



# Fármacos en pediatría

**QF Leslie Escobar, PhD**

Profesor Asistente

[lescobaro@uchile.cl](mailto:lescobaro@uchile.cl)



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

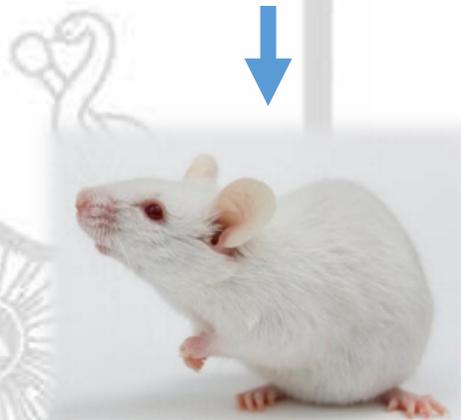
Departamento  
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



25 de mayo de 2020



Culture-based methods remain the cornerstone of diagnosis and resistance testing



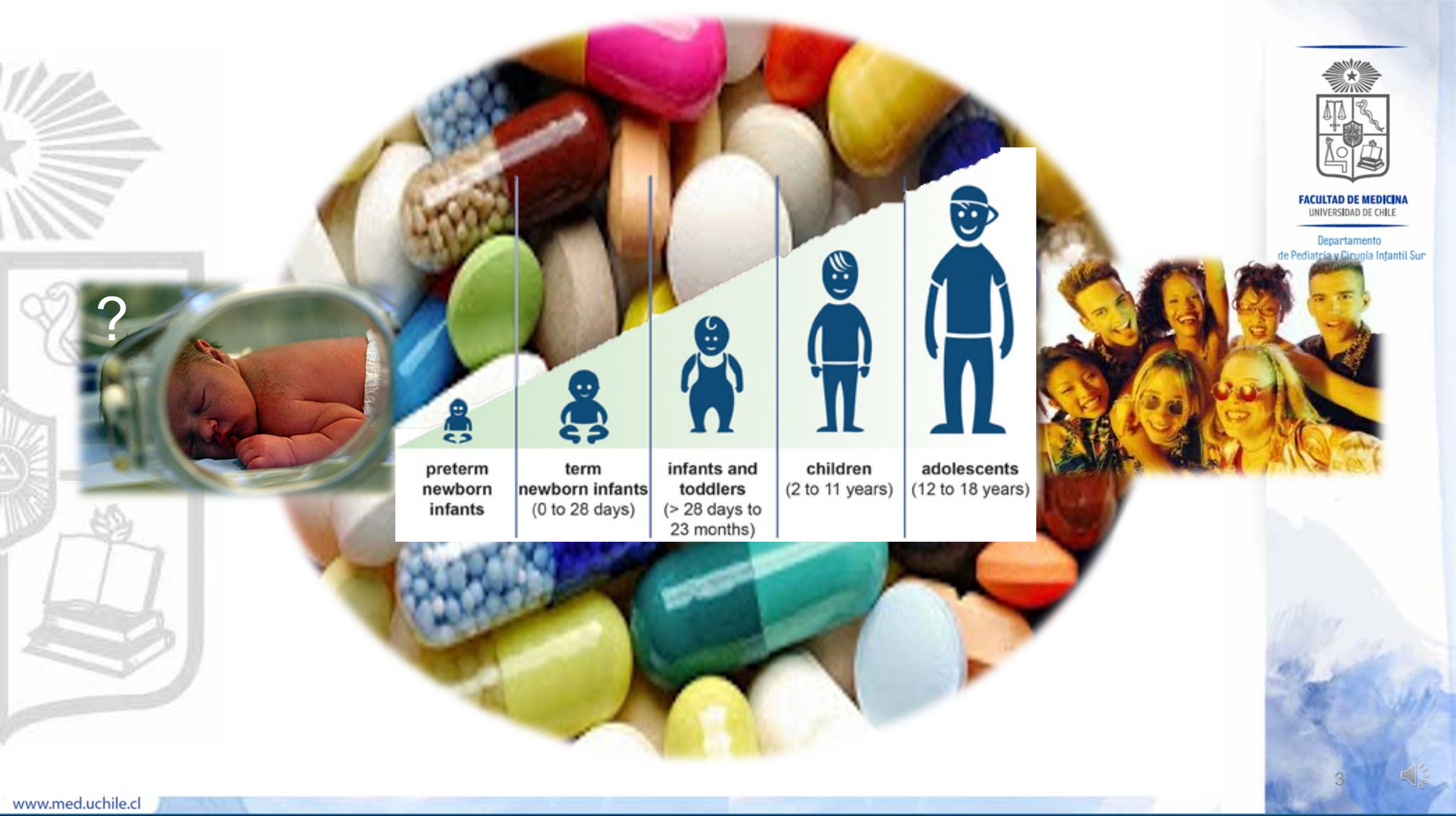
## Farmacocinética "promedio"



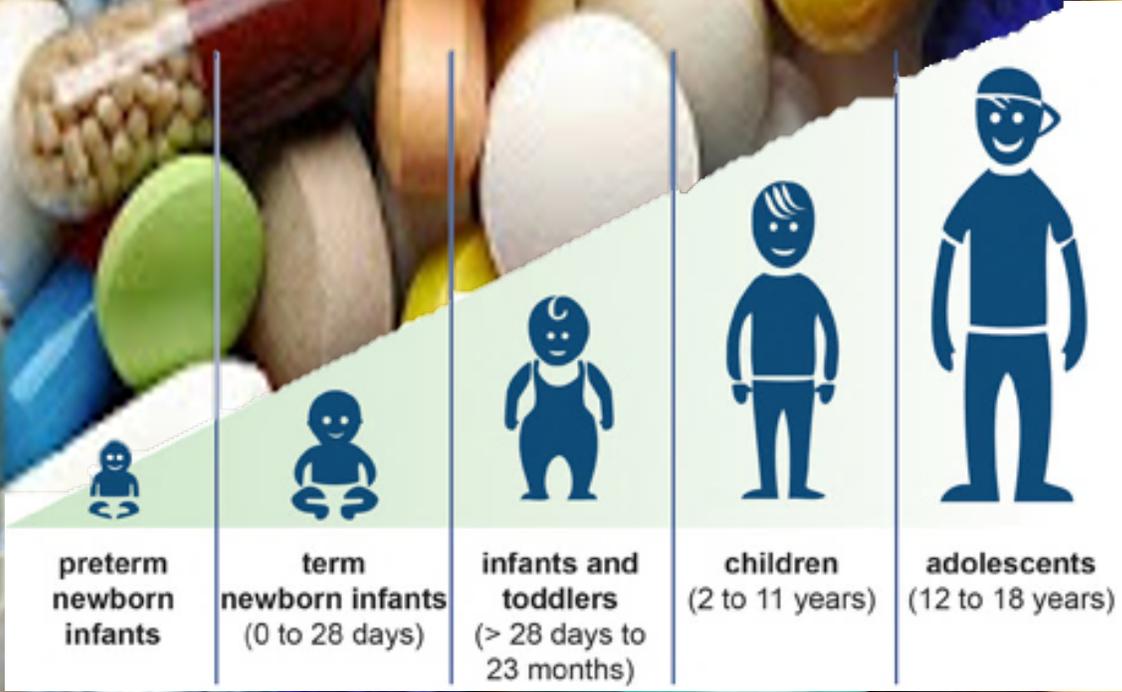
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento  
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur





?

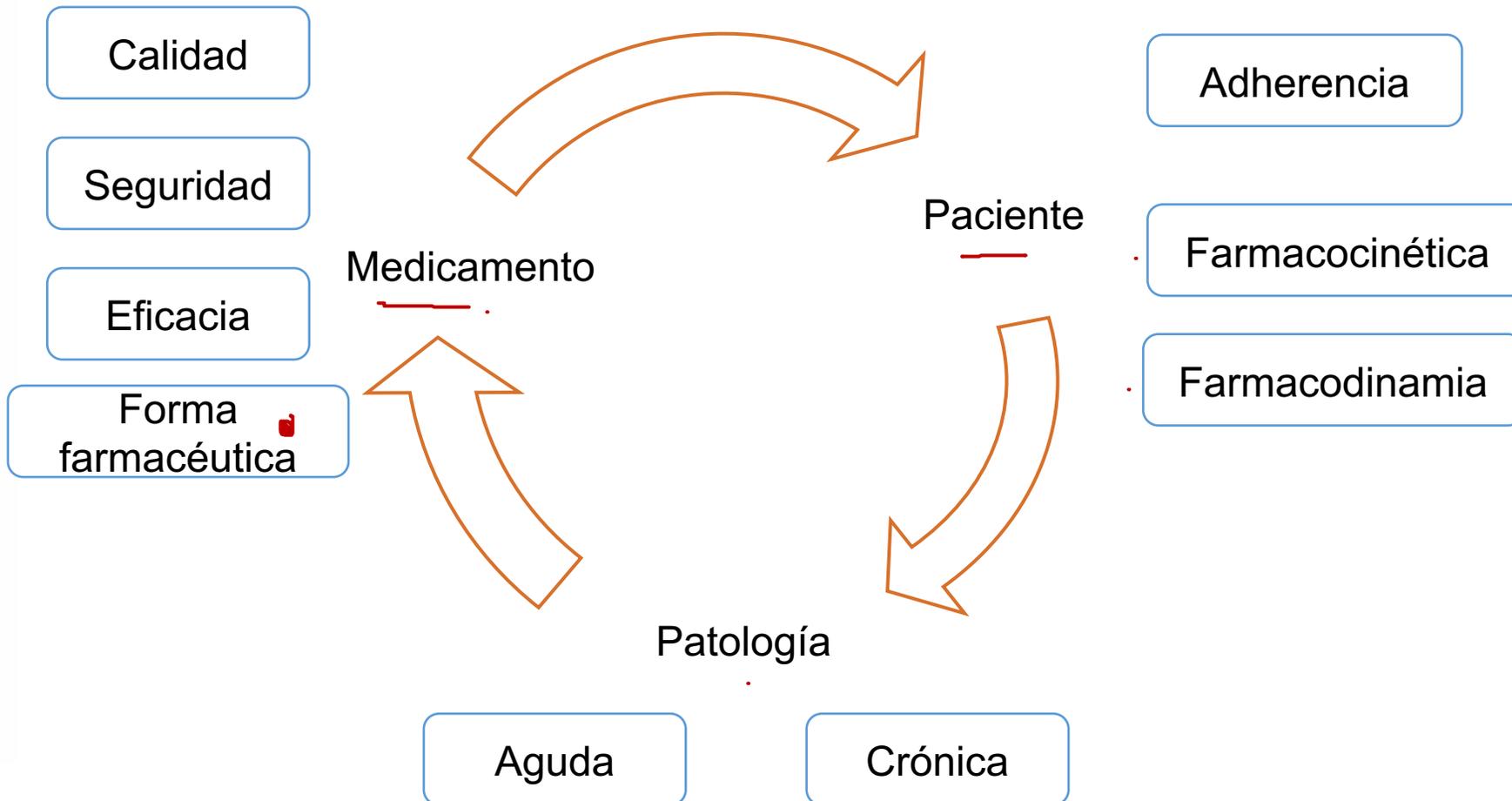


FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento  
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



# Uso de un medicamento



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento  
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



# Medicamentos en pediatría

- Presentaciones pediátrica no disponibles
  - Adaptación por enfermería
  - Necesidad de preparado magistral
- Dosis ajustadas por Kg o m<sup>2</sup>
  - Cálculos
  - Superar dosis de adultos :
- Escasa información de seguridad y eficacia

↑ **Riesgo de Errores de Medicación**



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento  
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur





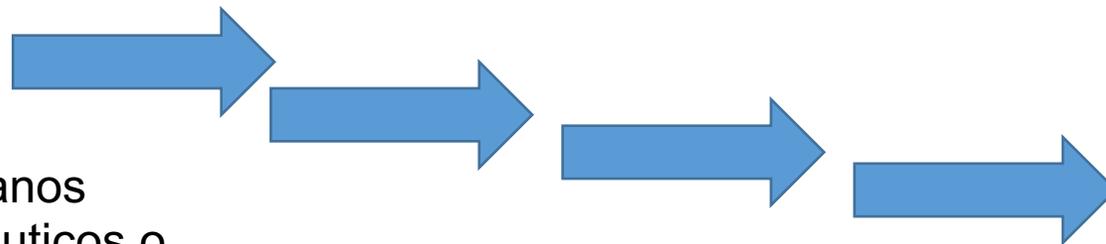
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento  
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

1968



Huérfanos  
terapéuticos o  
farmacéuticos



Actualidad

- Estudios de farmacocinética para dosis .
- Estudios de farmacovigilancia para seguridad .
- Estudios de fase IV: nuevos usos .



# Uso de medicamentos

- Todos hemos usado al menos 1 en nuestra vida!
- Dosificación: obtención de una concentración objetivo.
  - Estudios farmacocinéticos
- Desarrollo de medicamentos excluye a niños
  - Pero reglas de dosificación empíricas son ampliamente difundidas!
- **Máxima: Niños NO son adultos pequeños**

Pero todas las diferencias de dosis se basan en el peso o talla.  
¿eso no es acaso solo reducir el tamaño del paciente?

**(Entonces los niños Sí han sido tratados como un adulto pequeño)**



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento  
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



# Escalamiento de dosis

Si la dosis de un medicamento es 500 mg para un paciente de 100 Kg, cuál es la dosis para un paciente de 20 kg?

$$\frac{100 \text{ Kg}}{500 \text{ mg}} = \frac{20 \text{ Kg}}{x}$$

$$x = 100 \text{ mg}$$

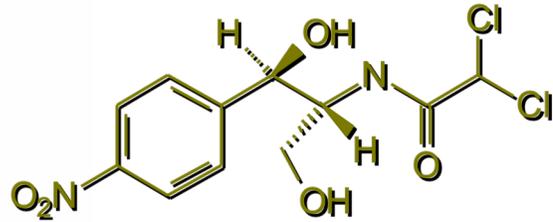


FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento  
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Un ejemplo:

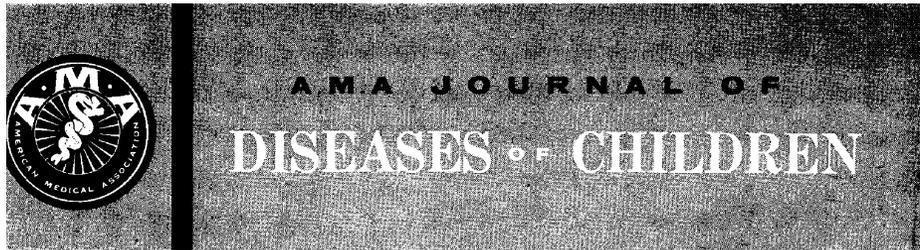


**Cloranfenicol**

Por los años '50 la dosis recomendada de cloranfenicol IM era de 100-150 mg/kg/día, para niños <15 Kg

$$\frac{15 \text{ Kg}}{1500 \text{ mg}} = \frac{2,5 \text{ Kg}}{x}$$

$$x = 250 \text{ mg}$$



3 neonatos que recibieron cloranfenicol murieron durante la primera semana de vida por causas no explicadas.

**Fatal Cardiovascular Collapse of Infants Receiving Large Amounts of Chloramphenicol**

JAMES M. SUTHERLAND, M.D., Cincinnati

Sutherland. Am J Dis Child 1959. 97:761-7



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento  
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

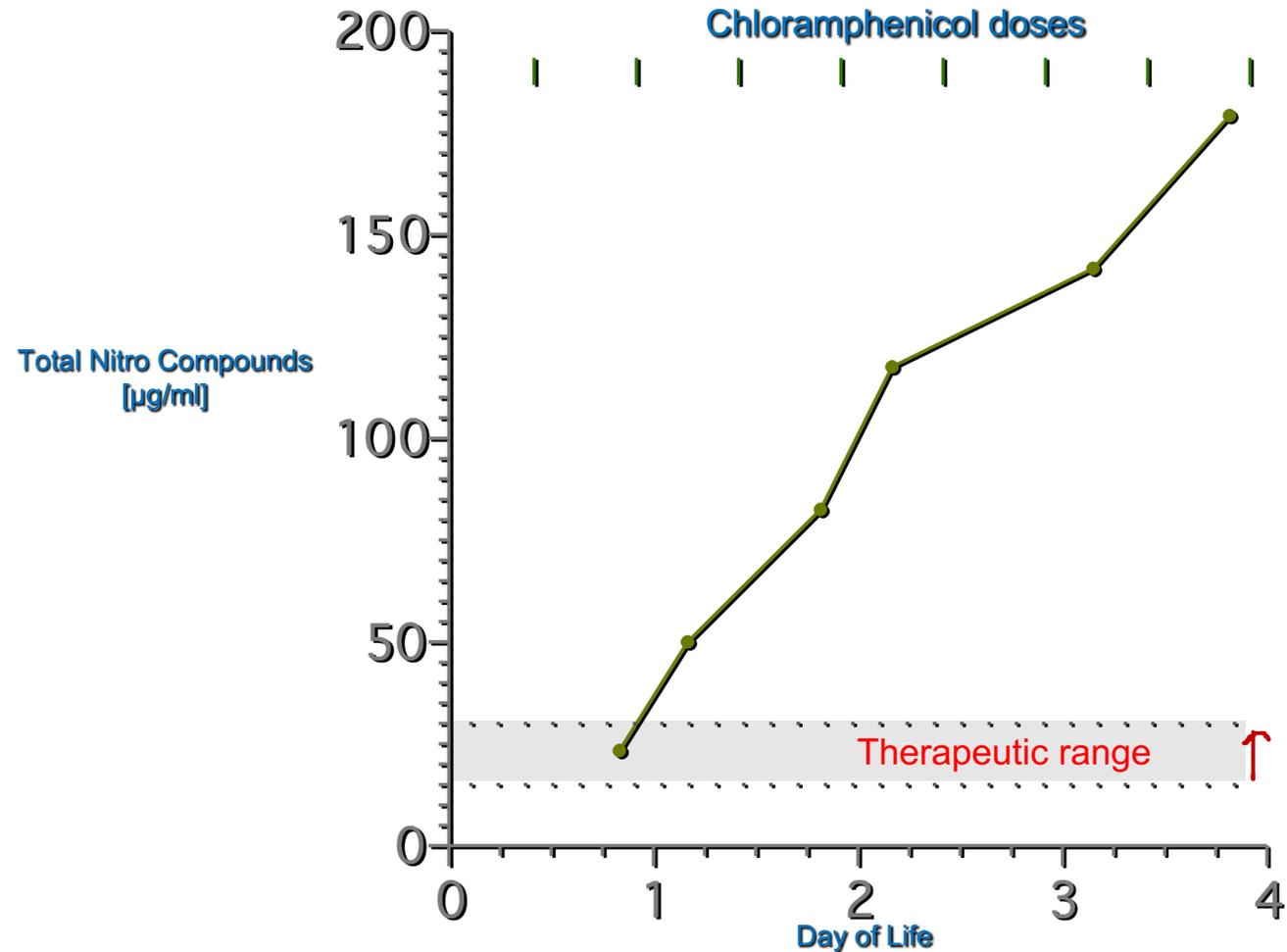


# FATAL CIRCULATORY COLLAPSE IN PREMATURE INFANTS RECEIVING CHLORAMPHENICOL\*

NEJM 1959;261:1318-1321

LAFAYETTE E. BURNS, M.D.,† JOAN E. HODGMAN, M.D.,‡ AND ALONZO B. CASS, M.D.§

LOS ANGELES, CALIFORNIA



Niveles sanguíneos de cloranfenicol aumentan con cada dosis en un neonato



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento  
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

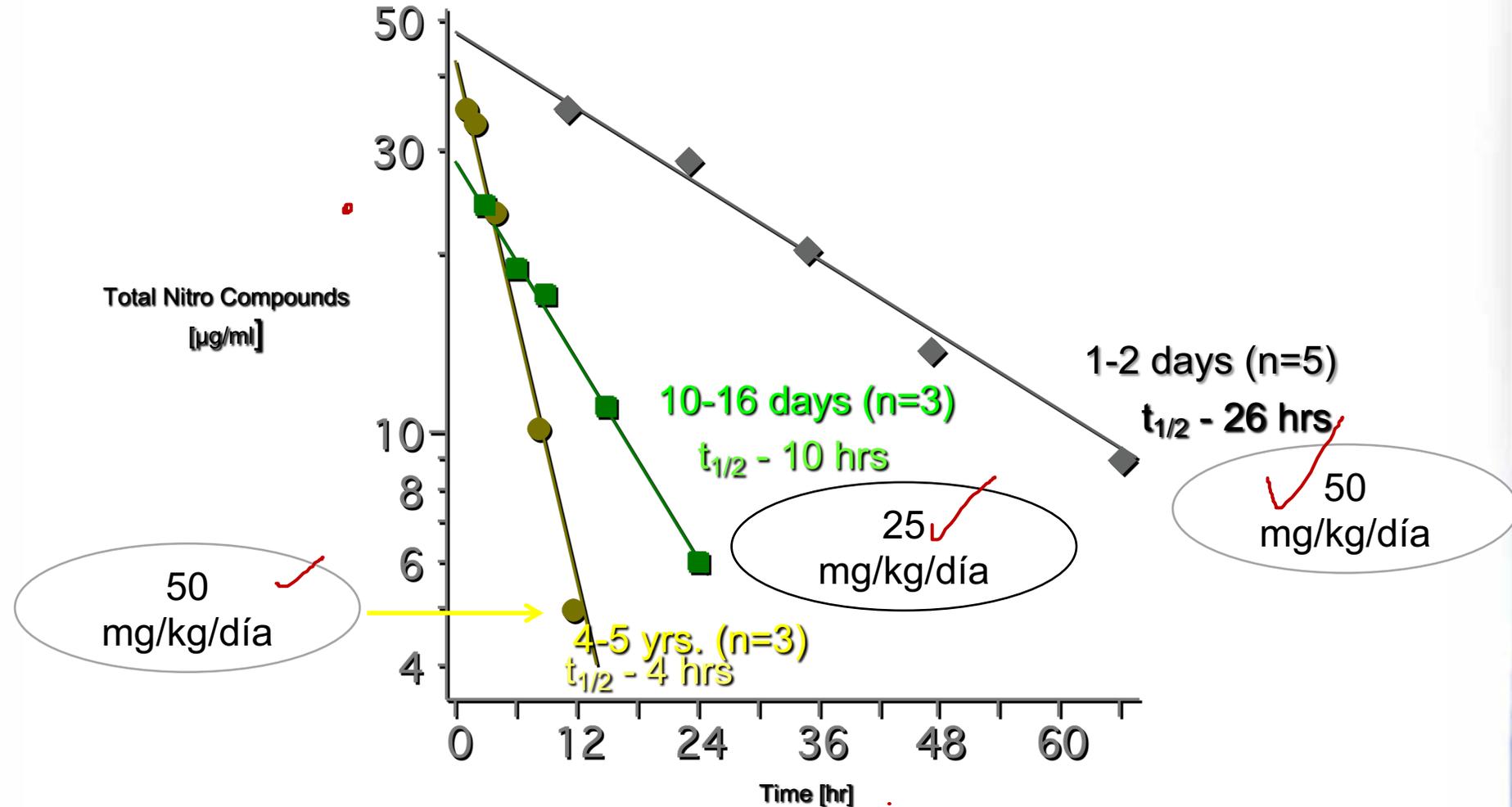


# Ejemplo: Cloranfenicol debe ser dosificado según la edad del paciente



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

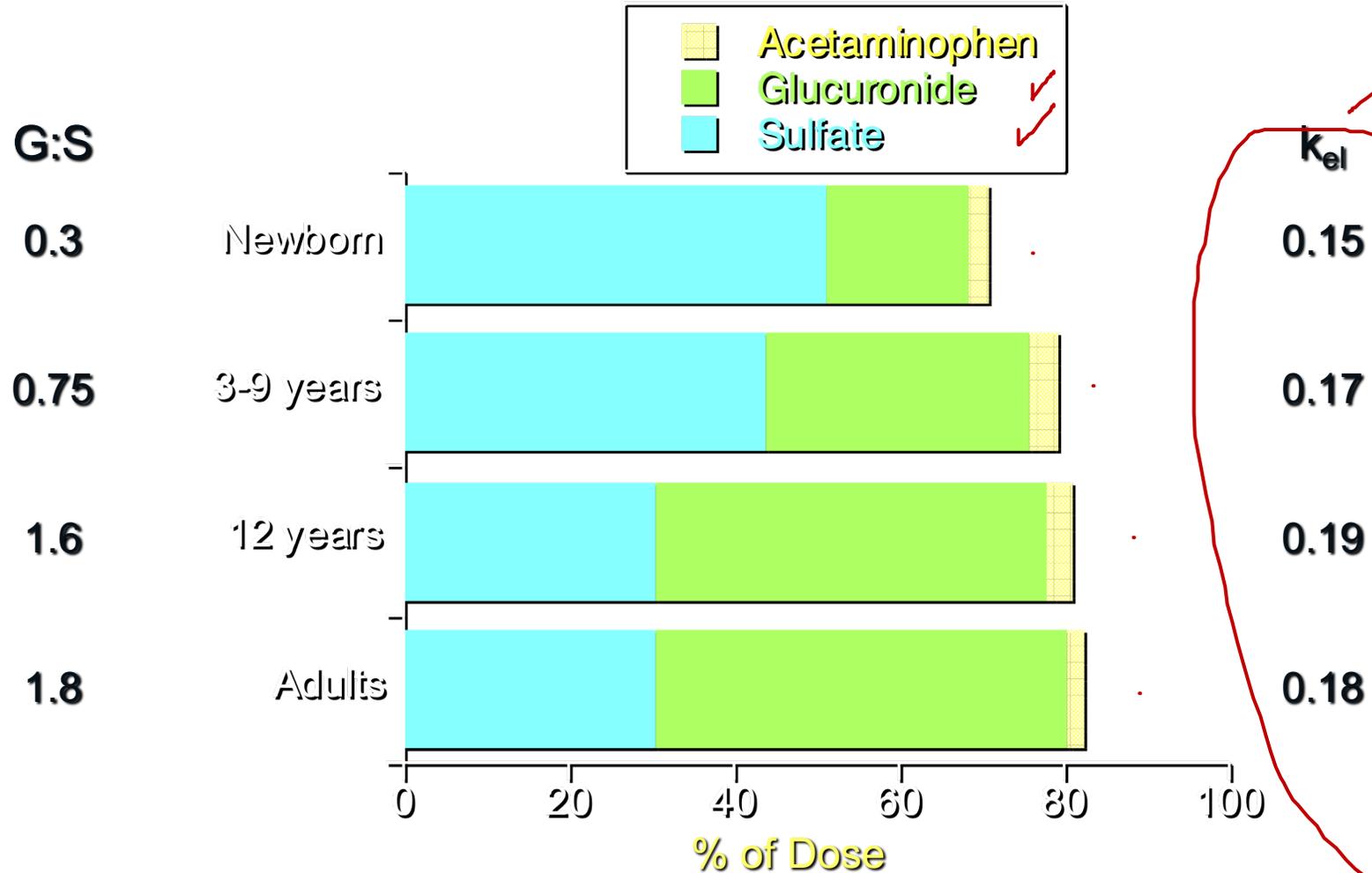
Departamento  
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Weiss et al., NEJM 262:787-94, 1960



# Ejemplo: El metabolismo de cloranfenicol es más lento en neonatos, principalmente en prematuros



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento  
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur





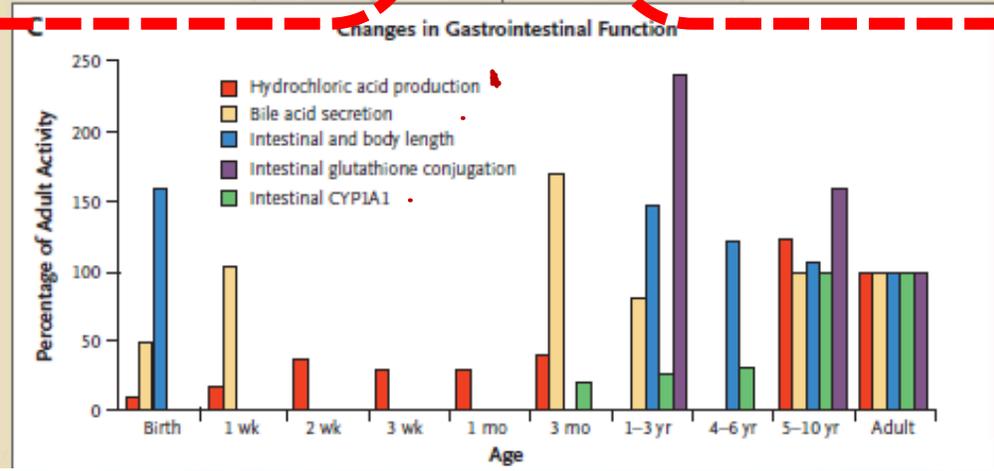
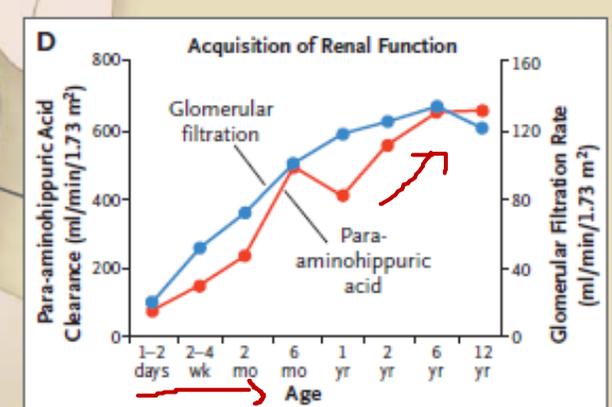
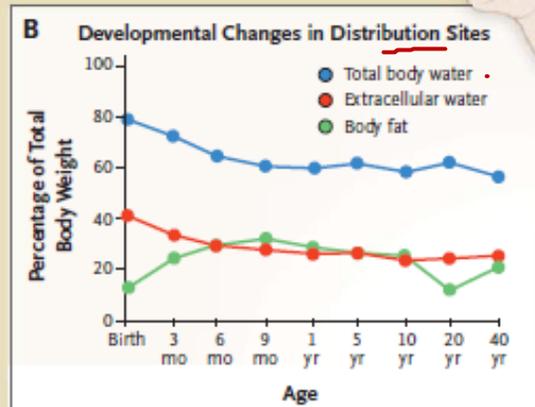
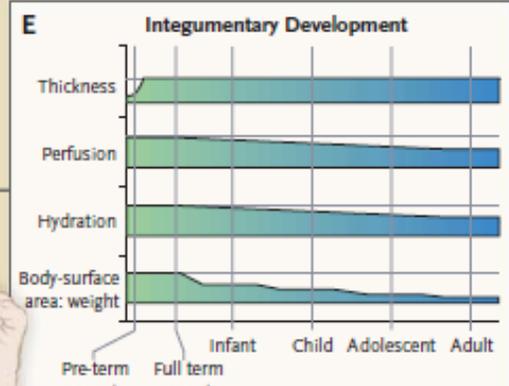
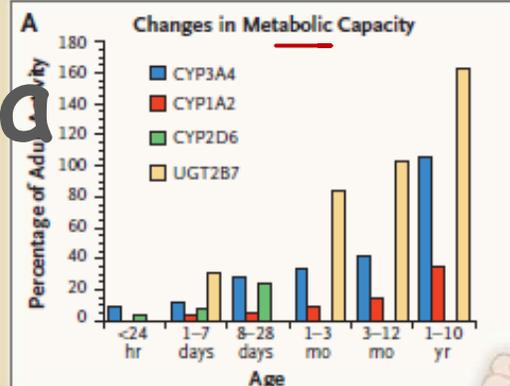
	Developmental change	PK consequence	Drugs affected	Examples
<u>Absorption</u>	↓Intestinal transit	↓C <sub>max</sub> and ↓AUC	Poorly solubles Sustained release formulations	Theophylline
	↓Gastric pH	↑C <sub>max</sub> for weak acids ↓C <sub>max</sub> for weak bases	Weak acids Weak bases	Penicillin Itraconazole
	↓Intestinal bile concentration	↓C <sub>max</sub> and ↓AUC	Poorly solubles	Hydrocortisone
<u>Distribution</u>	Body composition	↔V <sub>d</sub> (neonates have relatively reduced fat whereas infants have relatively increased fat compared with adults; extracellular water is relatively higher in neonates compared with preschool children)	Lipophilic drugs ↓V <sub>d</sub> in neonates and ↑V <sub>d</sub> in infants compared with adults Hydrophilic drugs ↑V <sub>d</sub> in infants compared with neonates	Diazepam Aminoglycosides (e.g. gentamycin)
	↓plasma protein	↑free fraction of drug in plasma ↑V <sub>d</sub>	Highly protein bound drugs	Phenytoin, salicylates, ampicillin, nafcillin, sulfisoxazole and sulfamethoxyphrazine
<u>Metabolism</u>	Larger relative size of liver	↑hepatic clearance of drugs	Those extensively metabolized	Theophylline, caffeine, carbamazepine and valproic acid
	Ontogeny of liver enzymes	↔hepatic metabolism of drugs	Drugs metabolism by specific pathways eg UDP glucuronosyl transferase	Chloramphenicol
	Bacterial colonization of the intestine	↑C <sub>max</sub> and ↑AUC	Those metabolized within the gut	Digoxin
<u>Elimination</u>	Larger relative size of kidney	↑renal clearance in infants and preschool children	Those excreted unchanged in urine	Levetiracetam, cimetidine and certirizine
	Ontogeny of tubular transporters	↔renal clearance of drugs	Those susceptible to tubular transport	Digoxin

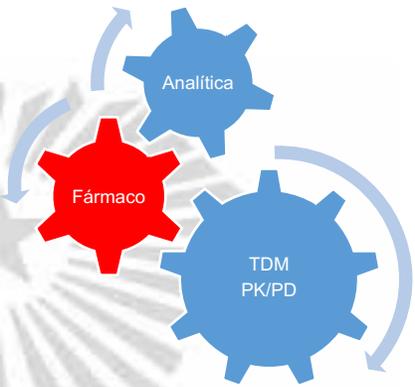


# Farmacocinética

- Necesidad de escalamiento alométrico
- Efecto de tamaño: descripción no lineal entre tamaño y función

Efecto del peso, función renal, edad sobre CI





2002 – 2003:  
FDA implementa el BPCA

Incentivo para estudios de fármacos en niños

*Kids aren't just little adults.*

**Drugs approved for adults may not fit kids' needs.**



SEARCH  SEARCH

- [BPCA Home](#)
- [About the BPCA](#)
  - [The BPCA in Action](#)
- [BPCA Prioritization Process](#)
- [Clinical Studies](#)
- [Literature and Data Resources](#)
- [BPCA Collaborative Efforts](#)
- [Contact BPCA Program Staff](#)

---

- [NICHD Home](#)
- [Health and Human Development Information](#)
- [Research](#)
- [Funding for Research and Training](#)

### About the BPCA

#### Background of the Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)

Federal legislation and U.S. Food and Drug Administration (FDA) regulations require that drugs be tested for safety and efficacy in a specific population, at a specific dosage, and for a specific time period before the drugs are approved for clinical use. Use of drugs without appropriate testing is considered "off-label" use.

Testing drugs in children presents considerable scientific, clinical, ethical, technical, and logistical challenges. Over the years, several practical challenges have discouraged the testing of drugs in pediatric populations. These include:

- Lack of incentives for companies to study drugs in neonates, infants, and children
- Lack of necessary technology to monitor patients and assay very small amounts of blood
- Lack of suitable infrastructure for conducting pediatric pharmacology drug trials.

As a result, the majority of drugs used in children today are used off label, without adequate understanding of appropriate dose, safety, or efficacy.

In 1994, the FDA issued a Pediatric Rule that allowed the labeling of drugs for pediatric use based on extrapolation of efficacy in adults and additional pharmacokinetic (PK), pharmacodynamic (PD), and safety studies in pediatric populations, if the course of the disease and the response to the drug are similar in children and adults. However, only a small number of well-designed and well-conducted studies resulted from this rule. Difficulty predicting dose-response or concentration-response relationships by extrapolation of data obtained in adults and the unforeseeable nature of some clinical responses in immature





## Characteristics and Changes of Pediatric Therapeutic Trials under the Best Pharmaceuticals for Children Act

Debbie Avant, RPh, Gerold T. Wharton, MS, and Dianne Murphy, MD

**Table IV. Trends in pediatric clinical trials between 2007 and 2016 (n = 292)**

Study types	2007-2011 n (%)	2012-2016 n (%)	Total n (%)
<b>Eficacia</b>	74 (50)	77 (53)	151 (52)
Double-blind	18	45	63
Open label	19	32	51
Single-blind	37	0	37
<b>Farmacocinetica</b>	66 (45)	51 (35)	117 (40)
Double-blind	3	2	5
Open label	61	49	110
Single-blind	2	0	2
<b>Seguridad</b>	7 (5)	17 (12)	24 (8)
Double-blind	1	1	2
Open label	4	16	20
Single-blind	2	0	2
<b>Total</b>	<b>147</b>	<b>145</b>	<b>292</b>

Como resultado de iniciativas legislativas, a septiembre de 2016, más de 650 productos han incorporado información pediátrica en sus etiquetados



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento  
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



# \*Prescripción fuera del etiquetado: off-label

**Table 1 Off-label categories**

Off-label category	Description
Age	Drug not recommended in the SmPC below a certain age
Weight	Drug not recommended in the SmPC for children below a certain weight
Absence of pediatric information	No mention at all in the SmPC regarding pediatric use
Lack of pediatric clinical data	Stated lack of evidence of efficacy and safety in pediatric patients in the SmPC
Contraindication	Statement in the SmPC that the drug is contraindicated in children
Indication	Drug prescribed for indications outside of those listed in the SmPC
Route of administration	Drug administered by a route not described in the SmPC

SmPC, Summary of Product Characteristics.

Utilización de medicamentos en casos específicos, al margen de un ensayo clínico, especialmente formas farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas por agencias regulatorias de medicamentos (ISP, FDA, EMA)



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento  
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



**Table 2 Studies of drug treatment in pediatric hospital settings**

Setting as reported	Patients (n)	Drug prescriptions (n)	Children receiving at least one drug OL/NAP/EPD (%)	Off-label of all prescriptions (%)	Nonapproved or EPD of all prescriptions (%)	Reference
Pediatric intensive care	166	862	70	23	14	19
Surgical and medical pediatric wards	609	2,013	42	18	7	20
Pediatric ward	624	2,262	67	39	7	21
Pediatric emergency ward	132	222	42	26	8	22
Pediatric ward	74	237	NA	19	3	23
Pediatric ward, pediatric and neonatal intensive care unit	237	2,139	90	18	48	24
Neonatal intensive care, pediatric and surgical pediatric wards	108	629	76	36	13	36
Pediatric ward	1,461	4,265	89	60	<1	26
Pediatric emergency ward	336	1,667	68	51	NA	28
Neonatal ward, pediatric intensive care, surgical and medical pediatric wards	60	485	100	25	24	18
Pediatric ward	265	1,450	85	40	6	61
All Swedish pediatric hospitals	2,947	11,294	60	34	15	29
Pediatric ward, neonatal ward, pediatric intensive care unit	293	1,017	92	44	34	33
Neonatal intensive care	70	455	90	55	10	37
Neonatal intensive care	105	525	93	59	16	62
Neonatal intensive care	97	1,442	80	47	11	35
Neonatal intensive care	34	176	NA	51	12	63
Neonatal ward	490	1,981	100	65	22	34

**>70% de los pacientes de UCIP recibe al menos 1 medicamento en uso *off-label***

Proportion of children receiving at least one off-label, nonapproved or extemporaneous drug and proportion of prescriptions of off-label, nonapproved, or extemporaneously prepared drugs.

EPD, extemporaneously prepared drug; NA, not applicable; NAP, nonapproved; OL, off-label.



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento  
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur





## POLICY STATEMENT

# Off-Label Use of Drugs in Children

### RECOMMENDATIONS

1. The practitioner who prescribes a drug is responsible for deciding which drug and dosing regimen the patient will receive and for what purpose.
  - a. This decision should be made on the basis of the information contained in the drug's labeling (when available) or other data available to the prescriber.
  - b. The use of a drug, whether off or on label, should be based on sound scientific evidence, expert medical judgment, or published literature whenever possible.
  - c. Off-label use is neither incorrect nor investigational if based on sound scientific evidence, expert medical judgment, or published literature.
2. Pediatricians should continue to advocate for necessary incentives and requirements to promote the study of drugs in children.
3. Physician researchers are encouraged to continue the rational and critical study of drugs in children through conducting and/or collaborating in well-designed pediatric drug studies, including national consortium studies.
4. Journals should be encouraged to publish the results of all well-designed investigations, including negative studies.
5. Institutions and payers should not use labeling status as the sole criterion that determines the availability on formulary or reimbursement status for medications in children. Similarly, less expensive therapeutic alternatives considered appropriate for adults should not automatically be considered appropriate first-line treatment in children. Finally, off-label uses of drugs should be considered when addressing various drug-related concerns, such as drug shortages.



# Uso unlicensed (sin licencia)

- Utilización de medicamentos sin autorización de comercialización.
  - Sin registro en el país y requiere importación
- Algunos consideran incluso la adaptación de formas farmacéuticas como fórmula magistral ya que se trata de un nuevo medicamento
- Ejemplos:
  - Crema nifedipino 0,2%
  - Jarabe simple: tacrolimus, sildenafil (suspensión)
  - Solución de hidrato de cloral 10%
  - “algo” nifedipino
    -  Nifedipino 20 mg  
Recubrimiento entérico



Dosis: 3 mg cada 12 h



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento  
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



# ERROR DE MEDICACIÓN (EM)

- Cualquier error que ocurre durante el proceso de utilización del medicamento, tenga este una consecuencia adversa o no
- Los pacientes pediátricos y neonatales podrían tener un riesgo 3 veces mayor de EM que los adultos.

Kaushal R, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. JAMA. 2001; 285: 2114-20.

Kaushal R, et al. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review. Arch Intern Med. 2003; 163:1409-16.



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento  
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



# Piden dos años de cárcel p enfermera que alimentó a

La Fiscalía de Madrid solicita dos años de cárcel para la enfe

# Denuncian que errónea inyección letal dio muerte a paciente que iba a ser dado de alta en Ovalle

Un error habría provocado la muerte de un paciente de 60 años, en el Hospital de Ovalle, según denunciaron sus familiares.

dado de alta en los próximos días. tras haber sufrido un

# Acusaron de homicidio a dos de una nena

Guadalupe Codes tenía 9 años y había sido internada por leucemia en Mendoza, pero un presun pueden recibir una condena de hasta 25 años de prisión



**Primer Estudio Jurídico**  
**Especialistas Exclusivos**  
**en Negligencias Médicas**



# Una farmacia enfermos bip Halloween

» El incidente se produjo cua

**CONTACTO**

Abogado:  
**RODRIGO VIDAL DE BERNARDIS**  
Dirección:  
Santa Magdalena # 75 Of. 810 ,  
Metro Los Leones.  
Teléfono:  
2 2201107  
Móvil:  
9 6428309  
Correo:  
[rvidal@abogadosespecialistas.cl](mailto:rvidal@abogadosespecialistas.cl)

**MENU**

NEGLIGENCIAS MÉDICAS

- Cirugía Plástica
- Cáncer de Pulmón
- Cáncer de seno
- Derivación Gástrica
- Diagnóstico Erróneo
- Erros Químicos

# Errores en la Medicación y Negligencia Médica



Los errores en la medicación constituyen uno de los errores médicos más comunes que causan lesiones e incluso la muerte. Se calcula que casi 1.5 millones de personas por año son perjudicadas debido a errores en la medicación. En la mayoría de los casos, los errores ocurren durante

**STAFF EXTERNO**  
**MEDICOS PERITOS**

**Pericias Medicas Legistas**  
(Ex-Médicos SML)

**Pericias Obstetricas**  
(Médico Obstetra)

**Pericias por Daño Moral, cirugías plasticas y otras.**  
(Psicólogos Externos Min. Público)

**CONTACT**

Lawyer:  
**RODRIGO VIDAL DE BERNARDIS**  
Mail:  
[contact@abogadosespecialistas.cl](mailto:contact@abogadosespecialistas.cl)

- **El informe del Institute of Medicine's (IOM) de E.E.U.U. de 1999:**

- **Cada año los errores clínicos dan cuenta de 44.000 – 98.000 muertes.**
- **Los errores clínicos son la séptima causa de muerte.**

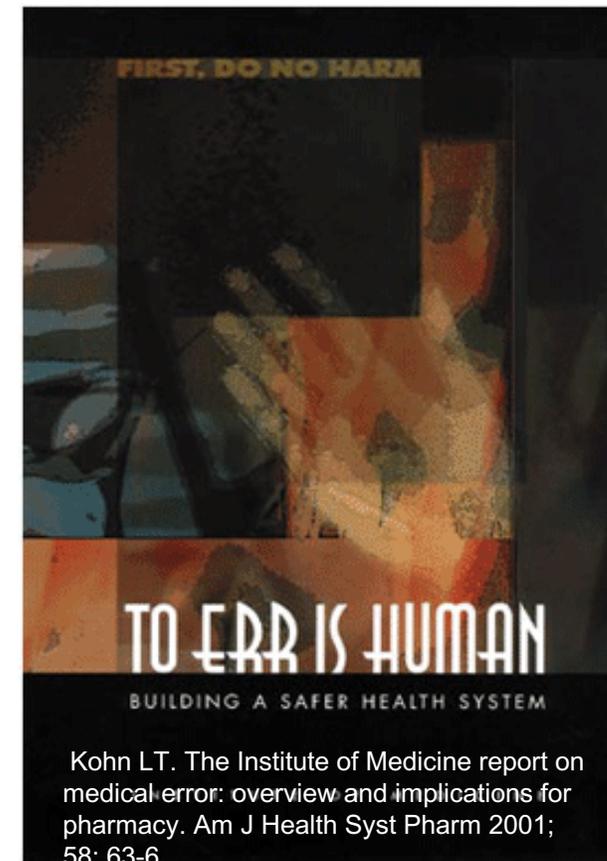


CADA AÑO



**7.000 muertes  
por errores  
de medicación**

Stanfield B. "Is Us Health Really the Best in the World ?"  
JAMA, 2000: 284:483-485.

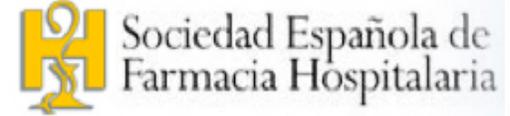


FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento  
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



# PROTOCOLO ERROR MEDICACION HOSPITAL HEGC: RECOMENDACIONES INTERNACIONALES ADAPTADAS A LA REALIDAD LOCAL



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento  
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

RESOLUCION EXENTA N°

SANTIAGO,

03 JUN 2014

001018



Unidad de Calidad y Seguridad del Paciente

Hospital Dr. Exequiel González Cortés

## PREVENCIÓN DE ERROR DE MEDICACIÓN

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
EU. M. Alejandra Rojas V. 26/07/2010		
Actualizado por: EU. Elizabeth Betanzo S. Supervisora UPC	Dra. Cecilia Rojas A. Jefa U. de Calidad y Seguridad del Paciente	
QF. Claudio González M. Encargado Farmacovigilancia	Dr. Jorge Vergara C. Jefe GR Pediatría	Dra. M. Vegoña Yarza-S. Directora
EU. Carmen Astargo V. Encargada Calidad		
Fecha: 21/04/2014	Fecha: 20/05/2014	Fecha: 30/05/2014

**Selección**

**Prescripción**

**Dispensación**

**Transcripción**

**Preparación**

**Administración**

**Monitoreo**

Comité de farmacia  
Sistemas de adquisición con  
balance calidad/precio

## PUNTOS CRITICOS DE ACUERDO A RECOMENDACIONES INTERNACIONALES



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento  
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

AHA: American Hospital Association (1999)  
ASHP: American Society of Health-System Pharmacists (1996)  
GAO: General Accounting Office, Health, Education and Human Services Division (2000)  
IHI: Institute for Healthcare Improvement (1999)  
IOM: Institute of Medicine, Committee on Quality Health Care in America (1999)  
ISMP: Institute for Safe Medication Practices (2000)  
JCAHO: Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (2001)  
MHA: Massachusetts Hospital Association (2001)  
NQF: The National Quality Forum (2002)



# Uso de medicamentos



**Figure 1** Tablets of different sizes. From left to right: 2 mm mini-tablet; 4 mm mini-tablet; 5 mm tablet (fludrocortisone acetate 0.0625 mg); 6 mm tablet (thyroxine 0.025 mg); 13 mm tablet (paracetamol 500 mg).



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento  
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



# FF más utilizadas

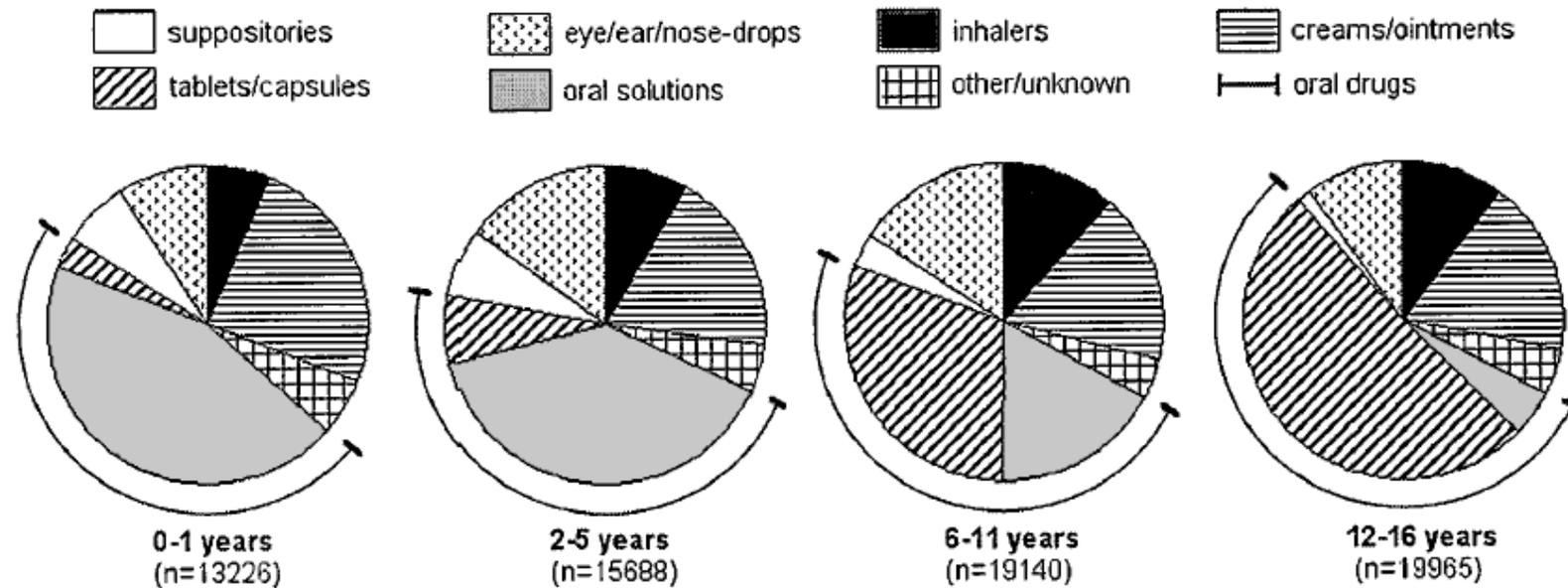


Fig. 1. Formulations for medicines prescribed in relation to age.

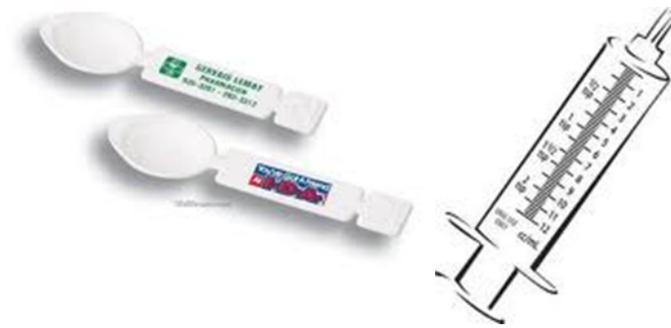
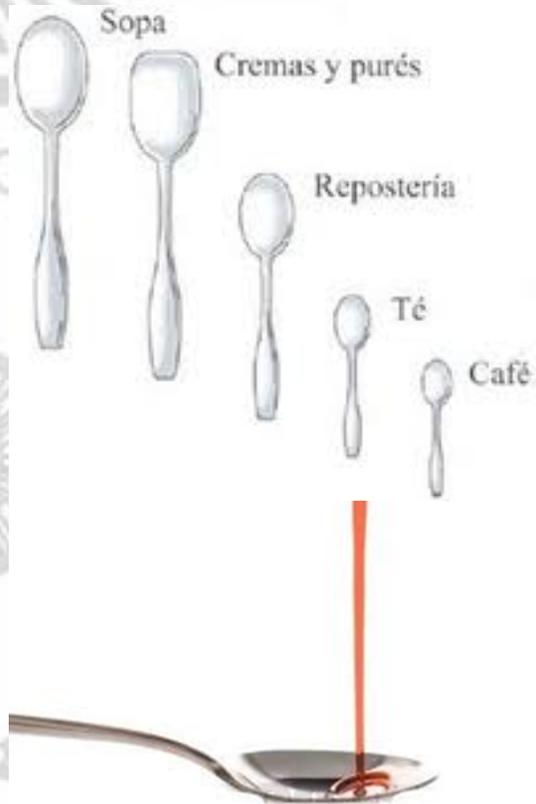


FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento  
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



# Una cuchara casera puede variar en su volumen desde 2 hasta 10 mL



Preferir el uso de elementos con graduación

- Formulaciones líquidas son las más apropiadas para pacientes pediátricos (hasta 8 años)
  - soluciones, jarabes, suspensiones y emulsiones
- Volúmenes aceptables: < 5 mL y <10 mL
- Mientras mejor palatabilidad tenga, podrá aceptar más volumen
- Soluciones tienen mejor tolerancia que las suspensiones.



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento  
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



1 ml = 27 ± 2 gotas

# Paracetamol



100 mg/mL



120 mg/5 mL  
(24 mg/mL)



160 mg/5 mL  
(32 mg/mL)



400 mg/sobre

**Nunca indicar una dosis en gotas o mL**



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento  
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



# Conclusiones

- Alta variabilidad por edad pediátrica
- Mayor riesgo de eventos adversos (RAM, EM)
- Medicamentos de uso no autorizado
  - Por edad, peso, indicación principalmente
- Se requiere mejorar la calidad de atención
- Es obligatorio notificar eventos adversos
- [http://www.ispch.cl/anamed/subdeptofarmacovigilancia/notificacion\\_ram](http://www.ispch.cl/anamed/subdeptofarmacovigilancia/notificacion_ram)



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento  
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



# Tarea

2) ¿Cuáles son las edades de autorización de uso para los siguientes medicamentos?

- Paracetamol
- Diclofenaco
- Domperidona (Idon<sup>®</sup>)
- Clorfenamina



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento  
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

