato disódico, salbutamol, beclometasona).
- Efectos adversos reducidos.



DISTRIBUCION

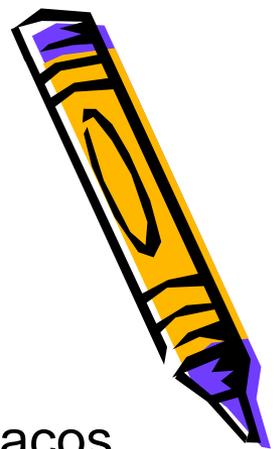


- FACTORES FISIOLÓGICOS:
GASTO CARDIACO, CIRCULACIÓN SANGUÍNEA
- FACTORES FÍSICO QUÍMICOS:
AGUA, GRASA, PROTEÍNAS

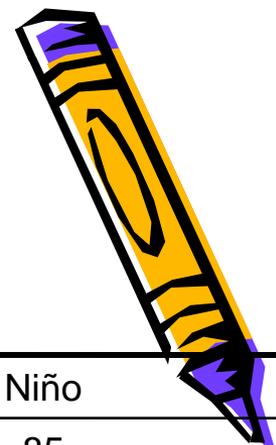


Distribución

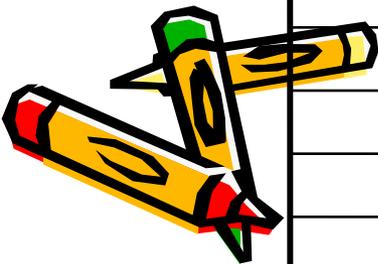
- La albúmina fetal posee menor afinidad por los fármacos.
- La cantidad de α -1-glicoproteína y las lipoproteínas plasmáticas es 2 – 3 veces menor en el RN.
- Los valores de las proteínas plasmáticas de adulto se alcanzan a los 10 a 12 meses de edad.
- Compiten con las drogas los ácidos grasos libres y la bilirrubina no conjugada proveniente de la leche materna o del propio niño.
- La bilirrubina compite con ampicilina, penicilina, FBB y fenitoína.
- Los fármacos ácidos que poseen gran afinidad con albúmina (80 – 90 % de unión) como las sulfas, desplazan a la bilirrubina y pueden producir ictericia nuclear.



Unión a proteínas plasmáticas

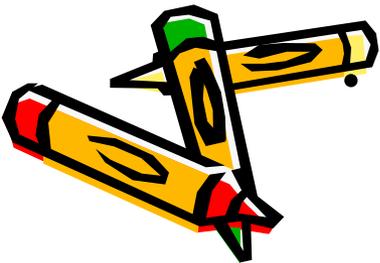


	RN	Niño
Penicilina	65	85
Ampicilina	12 - 15	15 – 30
Cloranfenicol	46	66
Cloxacilina	89	93
Cefalocilina	72	90
Cefotaxima	30 – 50	-
Nafoxilina	69	89
Fenobarbital	28 - 43	48
Fenitoína	71 - 86	89
Diazepam	84 - 98	96
valproato	85	85
Teofilina	32 - 48	50 – 60
Digoxina	14 - 26	23 – 40
Furosemida	95	95
Ác. acetilsalicílico	74	83
Propranolol	57	85



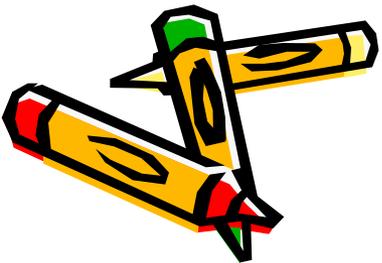
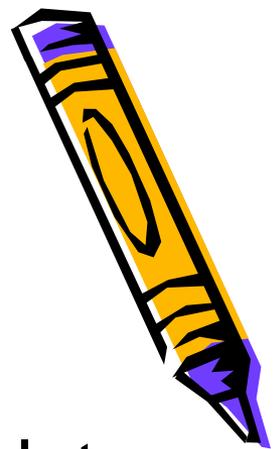
Metabolismo y biotransformación

- En el feto y RN están disminuídas las enzimas del citocromo 450 (CYP) y la NDAPH reductasa.
 - En el feto y RN están disminuídas las enzimas deaminasas y las esterases plasmáticas.
 - La hidroxilación de fármacos como FBB, DFH, Aspirina e indometacina es menor.
 - La N-desmetilación y la dealquilación (metabolismo de Diazepam y teofilina) está disminuida.
 - La conjugación con amino ácidos alcanza valores normales a los 6 meses.
 - La glucoroniconjugación está muy baja en el RN, alcanzando valores normales a los 24 – 30 meses.
- La sulfatación es el único proceso enzimático maduro al nacer.



Excreción

- El RN no tiene desarrollado por completo los mecanismos excretorios renales. A las 34 semanas se completa la maduración glomerular.
- A los 5 meses de vida la velocidad de filtración y el flujo sanguíneo renal alcanzan valores de adulto.
- Se hace necesario hacer ajustes de dosis sobre la base de la medición de los niveles plasmáticos de drogas.



Farmacocinética: parámetros de fármacos más usados en pediatría

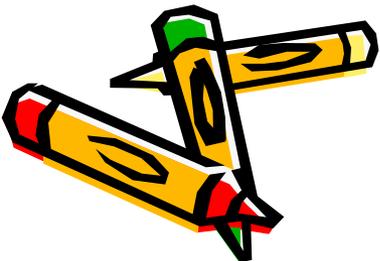
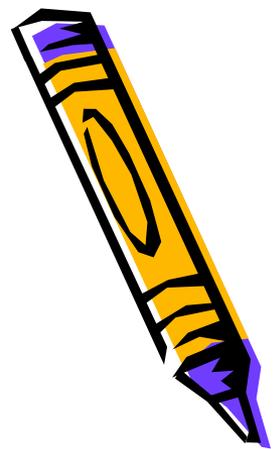


Fármaco	Rango terapéutico mg/L	t ½ RN (hr)	t ½ Niños (hr)
FBB	15-40	100-500	20-130
DFH	10-20	15-105	2-7
Valproato	50-100	14-88	10
Diazepam	0,5	40-400	20-30
Teofilina	10-20	12-64	1,9-8,5
Cafeína	7-20	37-231	-
Digoxina	1,1-1,7	20-70	12-42
Aspirina	20-100	-	0,25-0,35
Paracetamol	-	2,2-5	1,0-3,5
Indometacina	0,5-3,0	15-30	4,0-10
Furosemida	-	8-27	0,5-3,0

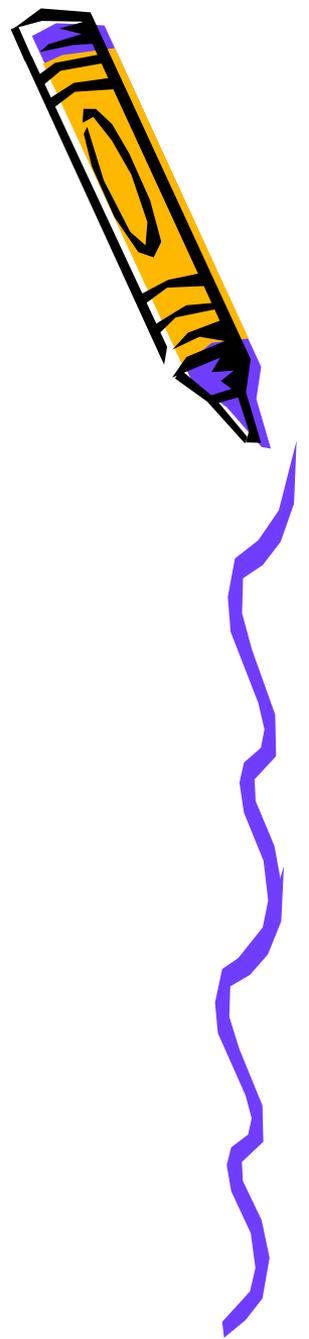


Resumen

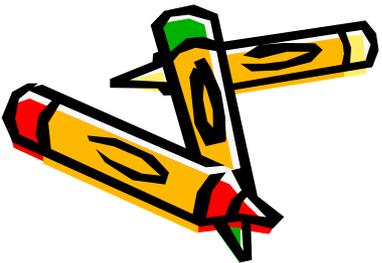
- 1.- Absorción Gastro-Intestinal: pH gástrico, tiempo de vaciamiento, tránsito intestinal, microflora, tipo de alimentación, superficie de absorción.
 - I.m.: flujo sanguíneo local, masa muscular y contracción muscular
 - Percutánea: grosor capa córnea , hidratación.
- 2.- Distribución: Flujo sanguíneo de órganos y tejidos, volumen y composición de los compartimentos hídricos, unión a proteínas plasmáticas y afinidad por tejidos.
- 3. Metabolismo: Concentración de enzimas metabolizadoras de fármacos, alteraciones del flujo sanguíneo hepático.
- Excreción Renal: Flujo sanguíneo renal, filtración glomerular, secreción tubular, reabsorción tubular, pH urinario.



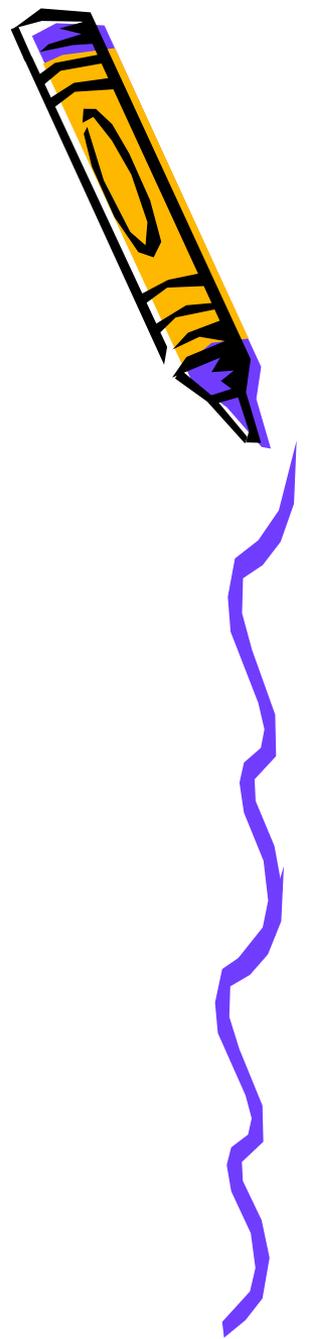
FARMACODINAMIA



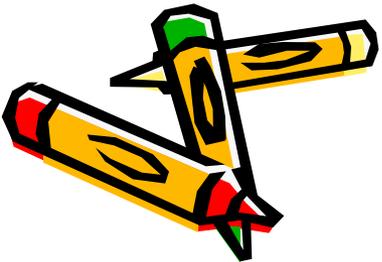
- ES EL ANALISIS A NIVEL MOLECULAR DE UN FARMACO O SUS METABOLITOS INTERACTUANDO CON OTRA MOLECULA GENERANDO UNA RESPUESTA QUE ES LA ACCION FARMACOLOGICA



AGONISTAS- ANTAGONISTAS

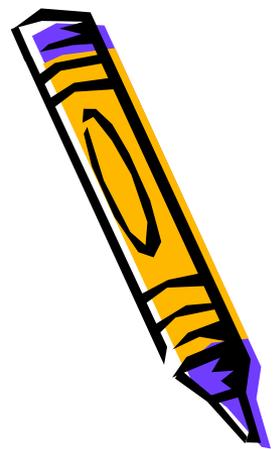


- AGONISTAS: AUMENTAN LA PROPORCION DE RECEPTORES ACTIVADOS EJ. HISTAMINA
NORADRENALINA
MORFINA
FENILEFRINA
- ANTAGONISTA: IMPIDEN LA ACTIVACION DEL RECEPTOR EJ
NALOXONA

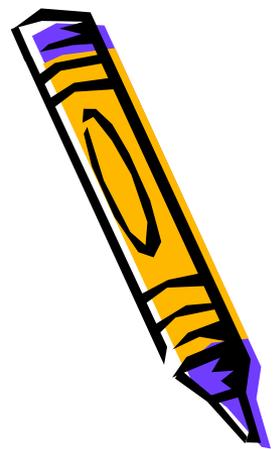


Situación actual

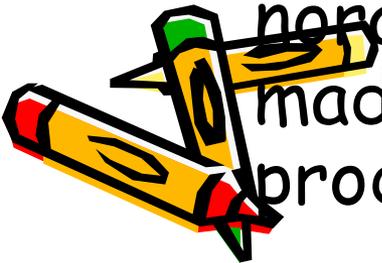
- La intensificación de la acción de los fármacos o la aparición de toxicidad en los niños reflejan diferencias farmacodinámicas con el adulto o en la sensibilidad del receptor, debido a alteraciones en los sitios de enlace o en la fuerza del enlace.
- Se debe tener precaución cuando se prescriben fármacos en tratamientos prolongados a niños enfermos ya que pueden afectar su desarrollo, su crecimiento y/o generar importantes RAM.



Farmacodinamia

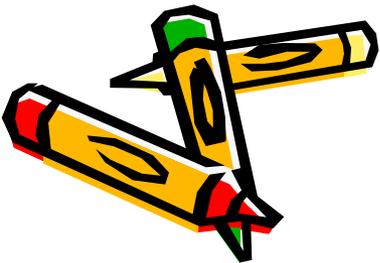
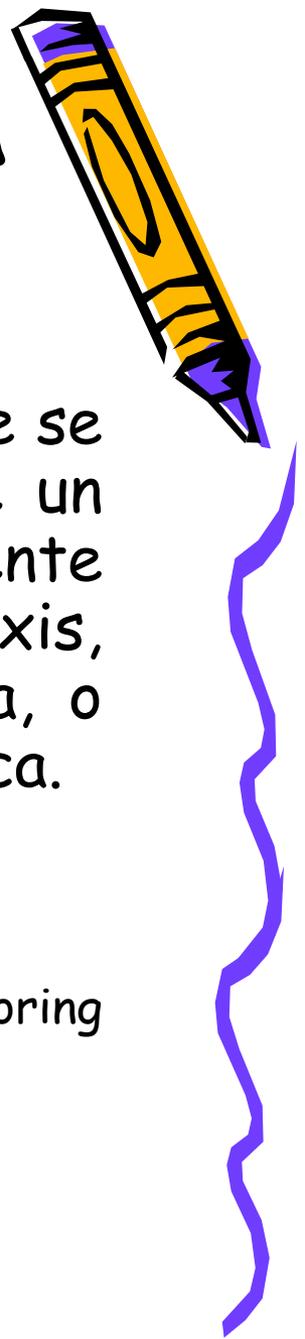


- No se conoce con exactitud el estado de los receptores al nacer.
- Las aminas simpaticomiméticas en el iris de prematuros y neonatos a término: la instilación de fenilefrina originó midriasis (receptores α -adrenérgicos funcionales)
- El efecto de tiramina y de hidroxianfetamina, que dependen de la liberación de noradrenalina, sólo fue observado en niños más maduros. Existiría una capacidad limitada para producir y liberar neurotransmisores.



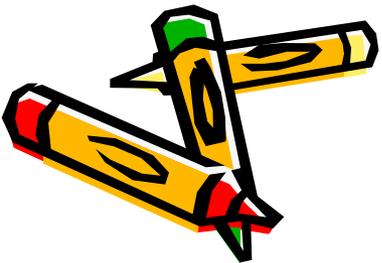
REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS

- Efecto nocivo no intentado y no deseado que se presenta después de la administración de un medicamento en las dosis normalmente utilizadas en el hombre, con fines de profilaxis, diagnóstico y tratamiento de una patología, o para la modificación de una función fisiológica.
- WHO Technical Report N° 498 (1972) In. Uppsala Monitoring Centre- Definitions



RAM: PEDIATRIA

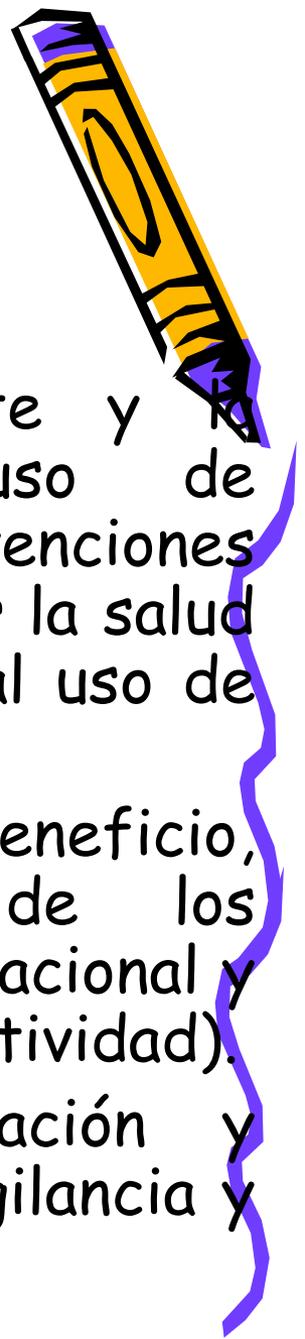
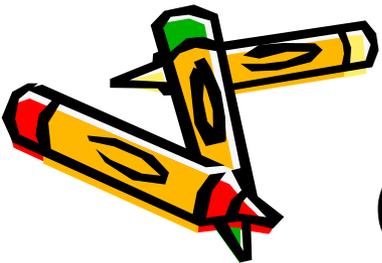
- ALTERACIONES EN EL CRECIMIENTO
- ALTERACIONES SEXUALES
- NEUROTOXICIDAD
- HTA INTRACRANEAL
- PROBLEMAS DENTALES
- PROBLEMAS DEL CARTILAGO
- REACCIONES PARADOJALES



Objetivos:

- Mejorar el cuidado del paciente y la seguridad en relación al uso de medicamentos y todas las intervenciones médicas, paramédicas para mejorar la salud pública y la seguridad en relación al uso de ellos.
- Contribuir a la evaluación del beneficio, daño, efectividad y riesgo de los medicamentos, promoviendo el uso racional y más efectivo (incluyendo costo-efectividad).
- Promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en farmacovigilancia y su comunicación efectiva al público

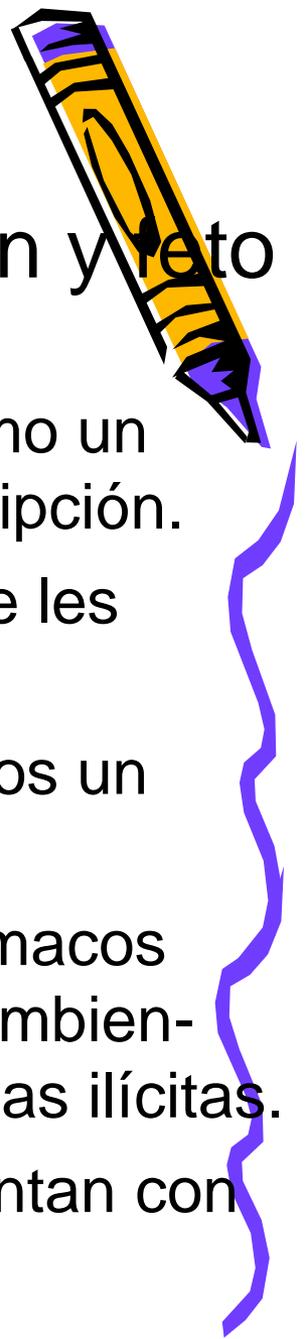
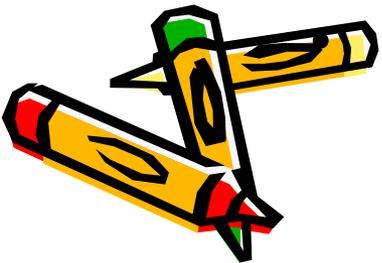
(OMS, 2004).



Acción de fármacos sobre el embrión y feto

- Se debe considerar al embrión y al feto como un paciente primario antes de cualquier prescripción.
- Son receptores pasivos de fármacos que se les administra a la madre.
- El 90 % de las embarazadas toman al menos un medicamento regularmente.
- La madre embarazada está expuesta a fármacos prescritos y autoprescritos, a teratógenos ambientales y/o laborales, a alcohol, tabaco y drogas ilícitas.

Las complicaciones neonatales se incrementan con el aumento de estas exposiciones.



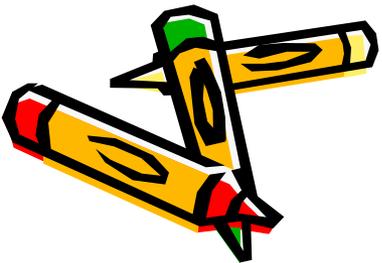
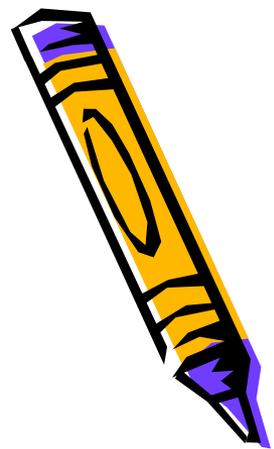
Efectos fetales adversos por exposición a fármacos

- Parámetros muy difícil de medir.
- No solo puede ocurrir teratogenicidad.
- Se puede alterar el crecimiento fetal.
- Pueden ocurrir efectos de neurotoxicidad: déficit en el aprendizaje o de memoria, dificultades emocionales o motivacionales (Psicofármacos como las benzodiazepinas y neurolepticos)
- Determinantes: El fármaco específico, la dosis, duración del tratamiento, momento preciso de la exposición, genotipo del feto y/o de la madre.



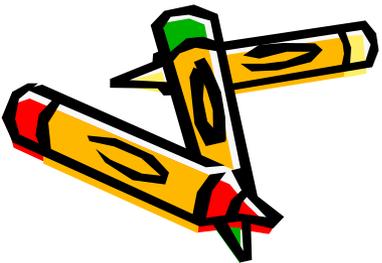
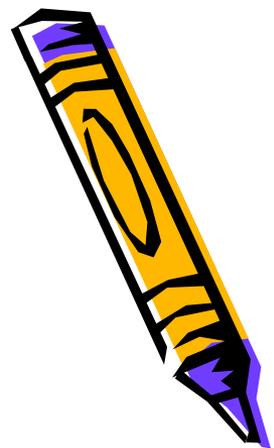
Malformaciones congénitas

- Etiología por lo general desconocida.
- Tasa de 0,8/1.000 RN vivos tienen malformaciones debidas a la exposición a fármacos.
- Además la exposición a fármacos puede obstaculizar el ajuste funcional neonatal: hipotermia, depresión respiratoria o cardiovascular, insuficiencia renal, etcétera.



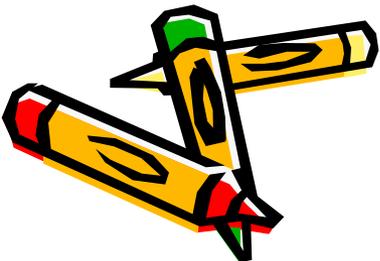
Periodo de embriogénesis

- Diferenciación morfológica u organogénesis.
 - Periodo muy sensible, llamado *período crítico*.
 - Cronoespecificidad.
 - Malformaciones si el fármaco se aplica en el momento preciso de la organogénesis.
 - Los fármacos o sustancias teratogénicas actúan si son aplicados cuando el órgano se está formando.
 - Las sustancias fototóxicas producen, al mismo tiempo, disfunción y alteración del crecimiento fetal.

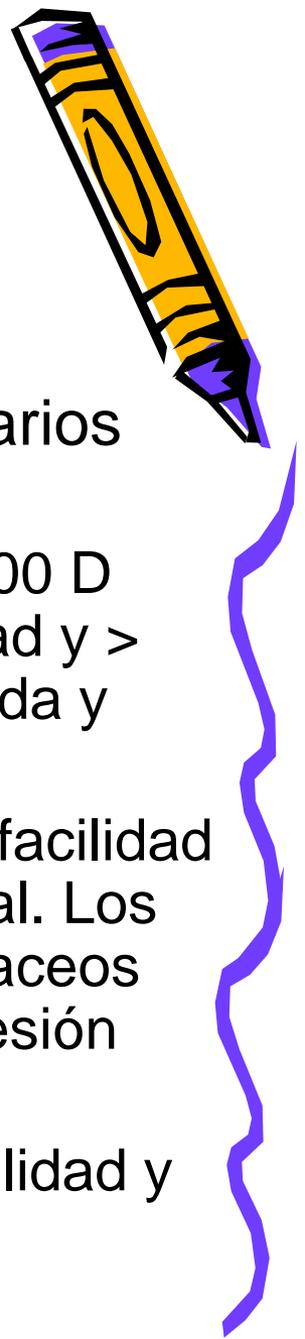


Periodo de Fetogénesis

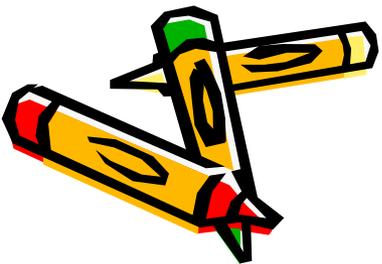
- Los fármacos pueden comprometer el crecimiento y desarrollo fetal: fetopatías.
- La consecuencia más frecuente: el retraso del crecimiento intrauterino que puede pasar desapercibido o llevar a la muerte fetal.
- Mecanismos de acción:
 - Mutaciones.
 - Alteraciones cromosómicas.
 - Efectos directos: cambios en hormonas que regulan la diferenciación sexual, alteración de membranas y enzimas.
 - Efectos indirectos: Disminución del aporte materno de nutrientes esenciales y disminución de su paso a través de la placenta.



Farmacocinética y embriotoxicidad

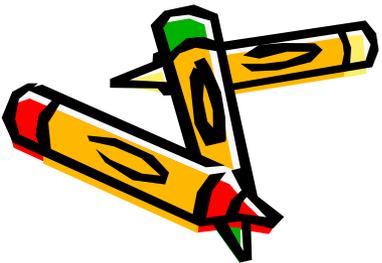
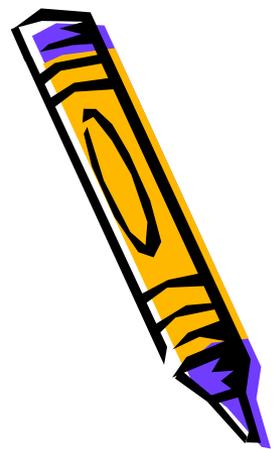


- Los efectos sobre el embrión depende de varios factores:
 - Propiedades físico químicas. PM de 250 a 500 D cruzan con facilidad, 500 a 1000 con dificultad y > 1000 , no cruzan; pero, existe difusión facilitada y transporte activo.
 - Los fármacos lipofílicos difunden con mayor facilidad por la placenta y en la circulación embrio fetal. Los anestésicos inhalatorios, el tiopental y los opiáceos cruzan la placenta y provocan apnea y depresión respiratoria del recién nacido.
 - Velocidad de paso por la placenta (liposolubilidad y grado de ionización).
 - Duración de la exposición.
 - Depende de la etapa de desarrollo.



Talidomida: focomelia

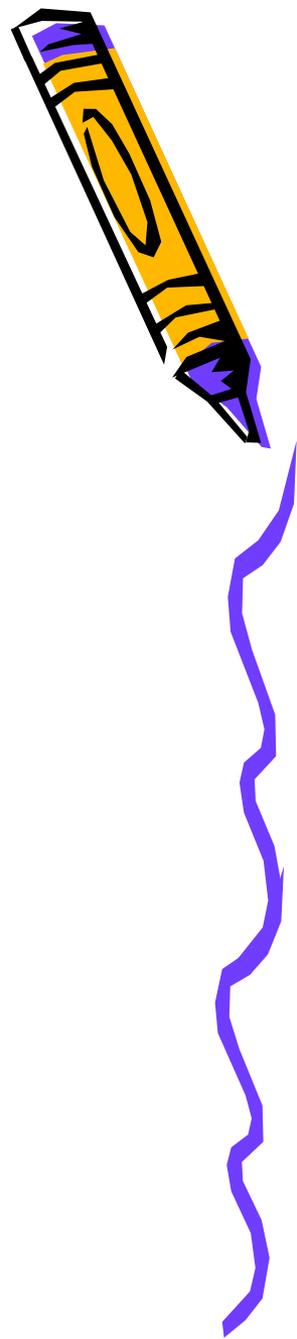
- Afecta el desarrollo de las extremidades.
- La exposición continua de la droga produce efectos acumulativos alterando otros órganos que están en etapa de desarrollo.
- Estudios de cohorte: el embrión fue más sensible entre los días 34 y 50. Así a los:
 - 34-39 días: se afectó los nervios craneales y las orejas
 - 39-43 días: disminuyó la longitud de las extremidades superiores
 - 42-46 días: Disminuyó la longitud de las extremidades inferiores.
 - 47-50 días: malformaciones digitales.
 - Otras: daños a los oídos y órganos internos. (20%)



Otros teratógenos

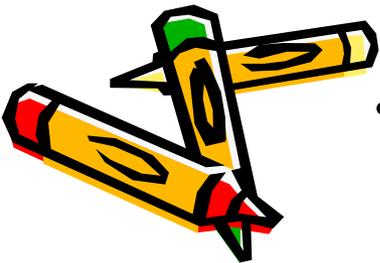
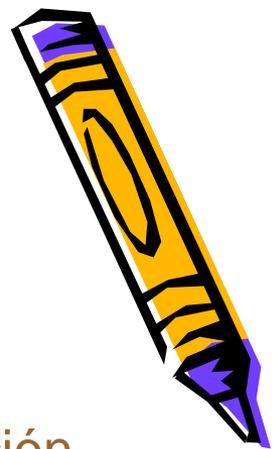
- Alquilantes: Diversas anomalías (10-50%)
- Antimetabolitos: Diversas anomalías (10-20%)
- Antiepilépticos, CBZ, FBB, PD, DFH y ácido valproico: Síndrome feta por AED (5-10%) y anomalías craneofaciales, cardíacas, al tubo neural y extremidades (1%).
- Litio: malformaciones cardíacas (1,2 %)

Valorar riesgo – beneficio. Prevenciones Ej.: el ácido fólico administrado a embarazadas (3 a 5 mg) previene los daños al tubo neural.



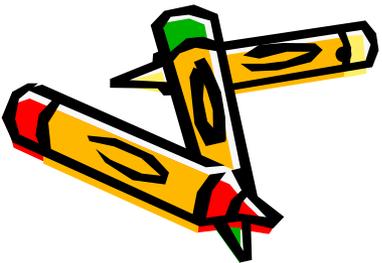
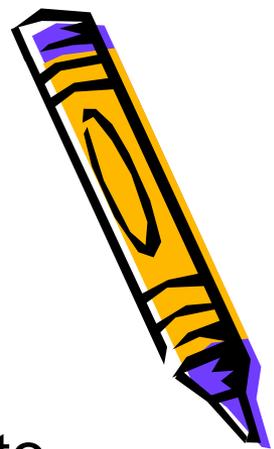
Otros teratógenos

- Teratógeno: agente capaz de producir malformación física en el periodo de la organogénesis.
- Síndrome alcohólico fetal: el consumo crónico materno produce deficiencia mental, microcefalia permanente y daños a ojos, corazón, boca, riñones y gónadas (10%)
- Opiáceos: heroína produce dependencia fetal y síndrome de abstinencia severa al nacer.
- Psicofármacos: neurolepticos, antidepresivos y ansiolíticos producen trastornos motivacionales, emocionales, déficit en el aprendizaje y pérdida de memoria.
- Cocaína: produce reducción asimétrica de un miembro, compromisos vasculares, y desarrollo anormal.
- Compuestos yodados: no son teratogénicos, producen una reacción tóxica o displásica.

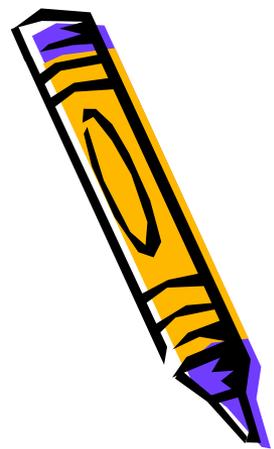


Otros teratógenos

- Andrógenos gestágenos: virilización del feto femenino, feminización.
- Retinoides: Malformaciones del SNC, craneofaciales, cardíacas y cognitivas (38%)
- Dietilbestrol. En niñas: cambios en el epitelio vaginal, carcinoma cérvico vaginal (1,4/100). En niños: alteración en los espermatozoides, estenosis meato.
- Warfarina: hipoplasia nasalcondrodisplasia, malformación SNC (16%)
- Tetraciclinas: Coloraciones y otras anomalías en huesos y dientes (50%)



Antiepilépticos

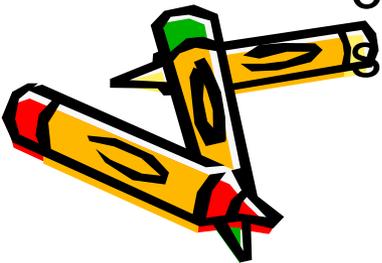


- **Síndrome del valproato fetal:** anomalías craneofaciales, pliegue epicanto inferior, puente nasal plano, nariz pequeña antevertida, boca caída, y plegada, labio superior grueso, Philtrum poco profundo.
- **Síndrome da la carbamazepina fetal:** macrocefalia, pliegue epicanto, fisura palpebral inclinada hacia arriba, nariz corta, dedos hipoplásicos, Philtrum largo, retardo en el desarrollo.



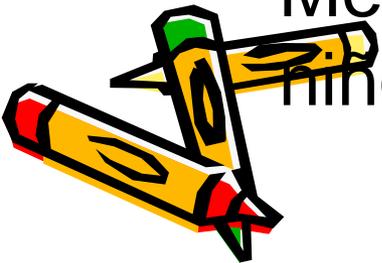
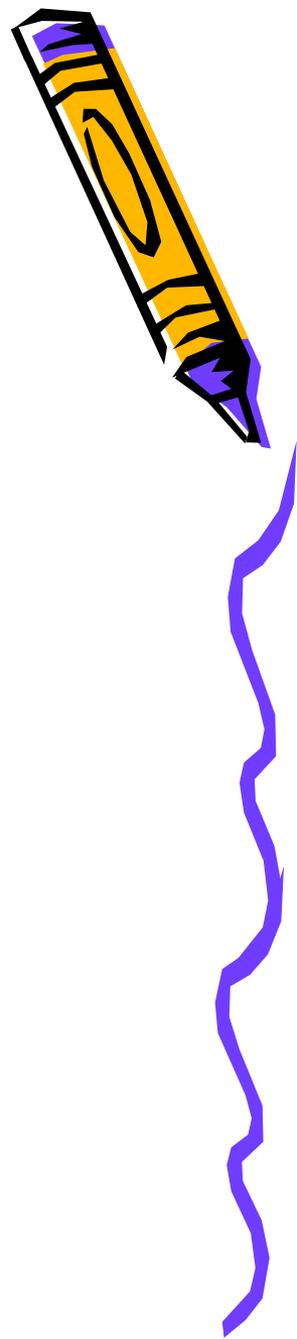
Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina

- Captopril, enalapril, lisinopril:
- No son teratógenos estrictos.
- Causan problemas cuando se usan en etapas tardías del embarazo.
- Raro defecto de osificación craneana: hipocalvaria. La bóveda craneana es hipoplásica y el cerebro fetal queda desprotegido frente a traumatismos en el nacimiento
- Otros defectos: RCI, hipoplasia pulmonar, convulsiones, hipotensión y anuria neonatal con severos oligohidramnios.

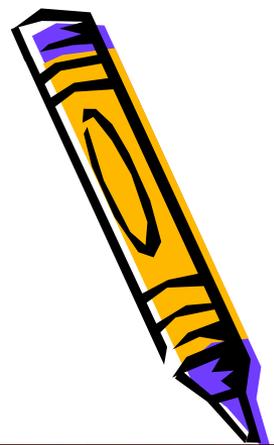


Conclusiones

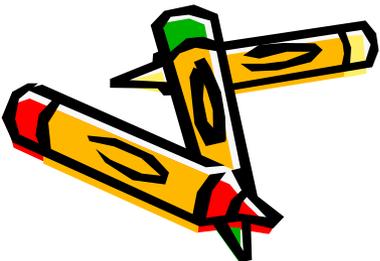
- Uso racional del medicamento.
- Estudio de costo beneficio en cada tratamiento.
- Aumentar la educación de la población respecto al medicamento.
- Combatir el exceso de propaganda que conducen a la automedicación.
- Medicamentos fuera del alcance de los niños.



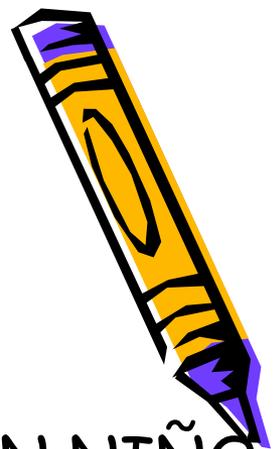
Conclusiones



- Reconocer ese grupo etareo como norte de desarrollo.
- Solicitar a la industria farmacéutica una mayor preocupación por esta área de terapia pediátrica
- TRABAJO EN EQUIPO



ATENCION FARMACEUTICA



- TODO POR LA SONRISA DE UN NIÑO

GRACIAS

amiranda@hrrrio.cl

