



FARMACOCINÉTICA EN LOS PRIMEROS AÑOS DE LA VIDA

Taller de Monitorización Farmacocinética de antimicrobianos en pediatría

Enrique Tévar Alfonso

Farmacéutico Adjunto

Hospital Universitario Ntra. Sra. De Candelaria



CHILDREN ARE NOT LITTLE ADULTS

TRAINING FOR HEALTH CARE PROVIDERS
SECOND EDITION



24 November 2009



CHILDREN ARE NOT LITTLE ADULTS

TRAINING FOR HEALTH CARE PROVIDERS
SECOND EDITION



24 November 2009

#ALas8No

#AsíNoSePuede





Resumen



- 1. Poblaciones pediátricas**
- 2. Particularidades de los procesos ADME**
- 3. Condiciones que pueden alterar la farmacocinética**



1. Poblaciones pediátricas

Poblaciones pediátricas



Adolescente

(13-18 años)



Escolar

(6-12 años)



Preescolar

(2-5 años)



Lactantes

(1-24 meses)



Neonatos

(7-29 días)

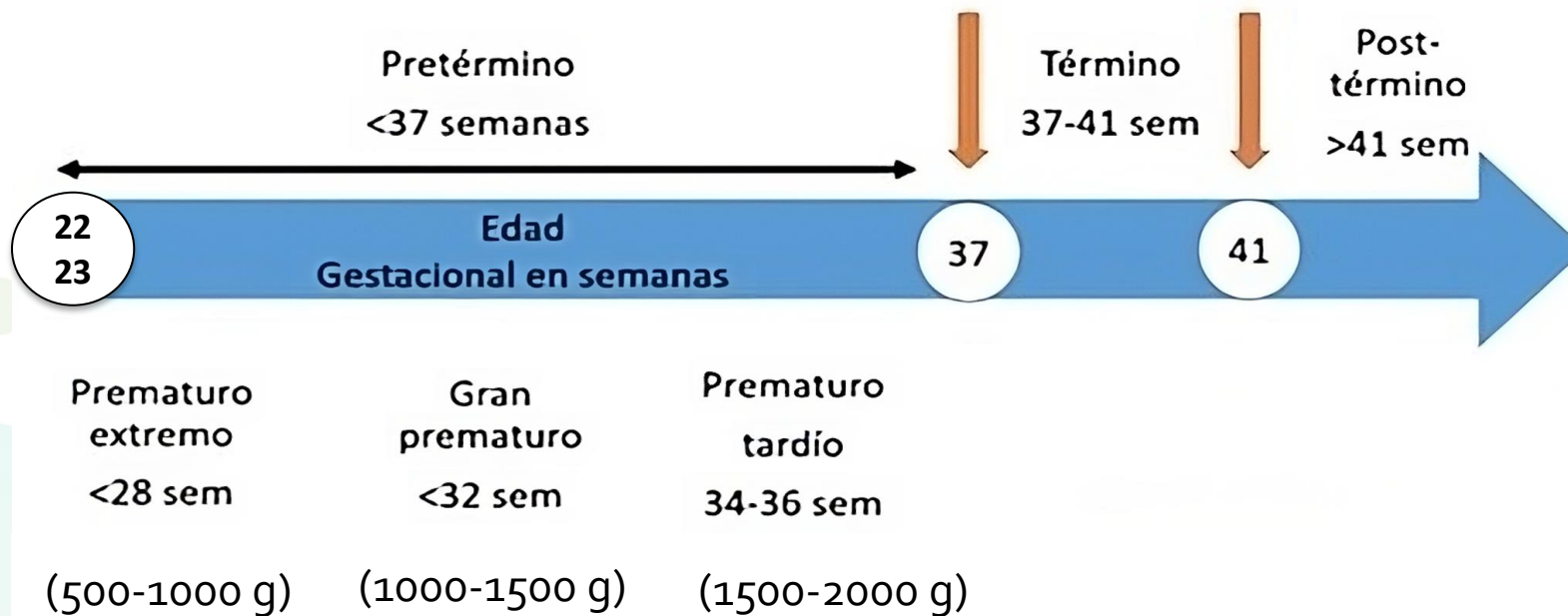


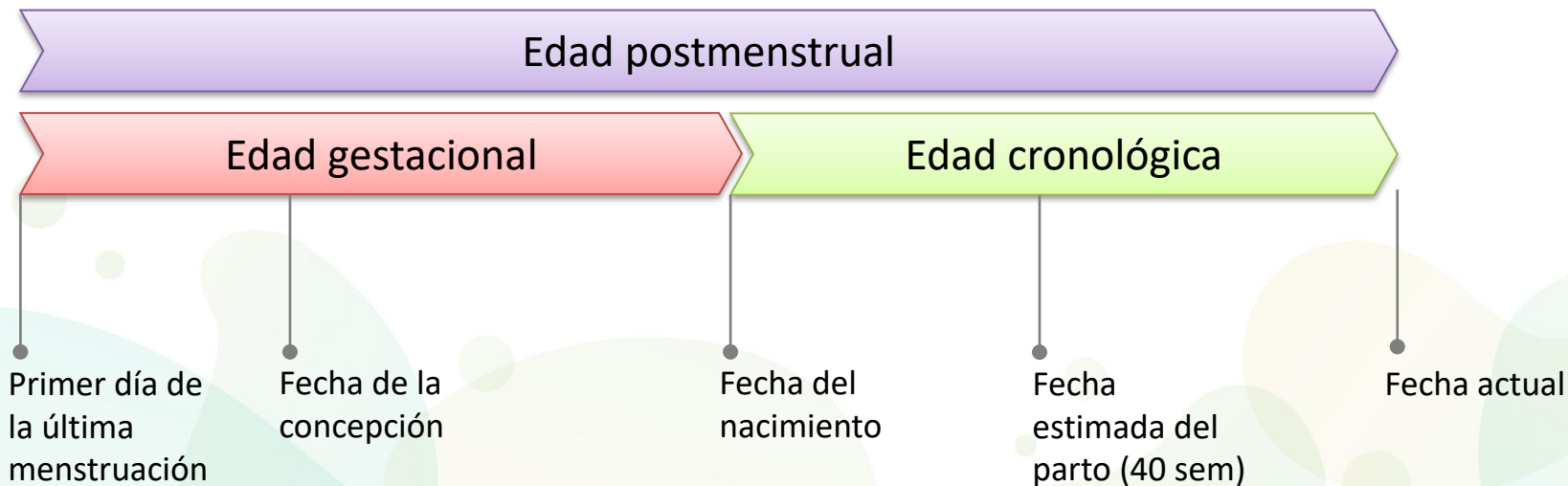
Recién nacido

(0-6 días)



Neonatos
prematuros







Edad postmenstrual = **34 semanas**

Primer día de
última
menstruación

Fecha de la
concepción

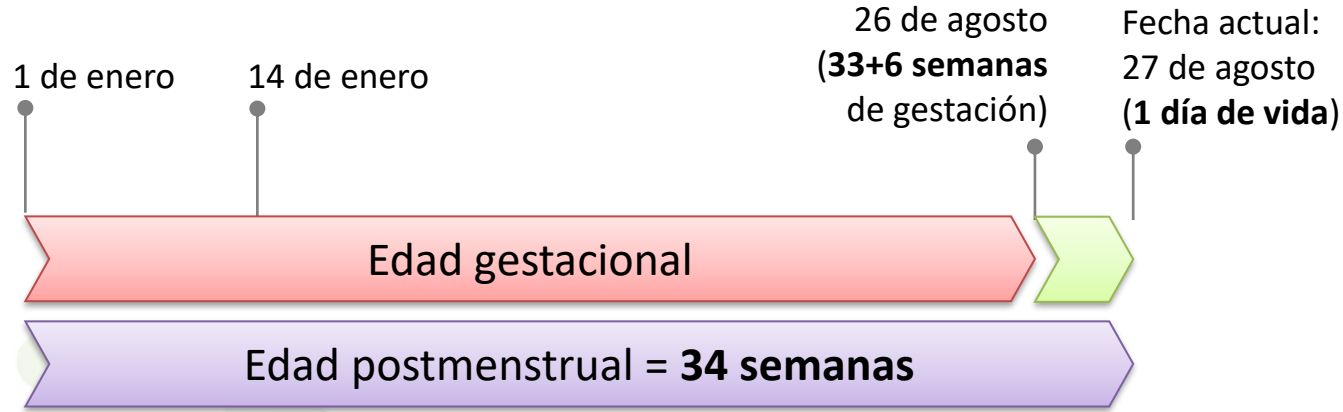
Fecha del
nacimiento

Momento
actual

Poblaciones pediátricas



Neonatos
prematuros



Primer día de
última
menstruación

Fecha de la
concepción

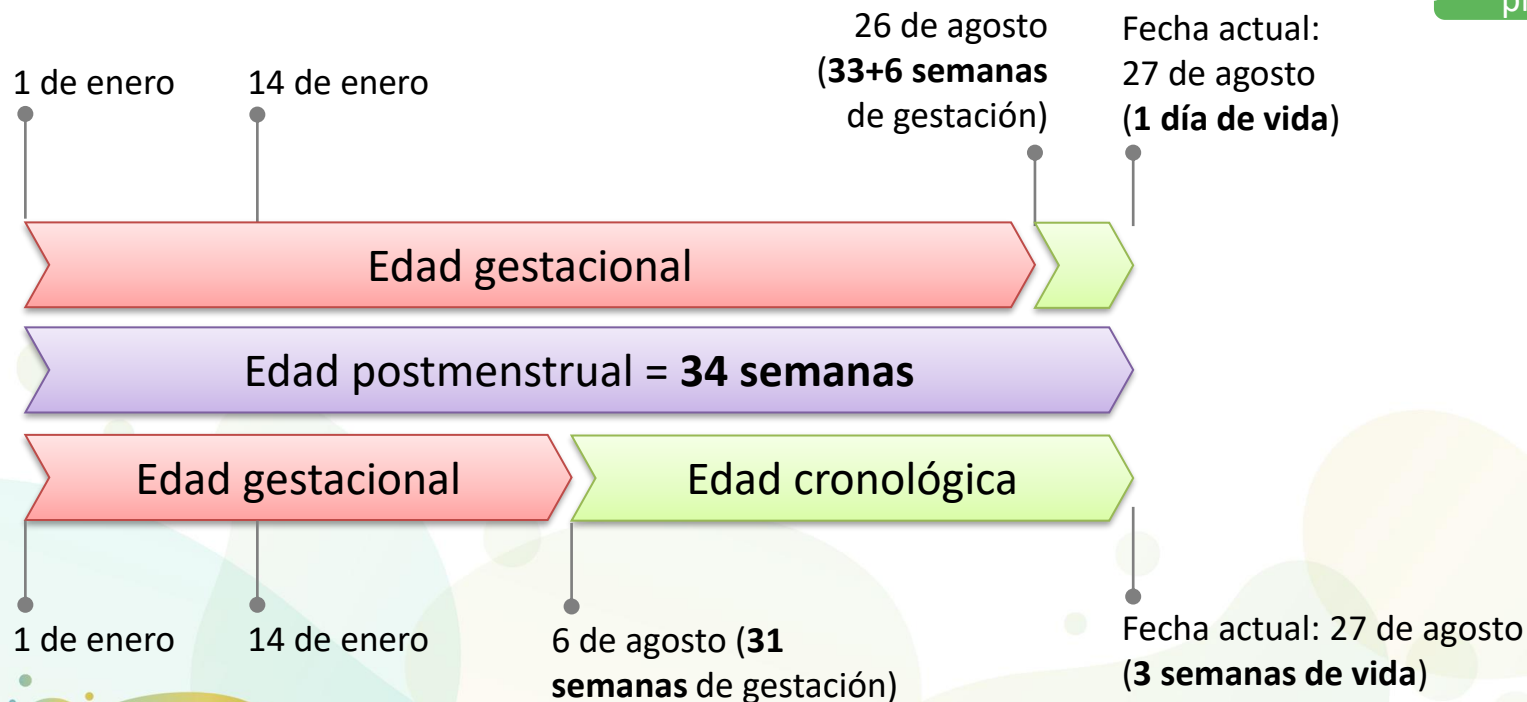
Fecha del
nacimiento

Momento
actual

Poblaciones pediátricas



Neonatos
prematuros



Primer día de
última
menstruación

Fecha de la
concepción

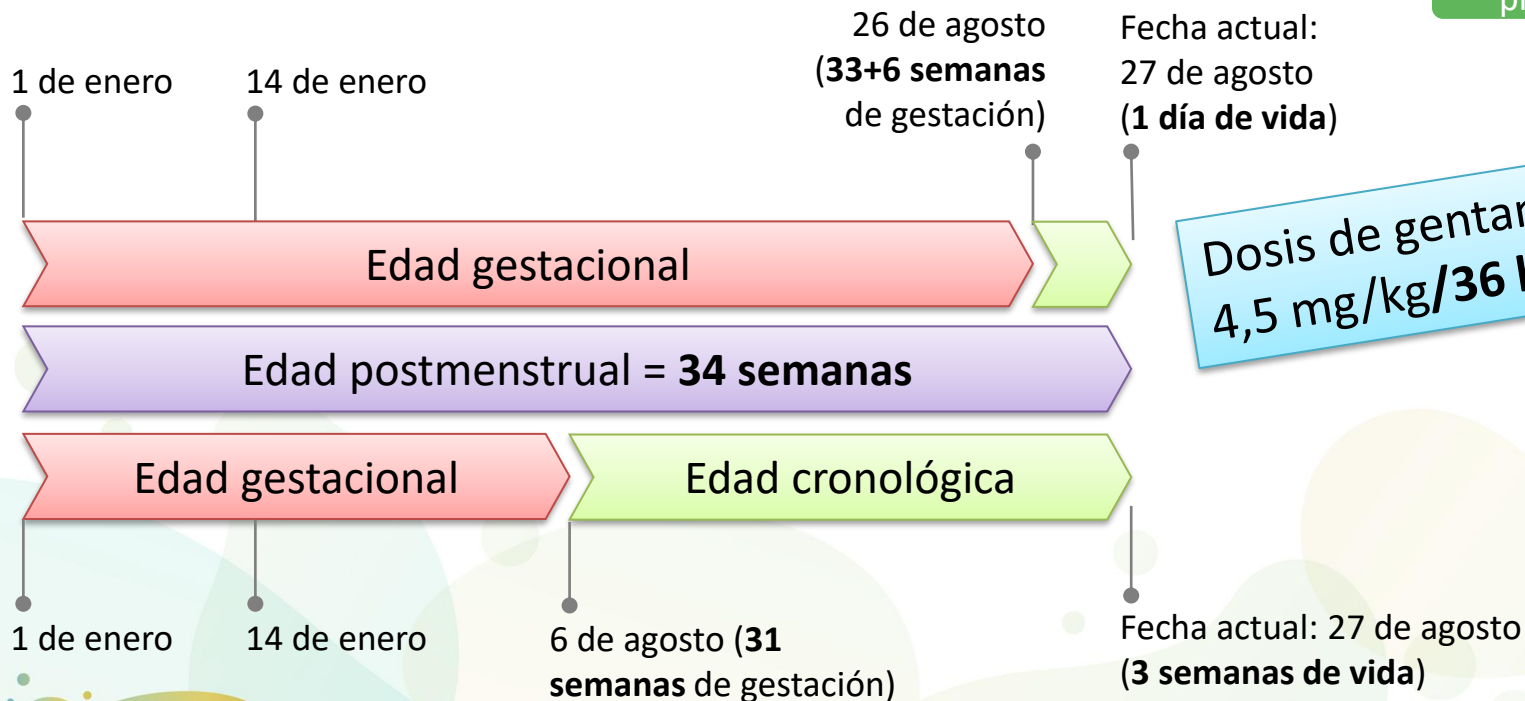
Fecha del
nacimiento

Momento
actual

Poblaciones pediátricas



Neonatos prematuros



Dosis de gentamicina:
4,5 mg/kg/36 h

Primer día de última menstruación

Fecha de la concepción

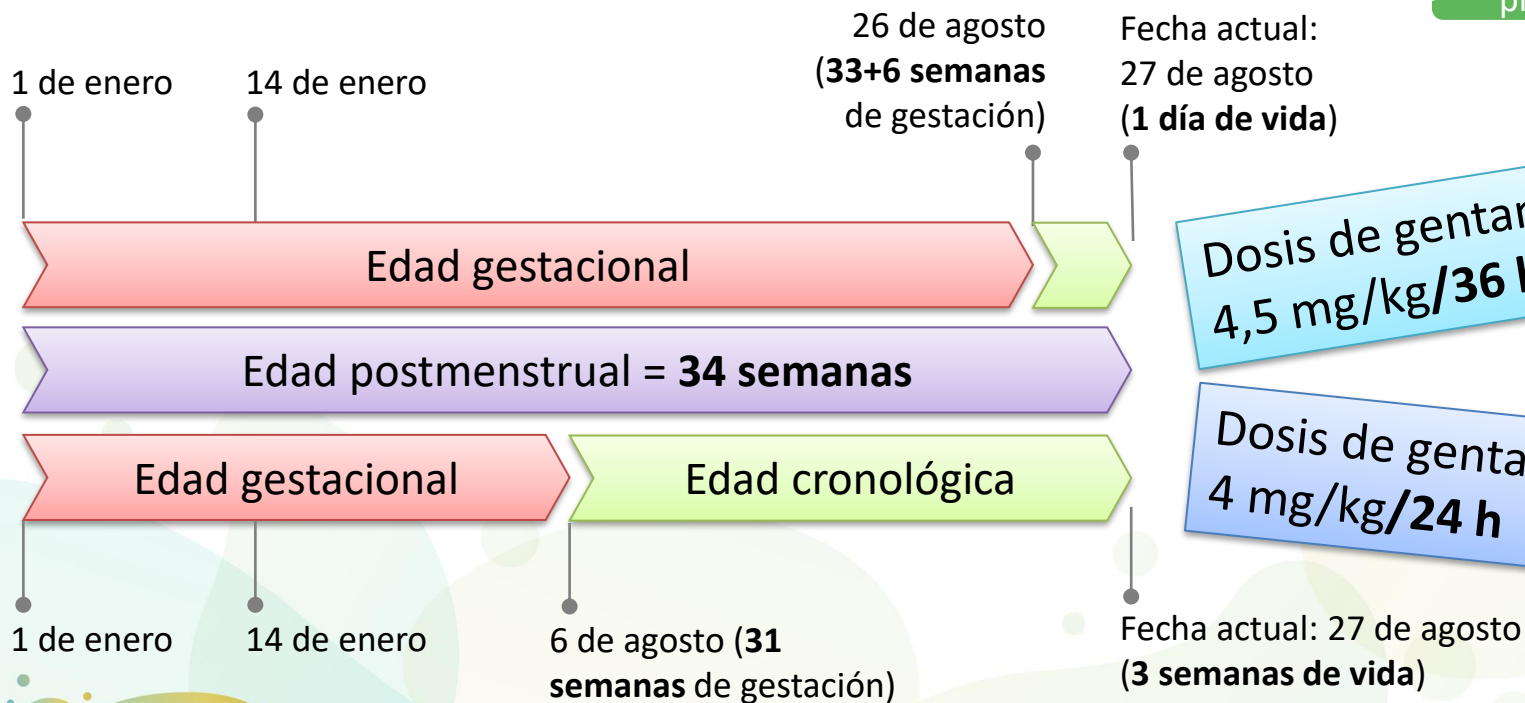
Fecha del nacimiento

Momento actual

Poblaciones pediátricas



Neonatos
prematuros



Dosis de gentamicina:
4,5 mg/kg/36 h

Dosis de gentamicina:
4 mg/kg/24 h

Primer día de
última
menstruación

Fecha de la
concepción

Fecha del
nacimiento

Momento
actual

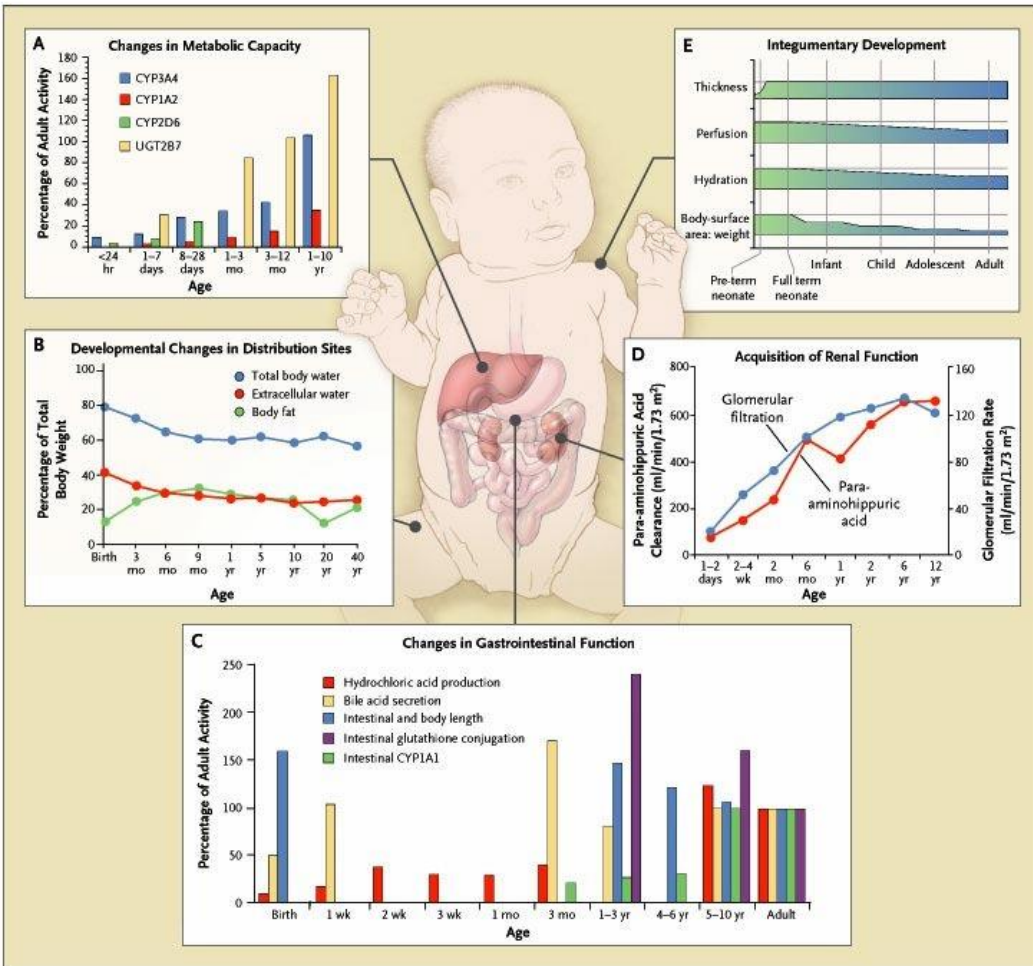


Figure 1. Developmental Changes in Physiologic Factors That Influence Drug Disposition in Infants, Children, and Adolescents.

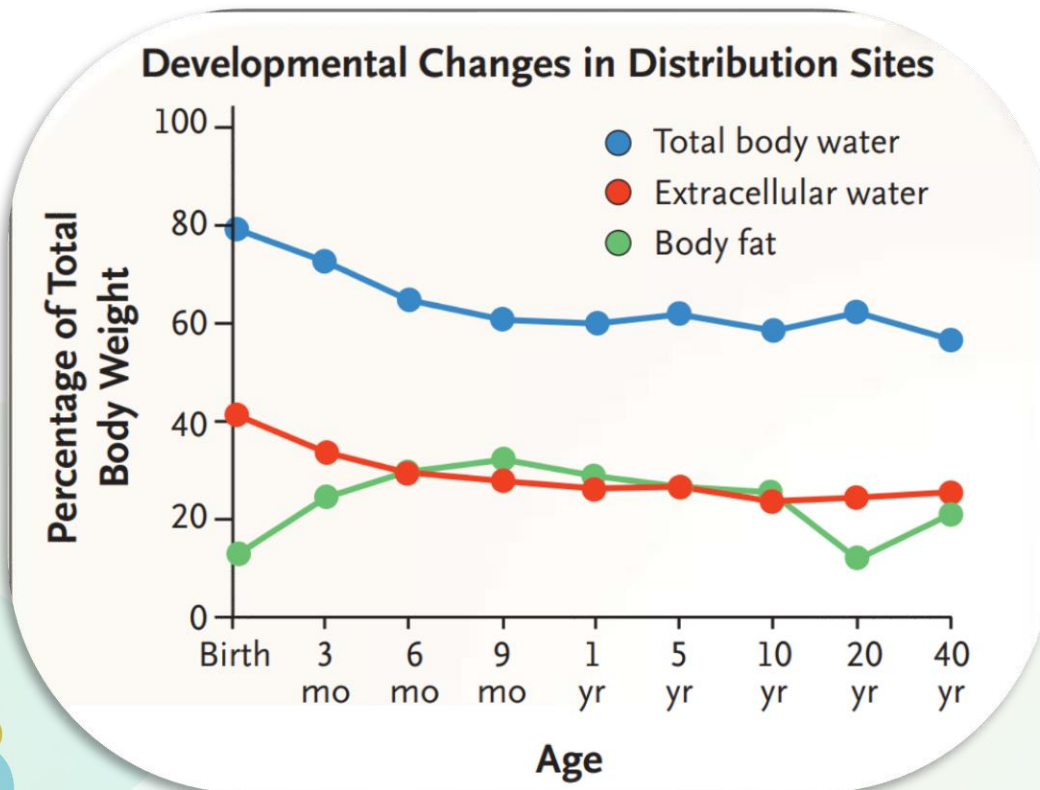


2.Particularidades de los procesos ADME



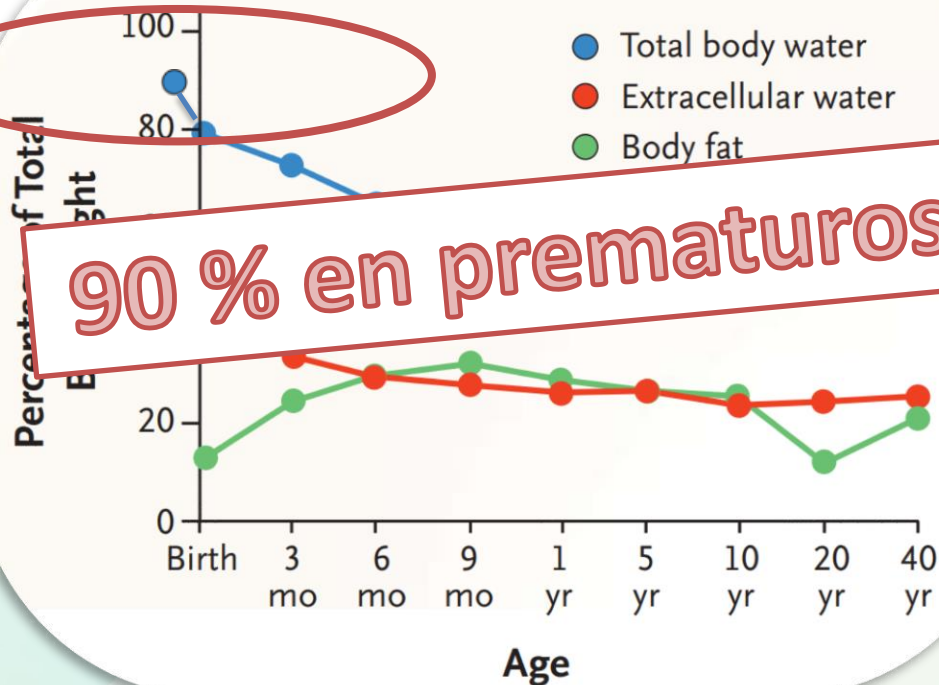
AD_ME

Drug
Pharmacokinetics



*Developmental pharmacology-
drug disposition, action, and
therapy in infants and children.
NEJM 2003*

Developmental Changes in Distribution Sites

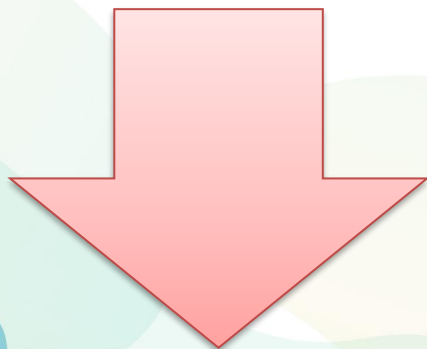


*Developmental pharmacology-
drug disposition, action, and
therapy in infants and children.
NEJM 2003*



Hidrofílicos

- Aminoglucósidos
- Betalactámicos
- Linezolid...



Lipofílicos

- Anestésicos
- Diazepam
- Midazolam...



Pregnancy

9 months

○ Conception

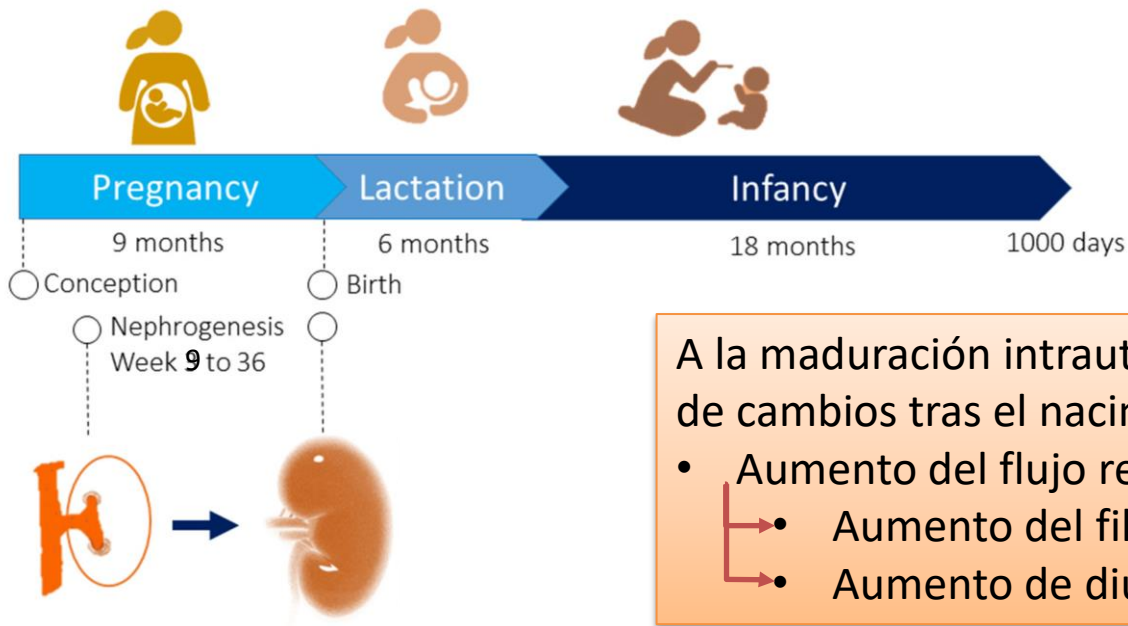
○ Nephrogenesis
Week 9 to 36



Maduración renal es un proceso dinámico que se inicia durante la organogénesis (semanas 8-9 hasta la 36)

Particularidades de los procesos ADME

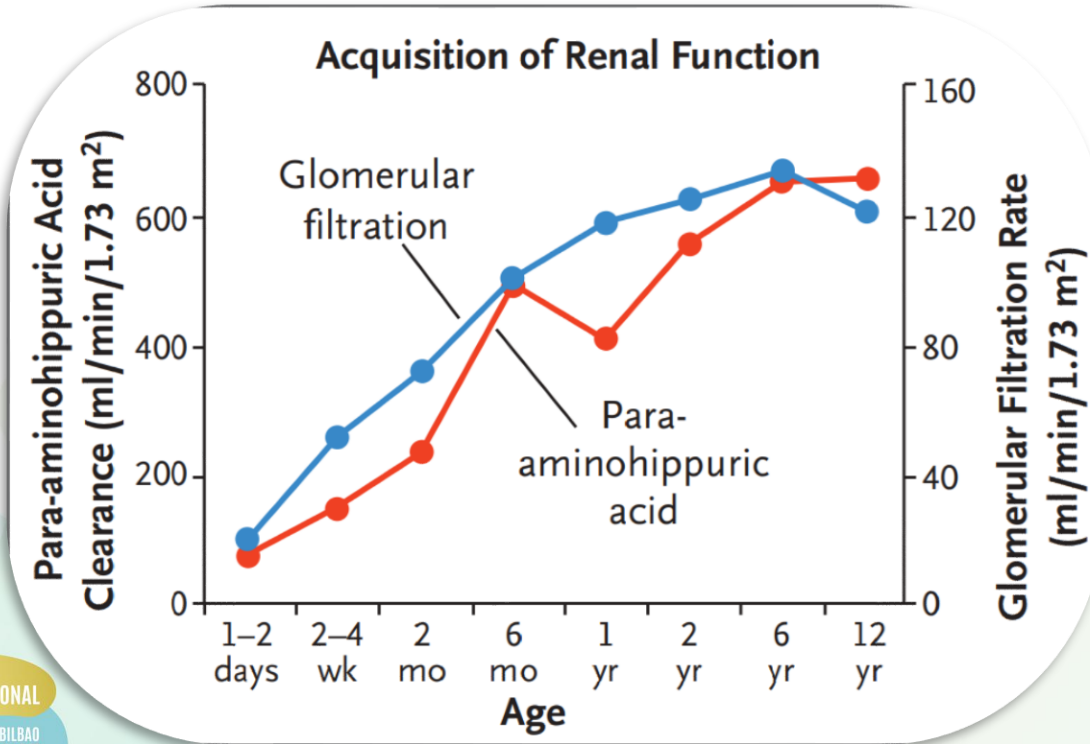
Excreción



A la maduración intrauterina le siguen una serie de cambios tras el nacimiento:

- Aumento del flujo renal:
 - Aumento del filtrado glomerular.
 - Aumento de diuresis...

Particularidades de los procesos ADME



*Developmental pharmacology-
drug disposition, action, and
therapy in infants and children.
NEJM 2003*



*Developmental pharmacology—
drug disposition, action, and
therapy in infants and children.
NEJM 2003*

Limitaciones en la estimación de la función renal a partir de Cr sérica en neonatos

- Influencia de Cr materna → Primeros días.



Limitaciones en la estimación de la función renal a partir de Cr sérica en neonatos

- Influencia de Cr materna \longrightarrow Primeros días.
- Fórmulas para estimación del FG a partir de Cr sérica \longrightarrow Schwartz (1985)



Limitaciones en la estimación de la función renal a partir de Cr sérica en neonatos

- Influencia de Cr materna \longrightarrow Primeros días.
- Fórmulas para estimación del FG a partir de Cr sérica \longrightarrow Schwartz (1985)
 - No aplicables en las primeras horas \longrightarrow Cr materna.



Limitaciones en la estimación de la función renal a partir de Cr sérica en neonatos

- Influencia de Cr materna \longrightarrow Primeros días.
- Fórmulas para estimación del FG a partir de Cr sérica \longrightarrow Schwartz (1985)
 - No aplicables en las primeras horas \longrightarrow Cr materna.
 - Métodos de determinación de Cr estandarizado al de referencia (IDMS) \longrightarrow Valores de FG 20-30% más bajos. (Schwartz act. 2009)



Limitaciones en la estimación de la función renal a partir de Cr sérica en neonatos

- Influencia de Cr materna
 - Fórmulas para estimación de la función renal a partir de Cr sérica en neonatos. No disponemos de ecuaciones validadas con los métodos actuales de determinación de Cr (IDMS) en niños < 1 año.
- Cr materna.
- Determinación de Cr estandarizado al método de referencia (IDMS) → Valores de FG 20-30% más bajos. (Schwartz act. 2009)



	Prematuro	A término			
	3 días	3 días	2 semanas	8 semanas	1 año
Diuresis (mL/kg/día)	15 - 75	20 - 75	25 - 120	80 - 130	40 - 100
Diuresis (mL/kg/h)	0,6 - 3	0,8 - 3	1 - 5	3 - 5,5	1,5 - 4
FG (mL/min/1,73 m ²)	10 - 15	15 - 20	35 - 45	75 - 80	90 - 110

Particularidades de los procesos ADM^E

GENTAMICINE		NEONATES (EG 25-42 SEM)		
[Creatinine] :		Creatinine clearance formula : Schwartz		
Date dy/mo/yr	Time hr mn	[Cr] mg/dL	CrCl mL/mn/kg	CrCl mL/mn/1.73 sq m
02/10/23	18:00	1.2	0.483	10.3

F3=Calculate CrCl	Alt-F1=Demographics	Alt-F6=Intramuscular
F4=Change formula	Alt-F2=Disp.Factors	Alt-F7=SDC's
F1=Help Esc=Exit	Alt-F3=Outpatient	Alt-F8=[Creatinine]
	Alt-F4=Oral	Alt-F9=[Albumin]
	Alt-F5=Intravenous	Alt-F10=[AAG]

Particularidades de los procesos ADM^E

GENTAMICINE		NEONATES (EG 25-42 SEM)		
[Creatinine] :		Creatinine clearance formula : Schwartz		
Date dy/mo/yr	Time hr mn	[Cr] mg/dL	CrCl mL/mn/kg	CrCl mL/mn/1.73 sq m
02/10/23	18:00	1.2	0.483	En función de diuresis

F3=Calculate CrCl	Alt-F1=Demographics	Alt-F6=Intramuscular
F4=Change formula	Alt-F2=Disp.Factors	Alt-F7=SDC's
F1=Help Esc=Exit	Alt-F3=Outpatient	Alt-F8=[Creatinine]
	Alt-F4=Oral	Alt-F9=[Albumin]
	Alt-F5=Intravenous	Alt-F10=[AAG]



3. Condiciones que pueden alterar la farmacocinética

Hipoxia

- Perfusión renal y hepática reducida durante la asfixia.







Hipoxia

- Perfusión renal y hepática reducida durante la asfixia.
- Eliminación reducida de ciertos fármacos: aminoglucósidos, vancomicina, fenobarbital, teofilina... ➡ Hasta 50% de reducción de dosis

Hipoxia

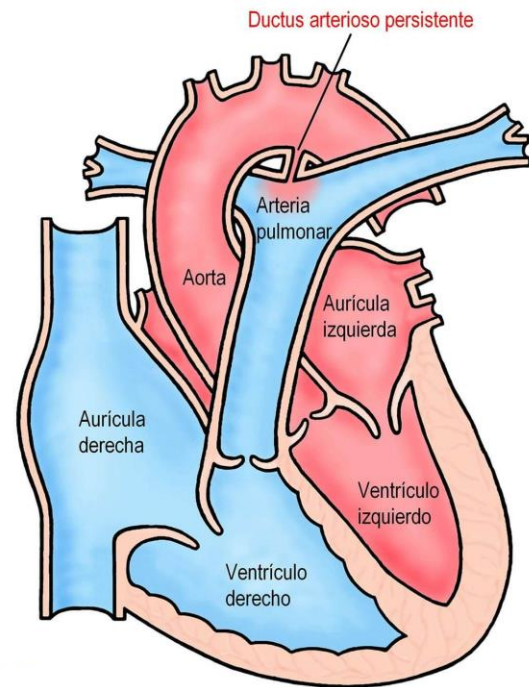
- Perfusión renal y hepática reducida durante la anestesia
- Eliminación reducida de ciertos fármacos: aminocloruro de propofol, fenobarbital, teofilina... \Rightarrow Hasta 50% de reducción
- En neonatos con APGAR < 3 (min 1 ó 5) o que han precisado de resucitación cardiopulmonar \Rightarrow Monitorización intensiva de fármacos de intervalo terapéutico estrecho.

Apgar score

	Score 2	Score 1	Score 0
A	 Pink	 Extremities blue	 Pale or blue
P	> 100 bpm	< 100 bpm	No pulse
G	Cries and pulls away	Grimaces or weak cry	No response to stimulation
A	 Active movement	 Arms, legs flexed	 No movement
R	Strong cry	Slow, irregular	No breathing

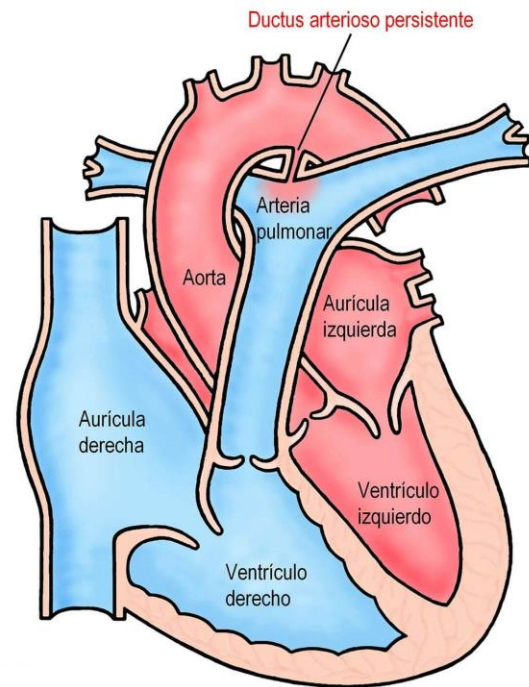
Ductus Arterioso Persistente

- Ductus arterioso conecta la arteria pulmonar y la aorta descendente → Bypass pulmonar en el feto.



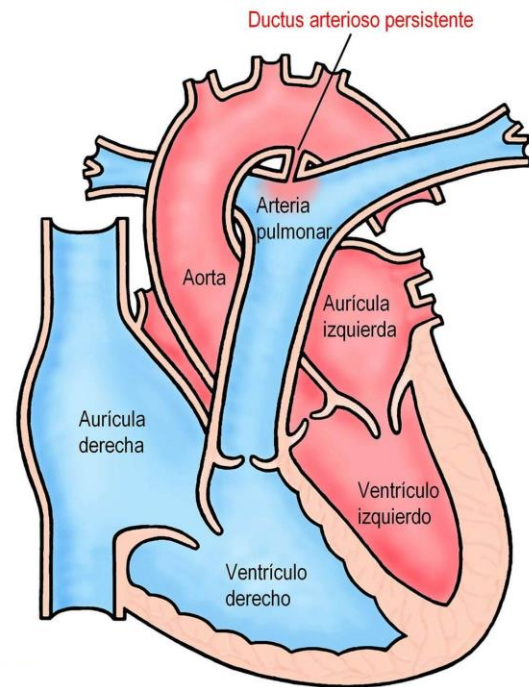
Ductus Arterioso Persistente

- Ductus arterioso conecta la arteria pulmonar y la aorta descendente \Rightarrow Bypass pulmonar en el feto.
- Normalmente se cierra al nacer \Rightarrow $\Downarrow\Downarrow\Downarrow$ Prostaglandinas



Ductus Arterioso Persistente

- Ductus arterioso conecta la arteria pulmonar y la aorta descendente \Rightarrow Bypass pulmonar en el feto.
- Normalmente se cierra al nacer \Rightarrow $\downarrow\downarrow\downarrow$ Prostaglandinas
- Puede permanecer abierto en:
 - Prematuros.
 - Tratamiento con alprostadilo \rightarrow Medida terapéutica en determinadas cardiopatías.



DAP: implicaciones en la PK

Vd

- Puede verse aumentado Vd de ciertos fármacos.
- P. ejem: vancomicina, aminoglucósidos...

Filtrado
glomerular

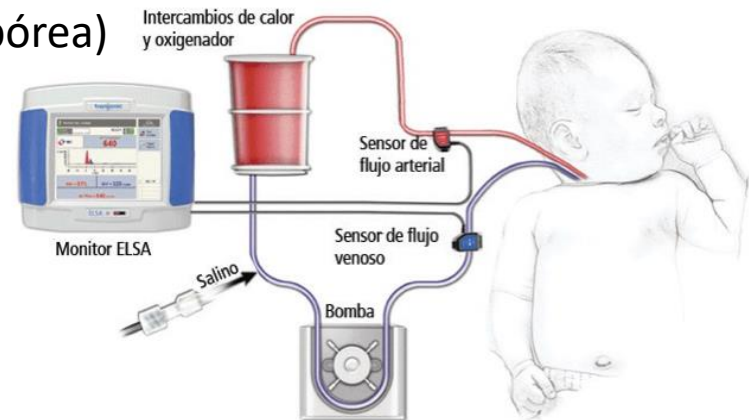
- Fluctuaciones en el flujo renal.
- Disminución del flujo

IR

- IR prerrenal por la posible reducción del flujo sistémico.
- Fármacos usados para el cierre del ductus (indometacina) son nefrotóxicos.

Y además...

- ECMO (Oxigenación por Membrana Extracorpórea)
- TCRR (Técnicas continuas de remplazo renal)
- Bypass cardiopulmonar
- Hipotermia terapéutica neuroprotectora
- ...



Gijsen M, et al. Pharmacokinetics of Antibiotics in Pediatric Intensive Care: Fostering Variability to Attain Precision Medicine. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(10).

Conclusiones

Conclusiones

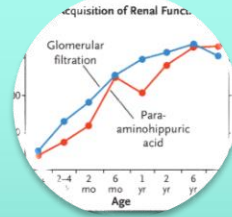


**Gran variabilidad
dentro de la
población pediátrica
(0-18 años).**

Conclusiones



Gran variabilidad dentro de la población pediátrica (0-18 años).

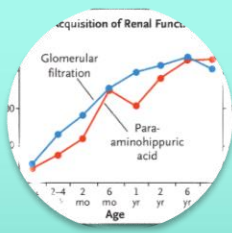


Importancia de conocer cómo van variando los procesos ADME a lo largo de la etapa madurativa

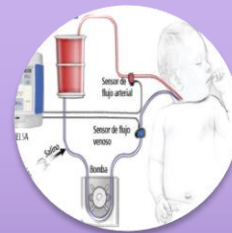
Conclusiones



Gran variabilidad dentro de la población pediátrica (0-18 años).




Importancia de conocer cómo van variando los procesos ADME a lo largo de la etapa madurativa



Conocer las condiciones fisiopatológicas pueden alterar la farmacocinética



Gracias por su atención
Eskerrik asko zure arretagatik
Gràcies per la seva atenció
Grazas pola súa atención

 etevalf@gobiernodecanarias.org

 [@etevalf](https://twitter.com/etevalf)