



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**

**FARMACOCINÉTICA DE MEDICAMENTOS CON  
RELEVANCIA PARA EL CONSUMO DEL PACIENTE  
PEDIÁTRICO**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A:**

**RUTH ELIZABETH MORENO ZARAGOZA**

**ASESOR DE TESIS:**

**M. EN FC MARIA EUGENIA POSADA GALRZA  
CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO**

**2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLÁN  
ASUNTO: VOTO APROBATORIO



**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE**

**ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO  
Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales  
de la FES Cuautilán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis**

**Farmacocinética de medicamentos con relevancia para el consumo del paciente pediátrico.**

Que presenta la pasante: **Ruth Elizabeth Moreno Zaragoza**

Con número de cuenta: **408097095** para obtener el Título de la carrera: **Química Farmacéutico Biológica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

**ATENTAMENTE**

**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**

Cuautilán Izcalli, Méx. a 04 de Agosto de 2015.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	M.F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza	
<b>VOCAL</b>	M.F.C. Cecilia Hernández Barba	
<b>SECRETARIO</b>	M.F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy	
<b>1er. SUPLENTE</b>	M. en E. Ma. Verónica Vázquez Cianca	
<b>2do. SUPLENTE</b>	Q.F.B. Elisa Pedraza Vázquez	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

## Agradecimientos

Antes que nada, agradecer al universo por permitirme formar parte de este espacio y tiempo conocido como vida. Agradezco profundamente a mis padres por todo el apoyo brindado siempre. A mi asesora, la M. en F. C. Maria Eugenia Posada Galarza por su gran apoyo, tiempo y por las motivaciones y atenciones que me ayudaron a terminar este trabajo. A mis sinodales, M. en E. Verónica Vázquez, la QFB Elisa Cabrera, M. en F. C. Cecilia Barba y en especial a la profesora M. en FC. Beatriz Maya, por todas sus enseñanzas ya que sin su apoyo constante esto no hubiera sido posible.

También agradezco a la profesora QFB. Laura Gricelda Martínez por el apoyo brindado mientras estuve cursando la carrera, a la Lic. Maria Eugenia López Castell por vivir la experiencia junto a mi, su apoyo incondicional antes y durante la travesía al otro lado del mundo; a mi profesor de Korea University, PhD. Yong Ko por toda la hospitalidad y amabilidad brindados en el semestre allá y a todos los profesores con quienes tuve la oportunidad de tomar alguna clase agradezco mucho sus enseñanzas. También debo agradecer a mis ex jefes el Ing. Humberto Venegas y la Dra. Yenia Azamar y en especial a la QFB Claudia Rocha por la presión y la ayuda para que terminara con este ciclo.

## Dedicatorias

A ti, Romi, la niña más inteligente y preciosa del mundo (que definitivamente cambió el mío), te amo.

A mis abuelos, estén o no físicamente, ustedes son el inicio de todo.

A mi papá, esto es para ti y solo es el principio.

A mi mamá que siempre estás para apoyarme en todo.

A Edgar por cuidar a Romi.

A mis amigos, por todos sus consejos (casi siempre ignorados) y su apoyo incondicional.

Y por último al amor, por estar presente.

# Contenido

Índice de Figuras .....	2
Índice de Tablas .....	2
Índice de Gráficos.....	3
Lista de Abreviaturas .....	3
1. Introducción.....	4
2. Objetivos.....	6
2.1 Objetivo General.....	6
2.2 Objetivos Particulares .....	6
3. Marco Teórico .....	7
3.1 Parámetros farmacocinéticos .....	7
3.2 Farmacocinética en el adulto.....	12
3.2.1 Absorción .....	12
3.2.2 Distribución.....	14
3.2.3 Biotransformación .....	17
3.2.4 Excreción.....	24
3.3 Modelos Farmacocinéticos .....	27
3.3.1 Compartimentos farmacocinéticos.....	27
3.3.2 Modelos compartamentales.....	28
3.4 Influencia de la vía de administración en la farmacocinética .....	32
3.4.1 Vía tópica .....	32
3.4.2 Vía oral.....	33
3.4.3 Vía sublingual.....	34
3.4.4 Vía rectal .....	34
3.4.5 Vía parenteral .....	35
3.5 Factores fisiológicos que afectan la farmacocinética en el paciente pediátrico .....	36
3.5.1 Absorción .....	39
3.5.2. Distribución.....	43
3.5.3 Biotransformación .....	47
3.5.4 Excreción.....	50
3.5 Diferencias entre la farmacocinética de pacientes adultos con pacientes pediátricos. Tabla comparativa. ....	51
4. Materiales y métodos .....	52
5. Manejo terapéutico pediátrico de medicamentos específicos.....	53
5.1 Acetaminofén.....	53
5.2 Ácido Acetil Salicílico .....	55
5.3 Ácido valpróico .....	57
5.4 Ciclosporina .....	57
5.5 Gentamicina.....	63
5.6 Omeprazol.....	64

5.7 Tacrolimus.....	67
5.8 Tramadol.....	70
5.9 Propafenona.....	71
5.10 Triazoles.....	73
5.11 Vancomicina.....	79
6. Análisis.....	83
7. Conclusiones.....	87
8. Bibliografía.....	88
Anexo A. Formulario Modelo OMS de Medicamentos de Uso Pediátrico.....	92

## Índice de Figuras

Figura 1. Procesos farmacocinéticos que determinan la concentración del fármaco en líquidos y compartimentos corporales, así como en sitios de acción. (MENDOZA, 2008).....	13
Figura 2. Variabilidad en la unión de los fármacos a las proteínas (FLOREZ, 2010).....	16
Figura 3. Isoenzimas del citocromo P450. (LÜLLMANN, 2010).....	19
Figura 4. Reacciones de fase I: Oxidación (LÜLLMANN, 2010).....	20
Figura 5. Reacciones de fase I: Reducción (LÜLLMANN, 2010).....	21
Figura 6. Reacciones de fase I: Hidrólisis (LÜLLMANN, 2010).....	21
Figura 7. Reacciones de fase I: Conjugación (LÜLLMANN, 2010).....	22
Figura 8. Circulación enterohepática de un glucorónido (LÜLLMANN, 2010).....	23
Figura 9. Esquema del modelo farmacocinético de un solo compartimiento, F, dosis del fármaco; $F_1$ , concentración del fármaco en el compartimiento; k, constante de la proporcionalidad de la eliminación del fármaco. (MENDOZA, 2008).....	28
Figura 10. Esquema del modelo farmacocinético de dos compartimientos: central y periférico. Esquema del modelo farmacocinético de dos compartimientos: central y periférico. F, dosis del fármaco; $F_1$ , concentración del fármaco en el compartimiento central; $F_2$ , concentración del fármaco en el compartimiento periférico; $k_1$ y $k_2$ , constantes de proporcionalidad de transferencia del fármaco entre los dos compartimientos; k, constante de proporcionalidad de la eliminación del fármaco. (MENDOZA, 2008). ....	29
Figura 11 Vía de administración y curso temporal de la concentración de un fármaco. (MENDOZA, 2008).....	33
Figura 12. Competencia entre fármaco y bilirrubina. (LORENZO, 2008).....	45
Figura 13. Reacciones de biotransformación (LORENZO, 2008). ....	48

## Índice de Tablas

Tabla 1. Principales parámetros farmacocinéticos. (FLOREZ, 2010).....	8
Tabla 2. Principales reacciones metabólicas de fase I y de fase II. (LORENZO, 2008). ....	24
Tabla 3. Fármacos que se eliminan predominantemente por la vía renal (MENDOZA, 2008). ....	25
Tabla 4. Variación de factores fisiológicos gástricos. (LORENZO, 2008).....	41
Tabla 5. Absorción de medicamentos en el recién nacido. (LORENZO, 2008).....	43
Tabla 6. Volumen de distribución de fármacos utilizados frecuentemente en pediatría. (MALGOR, 2010).....	46
Tabla 7. Porcentaje de unión a proteínas plasmáticas de fármacos de uso frecuente en pediatría. (MALGOR, 2010).....	47
Tabla 8. Peculiaridades del metabolismo en el recién nacido. (LORENZO, 2008). ....	49
Tabla 9. Diferencias entre la farmacocinético de pacientes adultos contra pacientes pediátricos. (MALGOR, 2010). ....	51
Tabla 10. Regímenes de dosis que pretenden alcanzar una concentración de 10 mg/L. (ANDERSON, 2002). ....	55
Tabla 11. Enfermedades en las que se utiliza ciclosporina. (MEDEIROS, 2001). ....	58
Tabla 12. Unión a células y proteínas de la CsA. (MEDEIROS, 2001). ....	60

Tabla 13. Fármacos que interactúan con la ciclosporina. (MEDEIROS, 2001).	61
Tabla 14. Dosis recomendada de distintos PPI y comparación con adultos. (PEREDO, 2004).	66
Tabla 15. Diferencias farmacocinéticos de tacrolimus entre niños y adultos (promedio y límite aproximado). ..	68
Tabla 16. Límites terapéuticos de tacrolimus en diferentes tipos de trasplante de órganos sólidos pediátricos. (REYES, 2006).	69
Tabla 17. Parámetros farmacocinéticos de los pacientes pediátricos tratados con propafenona en estado estable. (SANDOVAL, 2008).	72
Tabla 18. Espectro de actividad de los triazoles. (DIAZ, 2012)	74
Tabla 19. Principales características farmacocinéticos de los azoles. (DIAZ, 2012).	74
Tabla 20. Indicaciones para el uso de azoles en pediatría. Dosis recomendadas por edad. (DIAZ, 2012).	75

## Índice de Gráficos

Gráfico 1. Dosis de vancomicina en función de la edad para pacientes mayores de 2 años y menores de esa edad. (ZYLBERSTAJN, 2008).	81
Gráfico 2. Porcentaje de regimens de dosificación a) iniciales para menores de 2 años, b) iniciales para mayores de 2 años, c) final para mayores de 2 años, d) finales para mayores de 2 años. (ZYLBERSTAJN, 2008).	82

## Lista de Abreviaturas

AAS. Ácido Acetil Salicílico
ADBE. Absorción, Distribución, Biotransformación y Excreción
AINES. Antiinflamatorios no esteroideos
AUC. Área bajo la curva concentración plasmática-tiempo
BHE. Barrera Hematoencefálica
Cl. Aclaramiento
C <sub>max</sub> . Concentración máxima
C <sub>min</sub> . Concentración mínima
CMI. Concentración Mínima Inhibitoria
C <sub>p</sub> . Concentración plasmática
CsA. Ciclosporina
C <sub>ss</sub> . Concentración plasmática en el estado estacionario
CYP. Citocromo P <sub>450</sub>
ECG. Electrocardiograma
FDA. Administración de Medicamentos y Alimentos
HDL. Lipoproteína de alta densidad
LDL. Lipoproteína de baja densidad
IL. Interleucina
IPP. Inhibidor de bomba de protones
IM. Intramuscular
IV. Intravenosa
k/ke. Constante de eliminación del fármaco
LT. Linfocitos T.
OMS. Organización Mundial de la Salud
PD. Farmacodinámica
PK. Farmacocinética
pKa. Es la fuerza que tienen las moléculas de disociarse (es el logaritmo negativo de la constante de disociación ácida de un ácido débil)
RGE. Reflujo gastroesofágico
RN. Recién Nacido
SNC. Sistema Nervioso Central
T <sub>1/2</sub> . Tiempo de vida media
TSV. Taquicardias Supra Ventriculares
TVG. Tiempo de Vaciamiento Gástrico
Vd. Volumen de distribución
VO. Vía oral
VLDL. Lipoproteína de muy baja densidad



## 1. Introducción

La Farmacología trata de predecir la respuesta de los fármacos en el organismo, tanto su eficacia terapéutica como sus efectos adversos a través de estudios basados en la farmacocinética (absorción, distribución, biotransformación y eliminación de fármacos). Trasladar estos conocimientos al campo de la Pediatría implica comprender estos fenómenos en un organismo en constante proceso de maduración y desarrollo, esto es, el niño en todas sus edades.

Esto conlleva a realizar investigación pediátrica: el no hacerlo, por un lado, priva a los niños de medicamentos seguros y eficaces, y, por otro lado, el riesgo de emplear fármacos no autorizados por lo que resulta más ético realizar ensayos pediátricos bajo estrictas medidas de seguridad para el niño, que contraindicar fármacos por falta de estudios. (PEIRE, 2010)

Cuando no hay medicamentos específicos para los niños, los profesionales sanitarios y los padres recurren a menudo al uso de formas farmacéuticas para adultos, triturando comprimidos o disolviendo en agua parte del contenido de las cápsulas. Para el niño puede ser difícil tomar estas preparaciones que, además, pueden conducir a la sub dosificación o sobredosificación, y al consiguiente fracaso del tratamiento o a la aparición de reacciones adversas. (WHO, 2010).

La historia de la terapéutica pediátrica está llena de tragedias antiguas (como el síndrome del “bebé gris” por cloranfenicol, y también de otras más recientes (trastornos cardiovasculares por metilfenidato, aparición de linfomas por aplicación tópica de gel de tacrolimus, convulsiones por uso de gotas nasales descongestionantes, entre otras). (PEIRE, 2010)

Datos de la Organización Mundial de la Salud nos indican que:

- Cada año mueren cerca de nueve millones de niños menores de 5 años, muchos de ellos por causas que podrían tratarse con medicamentos eficaces y seguros.
- Son muy pocos los medicamentos que se han formulado específicamente para los niños. Muchos medicamentos utilizados en todo el mundo en los niños no han sido aprobados para este fin, es decir, sus efectos no han sido estudiados en la población pediátrica.



- Recientemente ha entrado en vigor del Reglamento 1901/2006 de la Unión Europea, la cual impone a las compañías farmacéuticas realizar todos los estudios necesarios para generar datos suficientes sobre la seguridad y la eficacia pediátricas de nuevos y antiguos medicamentos antes de obtener una autorización de comercialización.
- En diciembre de 2007 se presentó la iniciativa Medicamentos a la medida de los niños, por la OMS, que estimula la adopción de medidas para mejorar la disponibilidad de medicamentos de uso pediátrico seguros, eficaces y de calidad, tales como medidas de reglamentación, políticas gubernamentales, decisiones de compra de los organismos de adquisición, investigaciones de las universidades y del sector privado, y producción por la industria farmacéutica. Así mismo se elaboró el Formulario Modelo OMS de Medicamentos de Uso Pediátrico (ANEXO A), que contiene información sobre la prescripción de más de 240 medicamentos, (WHO, 2010).

En México, se están realizando estudios en distintos hospitales del país en los cuales se demuestra que la aplicación de los conceptos farmacocinéticos proporciona una mejor guía para el ajuste de dosis principalmente para los pacientes que reciben terapias prolongadas (ROBLES, 2007).

## 2. Objetivos

### 2.1 Objetivo General

Conocer los factores que condicionan la farmacocinética en el paciente pediátrico para poder diferenciarlo con el proceso farmacocinético que se lleva a cabo en el paciente adulto, así como los medicamentos que comúnmente son consumidos por los pacientes pediátricos, mediante revisión bibliográfica y hemerográfica para poder conocer el manejo terapéutico idóneo de dichos fármacos y evitar daños de cualquier índole en el paciente

### 2.2 Objetivos Particulares

- Repasar conceptos básicos de la farmacocinética así como la importancia que tiene para predecir la acción terapéutica o tóxica de los fármacos.
- Describir las etapas del proceso farmacocinético para entender la importancia de cada una.
- Conocer la importancia que tiene la vía de administración de los medicamentos en el proceso farmacocinético.
- Entender las causas por las cuales la farmacocinética pediátrica es distinta a la farmacocinética del paciente adulto.
- Plantear el fundamento de los diferentes modelos farmacocinéticos existentes en la actualidad.
- Conocer algunos medicamentos que son de consumo considerable dentro de la población pediátrica y en algunos casos en la población pediátrica mexicana.
- Repasar el Formulario Modelo OMS de Medicamentos de Uso Pediátrico vigente.

### 3. Marco Teórico

La Farmacocinética estudia la evolución de las concentraciones de los fármacos y sus metabolitos en los diferentes fluidos y tejidos del organismo a lo largo del tiempo, así como las relaciones matemáticas entre el régimen de dosificación y las concentraciones plasmáticas resultantes.

Una de las formas más adecuadas de control farmacológico de los efectos terapéuticos y adversos e incluso tóxicos de los medicamentos es determinar los parámetros farmacocinéticos que definen su presencia y su eliminación del organismo. (JUAREZ, 2010)

#### 3.1 Parámetros farmacocinéticos

Entre otros, la Farmacocinética maneja parámetros como la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ), la concentración plasmática en el estado estacionario ( $C_{ss}$ ), la concentración mínima ( $C_{min}$ ), el volumen de distribución ( $V_d$ ) y el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC), entre otros. En la tabla 1 se recogen algunos de los parámetros farmacocinéticos más utilizados.

##### *Aclaramiento (Cl).*

Describe la eficiencia de la eliminación irreversible de un fármaco del organismo. Las principales vías de eliminación de los fármacos son la excreción renal y el metabolismo hepático, aunque también puede darse eliminación por excreción biliar, metabolismo extrahepático, etc. Se define como el volumen de sangre que se depura de fármaco por unidad de tiempo, y se expresa en litros por hora (L/h). El aclaramiento es la constante de proporcionalidad entre la concentración plasmática ( $C_p$ ) y la velocidad de eliminación del fármaco.

Ecuación 1

$$\text{Velocidad de eliminación} = \left( \frac{mg}{h} \right) = Cl \left( \frac{L}{h} \right) \times Cp \left( \frac{mg}{L} \right)$$

Tabla 1. Principales parámetros farmacocinéticos. (FLOREZ, 2010)

Símbolo	Unidades	Definición
<b>C<sub>max</sub></b>	mg/L	Concentración plasmática máxima del fármaco durante un intervalo de dosificación
<b>C<sub>min</sub></b>	mg/L	Concentración plasmática mínima del fármaco durante un intervalo de dosificación
<b>C<sub>ss</sub></b>	mg/L	Concentración plasmática del fármaco en el estado estacionario
<b>AUC<sub>24H</sub></b>	mg/h/L	Área bajo la curva concentración plasmática-tiempo en un intervalo de 24 horas
<b>V<sub>d</sub></b>	L	Volumen aparente de distribución
<b>Cl</b>	L/h	Aclaramiento total del fármaco
<b>Cl<sub>R</sub></b>	L/h	Aclaramiento renal del fármaco
<b>T<sub>1/2</sub></b>	H	Tiempo de vida media

El aclaramiento total o plasmático es la suma de los aclaramientos correspondientes a cada uno de los procesos de eliminación que sufre el fármaco. Así, si un fármaco se elimina parcialmente por excreción renal y por metabolismo hepático, el aclaramiento total será la suma del aclaramiento renal y del aclaramiento hepático. El aclaramiento condiciona la frecuencia con la que se debe administrar una determinada dosis (velocidad de administración, DR) para alcanzar la concentración de fármaco en el estado estacionario deseada (C<sub>ss</sub>).

Ecuación 2

$$DR\left(\frac{mg}{h}\right) = Cl\left(\frac{L}{h}\right) \times C_{ss}\left(\frac{mg}{L}\right)$$

*Volumen de distribución (V<sub>d</sub>).*

El volumen de distribución no corresponde con un “volumen real”. Es un número que relaciona la concentración de fármaco en plasma con la cantidad total de fármaco en el organismo. Por eso, se le denomina “volumen aparente de distribución”.

Ecuación 3

$$Vd (L) = \frac{\text{cantidad del fármaco en el organismo (mg)}}{\text{concentración plasmática del fármaco (mg/L)}}$$

Por ejemplo, si la concentración de un fármaco en plasma en un momento dado es 25 mg/L y la cantidad total en el organismo es 500 mg, el Vd será  $500/25 = 20$  L.

Cuanto mayor es el valor de Vd, mayor distribución del fármaco a los tejidos. El Vd está condicionado por la unión a las proteínas plasmáticas. Así, si un fármaco se une con gran afinidad a la albúmina sérica, su Vd será pequeño. También depende de la unión a componentes tisulares, de tal forma que si un fármaco se une mucho a nivel tisular, el volumen de distribución será alto. Dependiendo del valor de Vd, se puede deducir de forma aproximada la distribución del fármaco en el organismo:

- Vd alrededor de 3 L (para un individuo de 70 kg, 0,04 L/kg): cuando la distribución se limita al compartimento plasmático. Es el valor más bajo que puede tomar el Vd.
- Vd alrededor de 15 L (0,2 L/kg): el fármaco es capaz de atravesar las membranas de los capilares sanguíneos que irrigan los tejidos y distribuirse en el líquido extracelular.
- Vd alrededor de 40 L (0,53 L/kg): el fármaco es capaz de atravesar las membranas celulares y acceder al espacio intracelular.
- $Vd > 40$  L ( $>0,57$  L/kg): el fármaco se concentra en determinados órganos.

El Vd de un fármaco es un valor constante. Sin embargo, puede variar dependiendo de la situación fisiopatológica del paciente.

Por ejemplo, si hay edema, el agua corporal total y el agua extracelular aumentan, lo que hará aumentar el Vd de fármacos hidrosolubles. De igual forma, cambios en la masa corporal total y en la masa magra (por ejemplo con la edad) también pueden afectar a Vd. El Vd determina la dosis de choque o de carga que hay que administrar para que las concentraciones plasmáticas alcancen el estado estacionario, es decir las concentraciones eficaces, desde el inicio de la terapia. La dosis de choque se calcula a partir de las siguientes expresiones:

#### Ecuación 4

*Dosis de choque (mg) = Vd (L) x Concentración plasmática deseada (mg/L) o*

*Dosis de choque (mg/Kg) = Vd (L/Kg) x Concentración plasmática deseada (mg/L)*

*Tiempo de vida media (T<sub>1/2</sub>)*

El tiempo de vida media es el tiempo que transcurre para que la cantidad o concentración de fármaco en el organismo disminuya a la mitad. Se expresa en horas. Este parámetro está relacionado con la constante de velocidad de eliminación (K), con el volumen de distribución y con el aclaramiento

#### Ecuación 5

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K} = \frac{0.693 \times Vd}{Cl}$$

De esta ecuación se deduce que un cambio en el aclaramiento produce un cambio en el tiempo de vida media. Así, una disminución de la eficiencia de la eliminación aumenta el tiempo necesario para eliminar el fármaco. En situaciones patológicas, como la insuficiencia renal o hepática, tanto el aclaramiento como el volumen de distribución pueden cambiar, y pueden influir de forma opuesta en el tiempo de vida media, que podría no variar aunque el aclaramiento haya disminuido. Por tanto, no es una buena medida de los cambios de la eficacia de la eliminación de los fármacos.

El tiempo de vida media es un parámetro que condiciona:

- La duración del efecto después de la administración de una dosis única: cuanto mayor sea, más tiempo se mantiene la concentración plasmática por encima de la concentración mínima eficaz. Al duplicarse la dosis, la duración del efecto aumenta en un tiempo de vida media.
- El tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario en un régimen de dosis múltiples. Cuanto más alto es el valor del tiempo de vida media, es decir, cuanto más lenta es la eliminación, el tiempo que se requiere para alcanzar el estado

estacionario es mayor. Se requieren entre 3 y 5 tiempos para que se alcance el estado estacionario.

- La frecuencia de administración, es decir, el intervalo posológico. En el estado estacionario, las diferencias entre  $C_{max}$  y  $C_{min}$  dependen del tiempo de vida media y del intervalo de dosificación. Si se administra un fármaco con una frecuencia superior a su tiempo de vida media, las fluctuaciones serán pequeñas. Si el tiempo de vida media es corto y el fármaco presenta toxicidad relacionada con la dosis, resulta difícil administrar dosis con la suficiente frecuencia para obtener el efecto sin que se produzcan signos de toxicidad. Como alternativas están la administración de formulaciones de liberación prolongada o la administración en perfusión endovenosa

### *Área bajo la curva (AUC)*

El área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) representa la exposición del organismo al fármaco. Normalmente se refiere a la curva desde tiempo 0 hasta tiempo infinito, a menos que se indique el intervalo. Por ejemplo, el AUC<sub>24h</sub> se refiere al área bajo la curva en un intervalo de 24 horas. Se expresa en mg x h/L. Tras una administración endovenosa, el AUC se puede calcular a partir de la siguiente expresión:

Ecuación 6

$$AUC = \frac{Dosis}{Cl}$$

Para una dosis determinada, la exposición al fármaco es mayor cuanto menor es el valor de aclaramiento (CANUT, 2013).



## 3.2 Farmacocinética en el adulto

La farmacocinética estudia qué hace el organismo con los fármacos después de su administración. El conocimiento preciso de la farmacocinética tiene extraordinaria importancia y permite predecir la acción terapéutica o tóxica de los fármacos.

Por tanto, la farmacocinética estudia el movimiento de los fármacos en el organismo y permite conocer su concentración en la biofase, en función de la dosis y del tiempo transcurrido desde su administración. Se denomina biofase al medio en el cual el fármaco está en condiciones de interactuar con sus receptores para ejercer su efecto biológico, sea éste terapéutico o tóxico.

Para que un fármaco alcance una concentración crítica en la biofase, es preciso, primero que se libere desde su formulación farmacéutica, que después penetre el organismo, sea transportado en el plasma y se distribuya por los tejidos.

La concentración alcanzada en la biofase está, por lo tanto, condicionada por la liberación del fármaco desde su forma farmacéutica y varía a lo largo del tiempo como resultado de un equilibrio dinámico entre los siguientes cuatro procesos: absorción, distribución, biotransformación y eliminación. La farmacocinética estudia todos estos procesos que pueden resumirse en las siglas ADDBE (Fig. 1) (LORENZO, 2008).

### 3.2.1 Absorción

El proceso de absorción comprende los procesos de liberación del fármaco de su forma farmacéutica, su disolución, la entrada de los fármacos en el organismo desde el lugar de administración, los mecanismos de transporte y la eliminación pre sistémica, así como las características de cada vía de administración, la velocidad y la cantidad con que el fármaco accede a la circulación sistémica y los factores que pueden alterarla. El conocimiento de las características de absorción de un fármaco es útil para seleccionar la vía de administración y la forma farmacéutica óptimas para cada caso, así como para conocer las repercusiones que pueden tener sobre la respuesta la existencia de factores que afectan la velocidad de absorción o la cantidad absorbida. La absorción de un fármaco depende de las siguientes características:

Figura 1

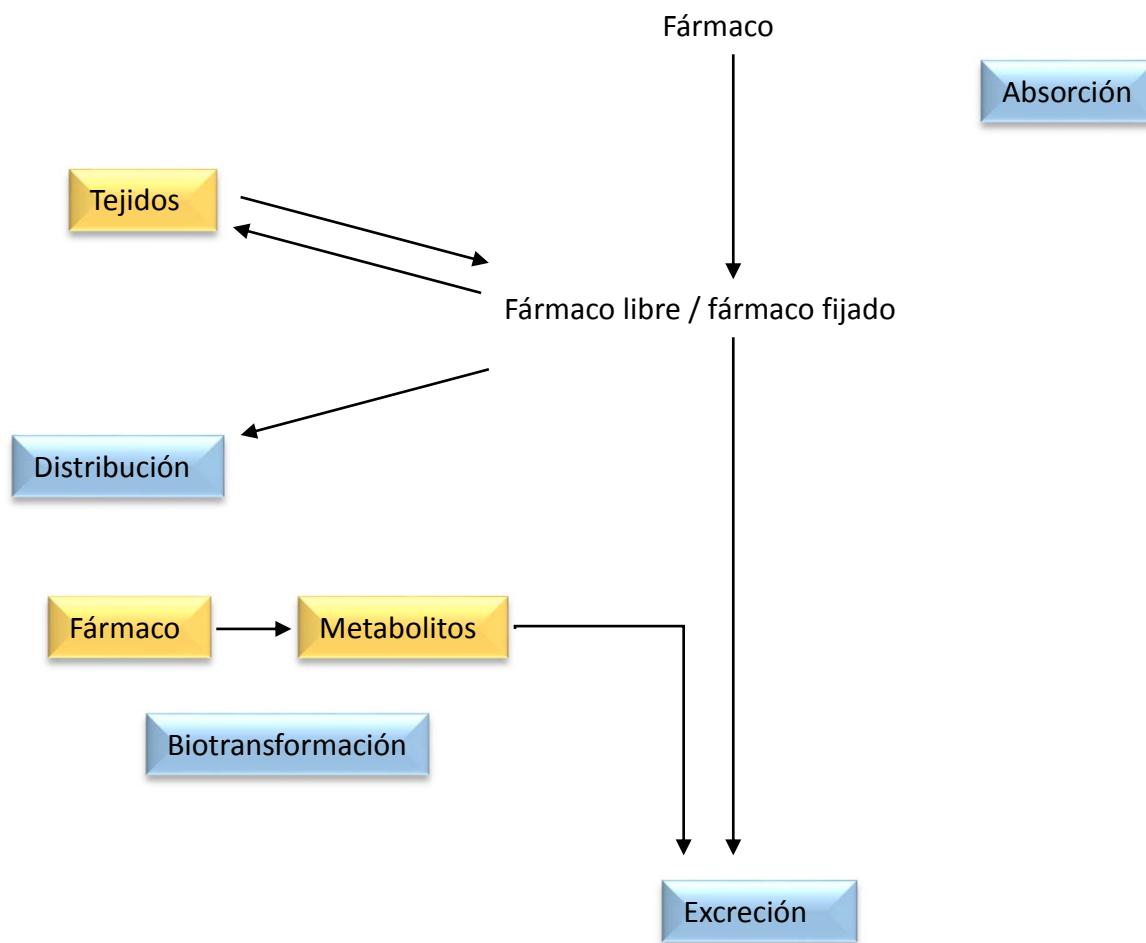


Figura 1. Procesos farmacocinéticos que determinan la concentración del fármaco en líquidos y compartimentos corporales, así como en sitios de acción. (MENDOZA, 2008)

**a) Características fisicoquímicas del fármaco.** Comprenden el peso molecular que condiciona el tamaño de la molécula, la liposolubilidad y su carácter ácido o alcalino, que junto con su pKa, condicionan el grado de ionización. De estos factores depende el mecanismo por el cual se produce la absorción (difusión pasiva, filtración y transporte activo) y la velocidad a la que se realiza.

**b) Características de la preparación farmacéutica.** Para que el fármaco se absorba, debe estar disuelto. La preparación farmacéutica condiciona la velocidad con que el fármaco se libera, se disgrega y se disuelve. Algunas características son: la formulación (solución, polvo, cápsulas o comprimidos), el tamaño de las partículas, la presencia de aditivos y excipientes, y el propio proceso de fabricación.

**c) Características del lugar de absorción.** Dependen de la vía de administración (oral, intramuscular o subcutánea). En general, la absorción será tanto más rápida cuanto mayor y más prolongado sea el contacto con la superficie de absorción. Algunas de estas características son: la superficie y el espesor de la membrana, el flujo sanguíneo que mantiene el gradiente de concentración; en la administración oral, el pH del medio y la motilidad gastrointestinal, y en la administración intramuscular o subcutánea, los espacios intercelulares.

**d) Eliminación pre sistémica y efecto de primer paso.** Por cualquier vía que no sea la intravenosa puede haber absorción incompleta porque parte del fármaco administrado será eliminado o destruido antes de llegar a la circulación sistémica. Por ejemplo, por vía oral, un fármaco puede eliminarse por las heces antes que se complete su absorción, puede ser quelado, degradado por la acción del pH ácido del estómago o de las enzimas digestivas y metabolizado por las bacterias de la luz intestinal; una vez absorbido, puede metabolizarse en el epitelio intestinal en el hígado (primer paso hepático) o en los pulmones antes de llegar a la circulación sistémica.

### 3.2.2 Distribución

La distribución de los fármacos permite su acceso a los órganos en los que debe actuar y a los órganos que los van a eliminar y condiciona las concentraciones que alcanzan en cada tejido. Tiene especial importancia en la elección del fármaco más adecuado para tratar enfermedades localizadas en áreas especiales, y en la valoración del riesgo de los fármacos durante el embarazo y la lactancia

#### **a) Transporte en la sangre y unión a proteínas plasmáticas**

Las moléculas de un fármaco son transportadas en la sangre, disueltas en el plasma, fijadas a las proteínas plasmáticas o unidas a las células sanguíneas. La unión de los fármacos a las proteínas del plasma es muy variable, haciendo que el porcentaje de fármaco libre que pasa a los tejidos fluctúe desde el 100 % al 0,1 % (Fig. 2). La fijación a la albúmina es la más frecuente e importante. Aunque la carga de la albúmina a pH de 4 es negativa, fija tanto fármacos ácidos como bases, mediante enlaces iónicos y, ocasionalmente, enlaces covalentes. Los fármacos ácidos suelen fijarse a la albúmina. Las bases débiles y las sustancias no ionizables liposolubles

suelen unirse a las lipoproteínas, y las bases débiles, además, a la albúmina y a la a-glucoproteína, no siendo infrecuente que una base débil se una simultáneamente a varias proteínas.

## **b) Distribución en los tejidos**

### - Distribución regional

El fármaco disuelto en la sangre pasa de los capilares a los tejidos a favor del gradiente de concentración. Este paso depende de las características del fármaco (tamaño de la molécula, liposolubilidad y grado de ionización), de su unión a las proteínas plasmáticas, del flujo sanguíneo del órgano, de la luz capilar, del grado de turgencia y de las características del endotelio capilar. Un fármaco muy liposoluble accederá más fácilmente a los órganos muy irrigados, como el cerebro, el corazón, el hígado o los riñones, más despacio al músculo y con mayor lentitud a la grasa y otros tejidos poco irrigados, como las válvulas cardíacas.

Un fármaco menos liposoluble llegará bien a los tejidos cuyos capilares son ricos en hendiduras intercelulares, como es el caso de los sinusoides hepáticos cuyas abundantes fenestraciones y hendiduras intercelulares permiten el paso de sustancias con elevado peso molecular, pero tendrá dificultad para acceder a los tejidos que carecen de ellas, como el SNC. Cuando la concentración plasmática disminuye, el fármaco pasa de nuevo de los tejidos a los capilares a favor del gradiente de concentración.

Dentro de un órgano, el fármaco puede estar disuelto en el líquido intersticial y en el agua intracelular (cuando accede al interior de la célula) o fijado a diversos componentes, como proteínas o lípidos. La mayoría de los fármacos tienen la capacidad de fijarse a determinados tejidos en los que alcanzan concentraciones más altas que en el resto del organismo, incluso aunque estén poco irrigados, como sucede con la acumulación de los fármacos liposolubles en la grasa, las tetraciclinas en el hueso o la griseofulvina en la piel.

Figura 2

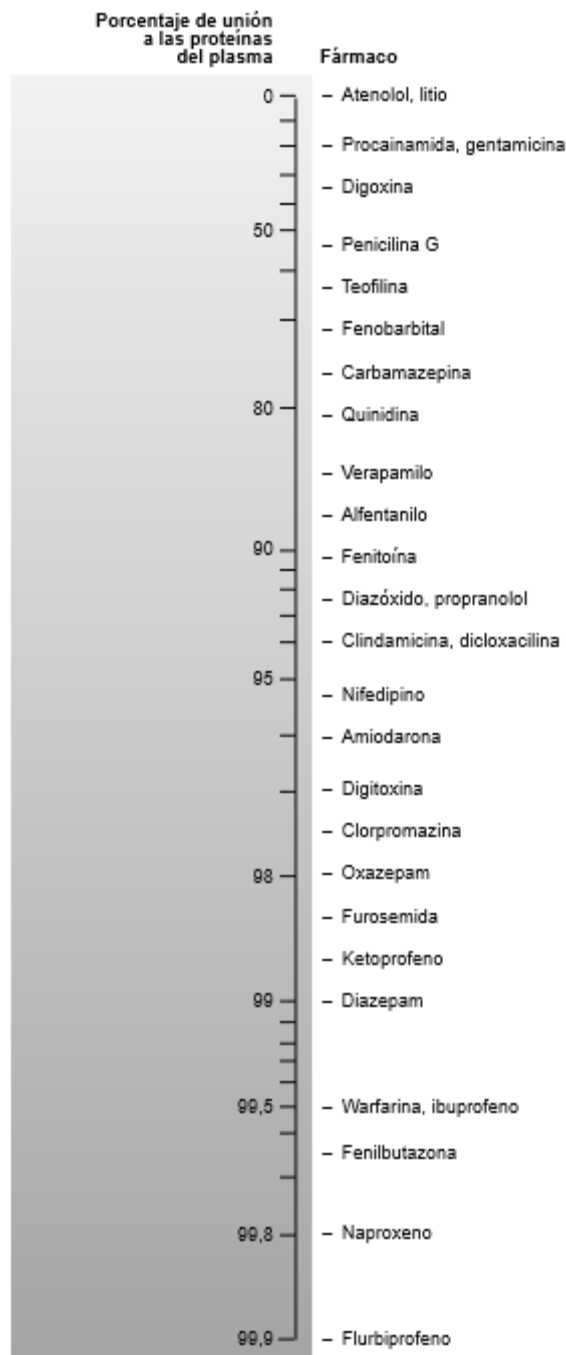


Figura 2. Variabilidad en la unión de los fármacos a las proteínas (FLOREZ, 2010)

- Distribución a áreas especiales

El acceso a áreas especiales, como el (sistema nervioso central) SNC y el ojo, el paso a la circulación fetal y el acceso a secreciones exocrinas como lágrimas, saliva, leche o líquido prostático, presentan características peculiares, ya que la filtración a través de hendiduras

intercelulares en estas áreas está muy limitada. Por ello, el transporte de fármacos en estas áreas ha de realizarse por difusión pasiva o por transporte activo.

a) Barrera hematoencefálica (BHE). Está formada por un conjunto de estructuras que dificultan notablemente el paso de las sustancias hidrófilas desde los capilares hacia el SNC. Como consecuencia, no hay ni filtración ni pinocitosis, por lo que los fármacos sólo pueden pasar por difusión pasiva. La velocidad de paso depende críticamente de la liposolubilidad y del grado de ionización, por lo que es alterada por los cambios de pH en el plasma y en el espacio extracelular. En otros, la célula endotelial puede metabolizar el fármaco (p. ej., la dopa a dopamina). Algunos fármacos pasan la BHE como un precursor liposoluble que se transforma en el SNC en el principio activo más hidrófilo (p. ej., la heroína liposoluble se metaboliza a morfina poco liposoluble).

b) Barrera placentaria. Separa y une a la madre con el feto. Para atravesarla, los fármacos y sus metabolitos tienen que salir de los capilares maternos, atravesar una capa de células trofoblásticas y mesenquimáticas, y entrar en los capilares fetales. Los fármacos pasan principalmente por difusión pasiva y su velocidad de paso depende del gradiente de concentración, de la liposolubilidad, del grado de ionización y del pH de la sangre maternal y fetal. La fijación a proteínas limita el paso cuando el fármaco difunde con dificultad. Cuando es muy lipófilo y no polar no depende de la unión a proteínas sino del flujo sanguíneo placentario. La unión a proteínas y el pH fetales son menores que en la madre. La placenta tiene enzimas que pueden metabolizar los fármacos y los metabolitos que pasan de la madre al feto, y viceversa. La barrera placentaria es particularmente acentuada en el primer trimestre del embarazo y disminuye en el tercer trimestre debido al progresivo aumento en la superficie y la reducción de su grosor. (FLOREZ, 2010)

### 3.2.3 Biotransformación

Muchas sustancias activas utilizadas terapéuticamente se modifican en el cuerpo (biotransformación). En la mayor parte de los casos, estas alteraciones químicas están asociadas con una pérdida del efecto y un aumento de la hidrofilia lo que favorece la eliminación por el riñón y el hígado. Sin embargo, en algunos casos se generan metabolitos con mayor actividad biológica, más reactivos y en consecuencia con propiedades tóxicas.

La degradación hidrolítica de un medicamento pertenece a las reacciones de fase I, al igual que la oxidación, reducción, alquilación y desalquilación. Entre las reacciones de fase II se incluyen los productos de acoplamiento a partir del medicamento o de los metabolitos formados en una reacción de fase I.

### *Metabolismo de medicamentos mediante el sistema monooxigenasa del Citocromo P450*

La familia de enzimas CYP1, CYP2 y CYP3, constituyen el principal catalizador de las reacciones de fase I. La mayor parte de estas enzimas se encuentran en el hígado y en la pared intestinal. Estas enzimas presentan una amplia especificidad de sustrato, de manera que fármacos con diferente estructura química pueden ser metabolizados por una misma proteína enzimática. La capacidad de degradación de las enzimas CYP está determinada principalmente por la cantidad de CYP hepática. Numerosas sustancias aumentan la expresión de enzimas CYP actuando como inductores, muchos de éstos activan en el núcleo celular del hepatocito factores de transcripción que desencadenan la síntesis proteica de las isoenzimas CYP. La figura 3, nos indica una visión panorámica de diferentes isoenzimas CYP. En especial en pacientes con multimorbilidades debe verificarse si los fármacos contienen inhibidores o inductores CYP. (LÜLLMANN, 2010).

#### - Reacciones de fase I

##### a) Oxidación

Aquellas reacciones en las que se incorpora un oxígeno en la molécula de una sustancia activa y aquellas en las que, como consecuencia de una oxidación primaria, se pierde una parte de la molécula original, como son las reacciones de hidroxilación, formación de epóxidos y formación de sulfóxidos. Puede hidroxilarse un sustituyente alquilo o un sistema de anillo aromático (p. ej., propranolol) también es posible una hidroxilación en el nitrógeno para formar una hidroxilamina (p. ej., paracetamol). También existen las reacciones de desalquilación en las cuales como consecuencia de una oxidación primaria se pierde parte de la molécula original. (Fig. 4)



Figura 3

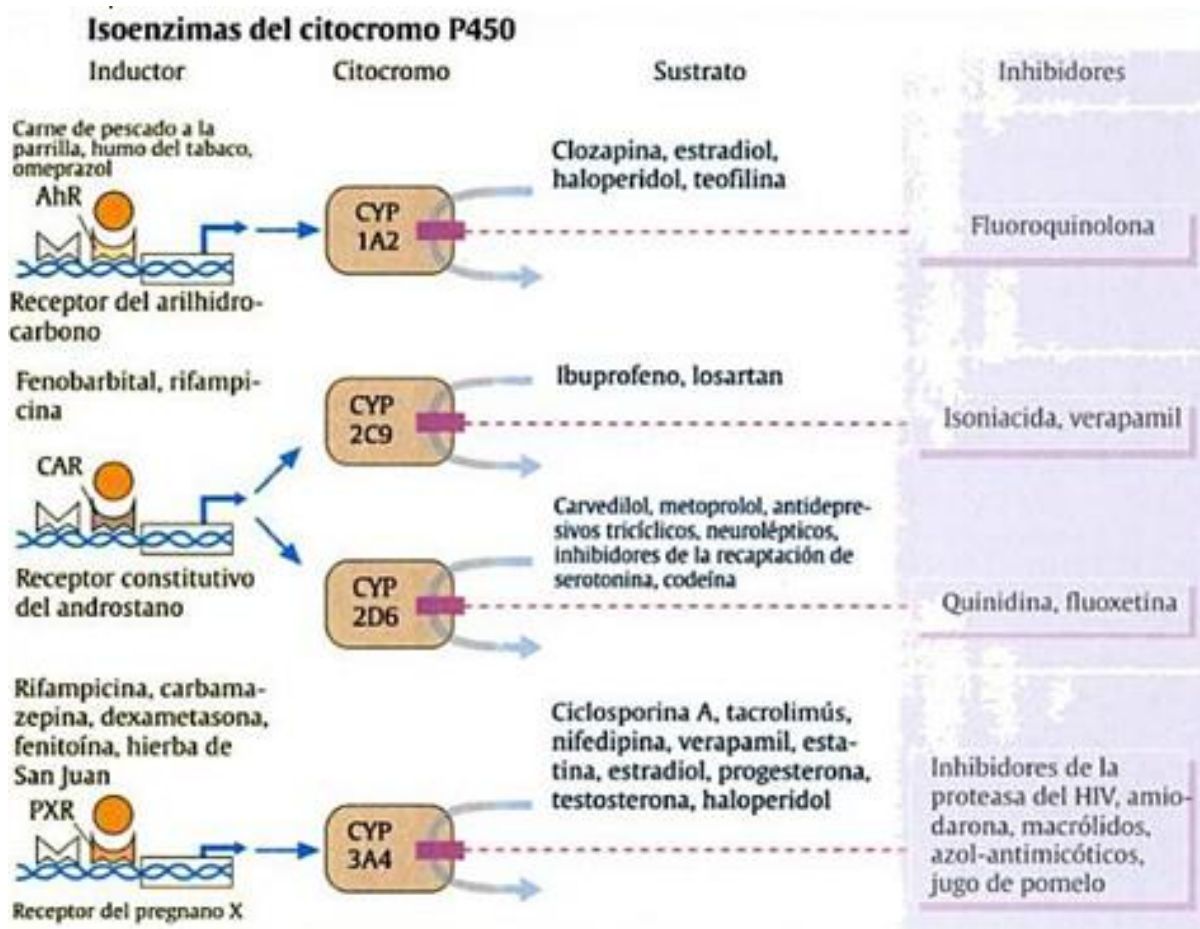


Figura 3. Isoenzimas del citocromo P450. (LÜLLMANN, 2010)

a) Reducción

Estas reacciones pueden producirse sobre el oxígeno o sobre el nitrógeno. Un ceto-oxígeno se transforma en un grupo hidroxilo en el caso de la reducción de cortisona a hidrocortisona. Este además es un ejemplo de una reacción de bioactivación (Fig. 5)

Figura 4

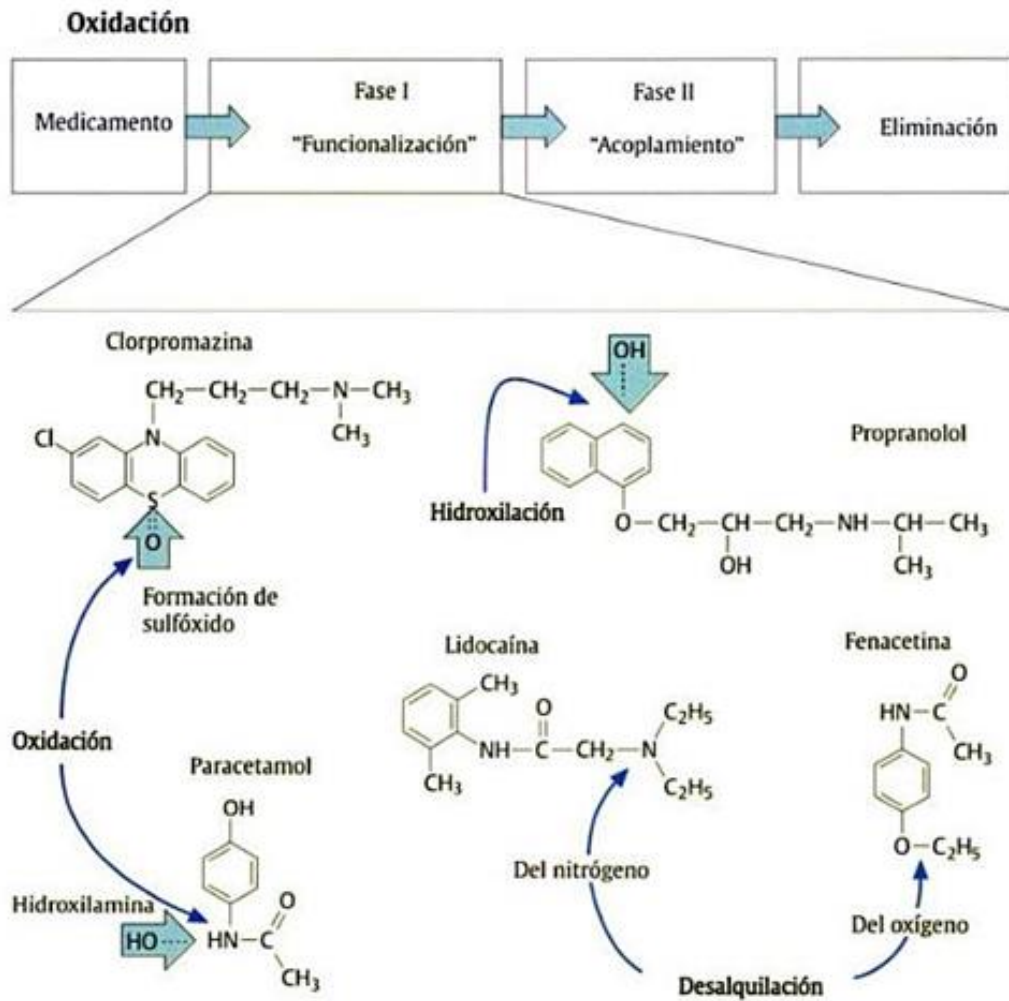


Figura 4. Reacciones de fase 1: Oxidación (LÜLLMANN, 2010).

a) Hidrólisis

En determinados casos se administran sustancias activas en forma de ésteres para favorecer la captación en el organismo (p. ej. Enalapril como ácido enalaprílico, fig. 6).

**Figura 5**

**Reducción**

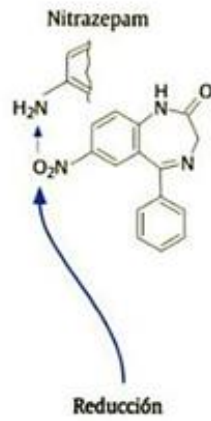


Figura 5. Reacciones de fase I: Reducción (LÜLLMANN, 2010)

**Figura 6**

**Hidrólisis**

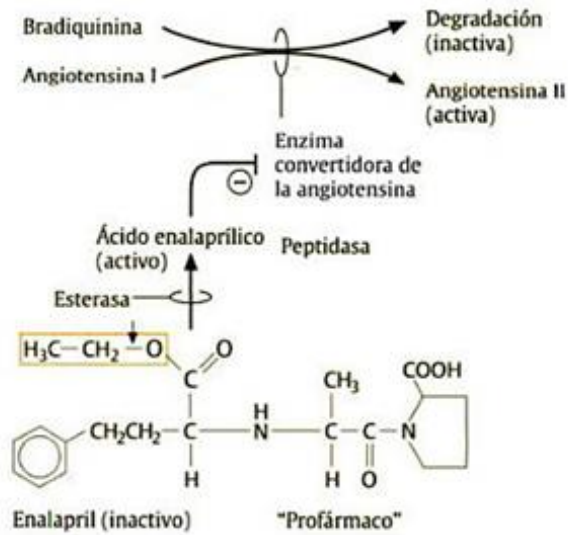


Figura 6. Reacciones de fase I: Hidrólisis (LÜLLMANN, 2010)

- Reacciones de fase II

En las reacciones de fase II se producen conversiones de sustancias polares (productos de las reacciones de fase I) a hidrófilas. La presencia de un grupo polar en una molécula puede darla suficiente carácter hidrofílico para su rápida excreción. Para la mayor parte de las sustancias polares, sin embargo, este carácter no es suficiente y requieren una reacción subsecuente a la de fase I para aumentar su hidrosolubilidad, estas transformaciones son las que efectúan las reacciones de fase II.

a) Conjugación

La reacción más importante es el acoplamiento de un fármaco o uno de sus metabolitos con el ácido glucorónico. A condiciones fisiológicas el grupo carboxilo del ácido glucorónico se encuentra disociado por lo que se le dificulta el paso a través de las membranas por ser altamente polar. La reacción es espontánea solo cuando el ácido glucorónico se encuentra en su forma activa, es decir, unido a uridindifosfato. Estas reacciones culminan con la unión con un enlace covalente con el grupo funcional del fármaco ya sea con el ácido glucorónico, glutatión, sulfato, aminoácidos o acetato para ser eliminados por orina o heces de forma inactiva (Ver Fig. 7).

**Figura 7**

**Reacciones de conjugación**

Ácido  $\alpha$ -glucurónico-UDP

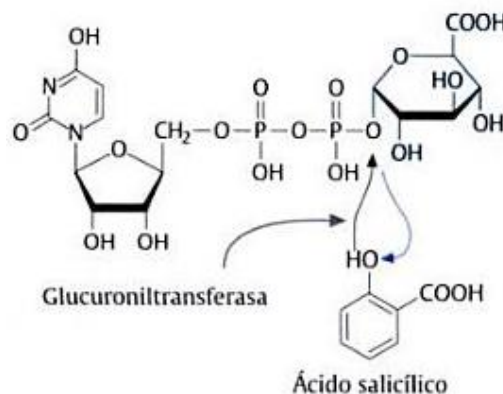


Figura 7. Reacciones de fase 1: Conjugación (LÜLLMANN, 2010)

- Circulación enterohepática

Los fármacos que se absorben en el intestino después de la administración oral llegan al hígado a vena porta, ahí pueden conjugarse con el ácido glucurónico u otras moléculas polares. Los productos conjugados pueden salir del hepatocito, mezclarse con secreción biliar y alcanzar nuevamente el intestino. A pesar de no poder atravesar la pared intestinal, las paredes del colon presentan beta glucuronidasas por lo que pueden ser reabsorbidos. De esta manera se genera una circulación enterohepática, por consecuencia estos fármacos se eliminan lentamente, dos ejemplos son la digoxina y los AINES, ver fig.8. (LÜLLMANN, 2010).

**Figura 8**

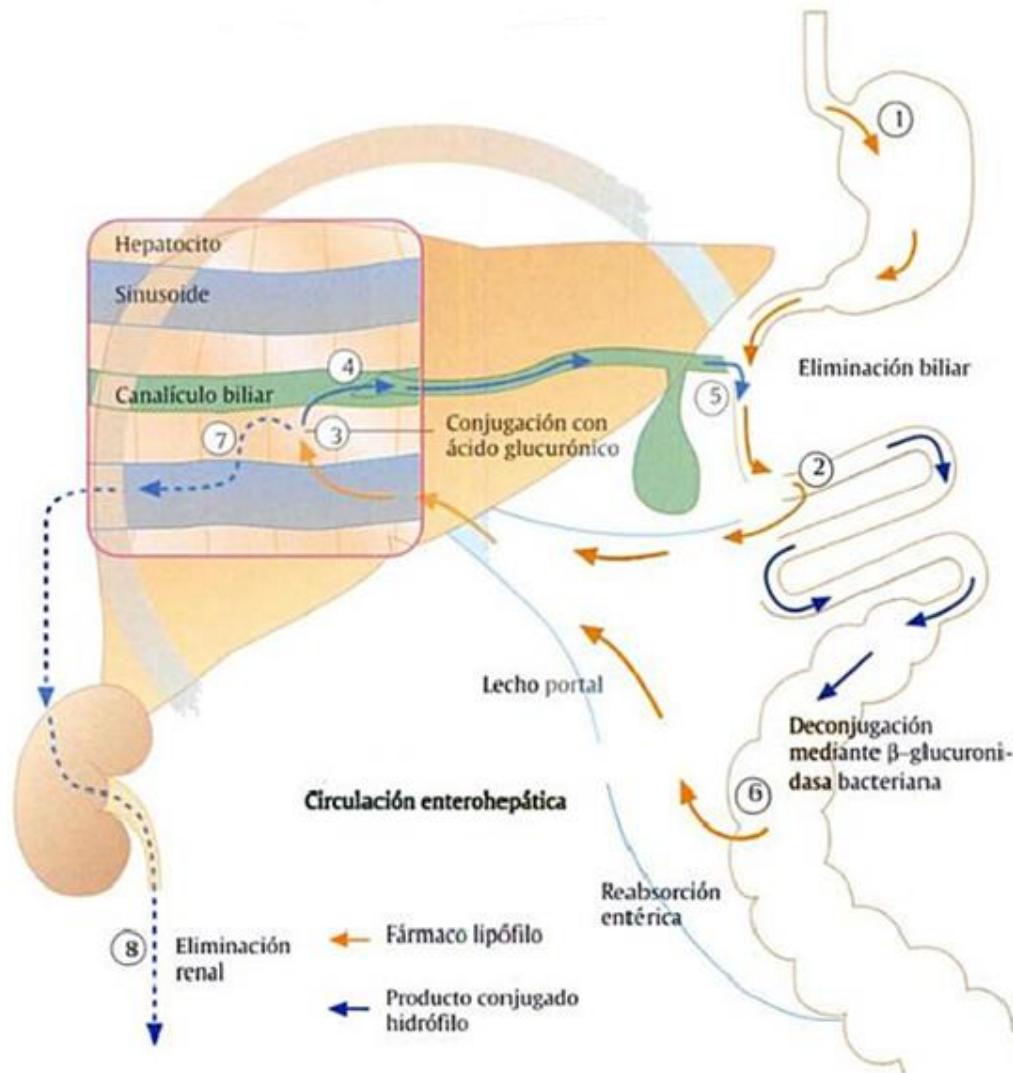


Figura 8. Circulación enterohepática de un glucorónido (LÜLLMANN, 2010).

En la siguiente tabla se muestra un resumen con las principales reacciones metabólicas de fase I y de fase II.

Tabla 2. Principales reacciones metabólicas de fase I y de fase II. (LORENZO, 2008).

Reacciones de fase I	Reacciones de fase II
<b>Oxidación</b>	
Hidroxilación alifática y aromática	Glucuroconjugación
Desalquilación	Sulfoconjugación Metilación
Desaminación oxidativa	Acilación
N-oxidación y N-hidroxilación	Conjugación con aminoácidos (glicina, glutatión, ornitina)
Sulfoxidación	Incorporación de ribósidos
Desulfuración	Glucosidación
Epoxidación	
Deshalogenación	
Oxidación no microsomal de alcoholes y aldehídos	
Desaminación oxidativa extramicrosomal	
Oxidación no microsomal de purinas	
<b>Reducción</b>	
Nitrorreducción y azorreducción	
Deshalogenación reductora	
<b>Hidrólisis</b>	
De ésteres y amidas	
De glucósidos	
De péptidos	

### 3.2.4 Excreción

Los fármacos se excretan, por orden decreciente de importancia, por vía urinaria, vía biliar-entérica, sudor, saliva, leche y epitelios descamados. La excreción tiene interés en cuanto a que se trata de uno de los mecanismos por los que se eliminan del organismo los fármacos y sus metabolitos (excreción renal y biliar) y también por la posibilidad de tratar enfermedades localizadas en dichos órganos de excreción (p. ej., infecciones urinarias). Indirectamente tiene

interés para valorar el riesgo que pueda representar la excreción por la leche para el lactante y para estudiar la cinética de algunos fármacos mediante las determinaciones salivares de antiepilépticos, antipirina o teofilina.

- a) Excreción renal. Es la vía más importante de excreción de los fármacos, siendo particularmente relevante cuando se eliminan de forma exclusiva o preferente por esta vía, en forma inalterada o como metabolitos activos. La cantidad final de un fármaco que se excreta por la orina es la resultante de la filtración glomerular y de la secreción tubular, menos la reabsorción tubular.

Tabla 3. Fármacos que se eliminan predominantemente por la vía renal (MENDOZA, 2008).

Fármaco	Depuración mL/min/kg
Furosemida	1.66
Etambutol	8.6
Eritromicina	9.1
Fluoxetina	9.6
Felodipino	12.0
Carbamacepina	13.0
Isosorbida dinitrato	46.0
Nitroglicerina	195.0

La filtración glomerular se produce en los capilares del glomérulo renal, que poseen abundantes poros intercelulares por donde pasan todas las moléculas, excepto las de gran tamaño y las unidas a las proteínas plasmáticas. Como consecuencia, la filtración aumenta cuando disminuye la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas.

- b) Excreción biliar e intestinal: circulación enterohepática

#### *Excreción biliar*

Sigue en importancia a la excreción urinaria y está muy relacionada con los procesos de biotransformación. Se produce principalmente por secreción activa con sistemas de transporte diferentes para sustancias ácidas, básicas y neutras.



Se eliminan principalmente por la bilis:

- Sustancias con elevado peso molecular (al menos de  $325 \pm 50$ ). La conjugación hepática, al añadir radicales, eleva el peso molecular, facilitando la excreción biliar.
- Sustancias con grupos polares, tanto aniones como cationes, que pueden ser del fármaco (principalmente, amonio cuaternario) o de los radicales suministrados por el metabolismo (glucuronatos o sulfatos).
- Compuestos no ionizables con una simetría de grupos lipófilos e hidrófilos que favorece la secreción biliar (p. ej., digitoxina, digoxina y algunas hormonas).
- Algunos compuestos organometálicos.

### *Excreción intestinal*

Los fármacos pueden pasar directamente de la sangre a la luz intestinal, por difusión pasiva, en partes distales en que el gradiente de concentración y la diferencia de pH lo favorezcan.

### *Circulación enterohepática.*

Los fármacos eliminados a la luz intestinal en forma activa a través de la bilis o del epitelio intestinal pueden reabsorberse pasivamente en el intestino a favor de un gradiente de concentración. También los metabolitos pueden contribuir a esta reabsorción de fármaco mediante la acción de la flora intestinal. Por ejemplo, ciertas bacterias poseen glucoronidasas que liberan el fármaco original de su conjugado con ácido glucorónico. Estos procesos dan origen a una circulación enterohepática en que parte del fármaco que pasa a la luz intestinal es reabsorbido, lo que retrasa la caída de las concentraciones plasmáticas y prolonga la duración del efecto. En caso de intoxicación, puede acelerarse la eliminación de los fármacos con circulación enterohepática administrando carbón activado por vía oral, con el fin de atrapar en la luz intestinal el fármaco que pase a ella con la bilis o desde la sangre y eliminarlo con las heces.

La excreción a la leche puede hacer que los fármacos lleguen al lactante y originen reacciones idiosincrásicas y tóxicas.

La excreción salival es poco importante desde el punto de vista cuantitativo y, además, la mayor parte del fármaco excretado por la saliva pasa al tubo digestivo, desde donde puede reabsorberse de nuevo. (FLOREZ, 2010).

### 3.3 Modelos Farmacocinéticos

Un modelo farmacocinético es una estructura hipotética que permite caracterizar el comportamiento y el destino de un medicamento en el sistema biológico con reproducibilidad para describir la evolución temporal de los niveles del fármaco, administrado por una determinada vía y en una forma farmacéutica particular expresando matemáticamente las velocidades de los procesos farmacocinéticos.

#### 3.3.1 Compartimentos farmacocinéticos

El organismo humano está formado por múltiples compartimientos reales y ficticios. Por una parte, existen compartimientos acuosos, como el agua plasmática, el agua intersticial y el agua intracelular. Por otra parte, hay medios no acuosos que pueden actuar como depósitos, como las proteínas plasmáticas y tisulares, los ácidos nucleicos y los lípidos intracelulares. Desde un punto de vista cinético suelen considerarse tres compartimientos, atendiendo a la velocidad con que el fármaco los ocupa y abandona:

a) El *compartimento central* incluye el agua plasmática, intersticial e intracelular fácilmente accesible; es decir, la de los tejidos bien irrigados, como corazón, pulmón, hígado, riñón, glándulas endocrinas y SNC (si el fármaco atraviesa bien la BHE).

b) El *compartimento periférico superficial* está formado por el agua intracelular poco accesible; es decir, la de los tejidos menos irrigados, como piel, grasa, músculo o médula ósea, así como los depósitos celulares (proteínas y lípidos) a los que los fármacos se unen laxamente.

c) El *compartimento periférico profundo* incluye los depósitos tisulares a los que el fármaco se une más fuertemente y de los que, por tanto, se libera con mayor lentitud. (FLOREZ, 2010).

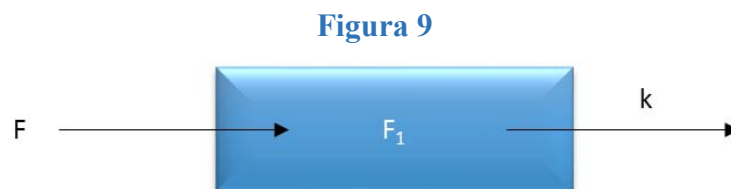
### 3.3.2 Modelos compartamentales

Los modelos compartamentales describen la farmacocinética de la disponibilidad del fármaco agrupando los tejidos corporales que son cinéticamente indistinguibles y describen la transferencia del fármaco entre los tejidos del organismo en términos de constantes de velocidad. (REMINGTON, 2010)

#### 3.3.2.1 Modelo monocompartamental

La distribución de un fármaco se considera monocompartamental cuando se distribuye rápida y uniformemente por todo el organismo, es decir, cuando el organismo se comporta como un único compartimiento central.

Es el modelo más simple, pues considera que el cuerpo y todos sus tejidos y líquidos corporales son parte de un solo compartimento en el cual el fármaco se distribuye de manera instantánea y homogénea. Se representa por un cuadrado con flechas que representan el sentido y velocidad de transferencia de un fármaco (Fig. 9)



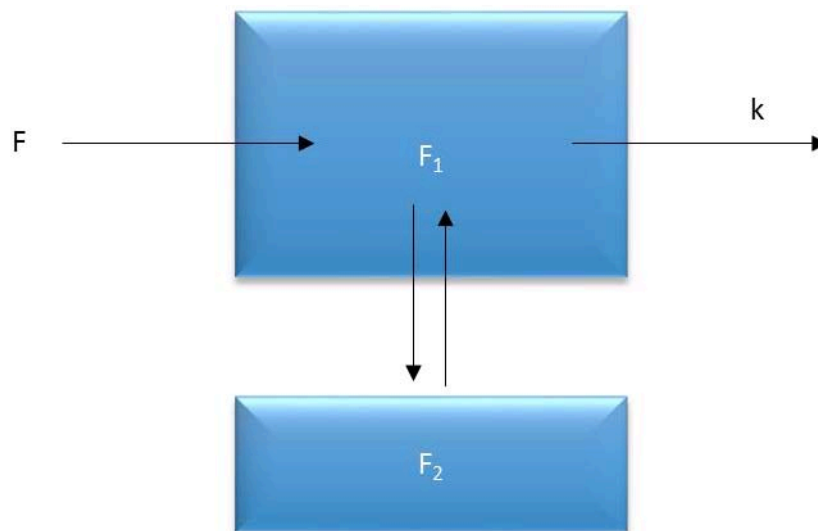
*Figura 9. Esquema del modelo farmacocinético de un solo compartimento, F, dosis del fármaco;  $F_1$ , concentración del fármaco en el compartimento; k, constante de la proporcionalidad de la eliminación del fármaco. (MENDOZA, 2008)*

#### 3.3.2.2 Modelo bicompartamental

En el modelo de distribución bicompartamental, los fármacos administrados por vía intravenosa difunden con rapidez al compartimento central y con más lentitud al compartimento periférico (Fig. 10)

La mayor parte de los fármacos se adaptan a un modelo bicompartimental, pero en algunos la distribución a los tejidos es tan pequeña que sólo se aprecia por vía intravenosa y no por vía oral, por lo que suelen tratarse cinéticamente, como si fueran monocompartimentales (p. ej., aminoglucósidos o teofilina). En el modelo monocompartimental hay un paralelismo entre el curso temporal de las concentraciones plasmáticas y los efectos conseguidos. En el modelo bicompartimental, también se observa este paralelismo cuando el efecto es consecuencia de su acción en el compartimiento central; pero, cuando se produce en el compartimiento periférico, hay disociación entre las altas concentraciones plasmáticas iniciales y las todavía bajas concentraciones tisulares, volviendo a ser paralelos cuando se alcanza el equilibrio entre ambos compartimientos, es decir, en la fase de pos distribución. (FLOREZ, 2010).

**Figura 10**



*Figura 10. Esquema del modelo farmacocinético de dos compartimientos: central y periférico. Esquema del modelo farmacocinético de dos compartimientos: central y periférico.  $F$ , dosis del fármaco;  $F_1$ , concentración del fármaco en el compartimiento central;  $F_2$ , concentración del fármaco en el compartimiento periférico;  $k_1$  y  $k_2$ , constantes de proporcionalidad de transferencia del fármaco entre los dos compartimientos;  $k$ , constante de proporcionalidad de la eliminación del fármaco. (MENDOZA, 2008).*

### 3.3.2.3 Modelos fisiológicos

Los modelos anteriores nos permiten conocer la evolución temporal del fármaco en sangre, suero u orina, pero no nos permiten estudiar la concentración del fármaco en cada parte del organismo. Este modelo si permite estudiar la concentración en los diferentes sectores a los cuales es capaz de acceder.

A diferencia de los modelos compartamentales, estos conjugan parámetros fisiológicos, bioquímicos y termodinámicos y proporcionan una visión más completa del sistema fármaco-organismo. Aunque esquemáticamente puedan ser considerados afines a los modelos multicompartamentales clásicos, tienen sobre ellos la ventaja de proporcionar una visión más real del papel de algunos órganos y espacios fisiológicos, y facilitar la extrapolación de datos preclínicos, obtenidos en experimentación animal a parámetros similares en la especie humana. (CADÓRNIGA, 2000).

Este modelo de reciente descripción, se basa en compartimentos fisiológicos o anatómicos reales, es decir en cada uno de los órganos o tejidos del cuerpo y su circulación arterial. En estas circunstancias para poder calcular la concentración de un antibiótico en un tejido determinado, debemos considerar la velocidad del flujo sanguíneo, su volumen, la velocidad con la que se procesa el fármaco y las constantes de fijación proteica tejido. (SÁNCHEZ, 2005)

#### 3.3.2.4 Modelo PK/PD

La integración farmacocinética-farmacodinámica o la farmacología cuantitativa como también se le conoce, se ha convertido recientemente en un tema principal en muchas organizaciones de investigación farmacéutica y una parte clave en el proceso de descubrimiento de nuevos fármacos. (GABRIELSSON, 2010)

Los modelos PK/PD crean un puente entre el curso temporal de las concentraciones de fármacos en el organismo, evaluada por la farmacocinética (PK), y la intensidad de la respuesta farmacológica observada, cuantificada por la farmacodinamia (PD). El enlace se establece mediante modelos matemáticos que permiten la estimación de parámetros como la concentración efectiva que produce el 50% de la respuesta máxima (CE50) y el efecto máximo (Emáx). El modelado PK/PD también provee información acerca del inicio, de la magnitud y de la duración del efecto terapéutico.

El modelado PK/PD requiere la medición simultánea de niveles tisulares del fármaco y los correspondientes efectos farmacológicos en múltiples puntos temporales. Para que el modelado

PK/PD sea válido, el efecto debe cumplir con ciertos parámetros de validación, entre ellos continuidad, sensibilidad, objetividad y repetitividad. Para mayor precisión en la estimación de la relación PK/PD, el número de mediciones de niveles tisulares de fármaco y del efecto correspondiente deberá ser lo más elevado posible. Sin embargo, el muestreo múltiple no siempre es posible en la práctica clínica, ya que requeriría la internación del paciente. Para superar esta limitación, en los últimos años se han introducido los modelos poblacionales PK y PK/PD, los cuales requieren únicamente el muestreo plasmático en 2 o 3 puntos temporales.

Es importante también determinar el retraso entre respuesta del fármaco y niveles tisulares. Para evaluar la existencia de una desconexión entre los niveles plasmáticos y el efecto del fármaco, es necesario graficar los niveles plasmáticos y el efecto farmacológico obtenido en diferentes puntos temporales, conectándolos por orden cronológico. (HÖCHT, 2008)

Los estudios diseñados encaminados al desarrollo de modelos PK/PD son difíciles de implementar. Retos específicos no son solo la disponibilidad de pocos pacientes, pero también las limitaciones éticas y prácticas en relación con la frecuencia y el volumen de muestras sanguíneas. Mientras tanto, tecnologías modernas para tomar muestras de sangre y métodos de análisis en laboratorio se han desarrollado, así como aplicación de análisis de datos avanzado.

En Holanda, se ha establecido una plataforma de investigación multidisciplinaria en el modelado PK/PD mediante la fundación de “Top Institute Pharma”. Los colaboradores son cuatro instituciones académicas y seis farmacéuticas multinacionales que han acordado compartir información de los modelos e información específica. El objetivo es el desarrollo del mecanismo basado en el modelo PK/PD y una base de datos de sistemas biológicos específicos para utilizarlo en el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos.

Actualmente el modelado se enfoca en farmacología traslacional, especialmente en relación con seguridad de fármacos y farmacología del desarrollo, especialmente en relación con pediatría.

*Sistema de análisis de enfermedades.*

Existen cinco proyectos en el modelado de la farmacología del desarrollo para generar

información específica y poder diseñar regímenes individualizados de dosificación en niños:

1. Glucoronidación, actividad de UGT
2. Oxidación, actividad de CYP3A
3. Función renal, filtración glomerular y secreción tubular
4. Flujo sanguíneo hepático
5. Inmunosupresión

Actualmente los modelos iniciales se han diseñado, y los modelos de validación externos se están llevando a cabo. Adicionalmente se han establecido iniciativas para compartir estos datos (KNIBBE, 2011).

### 3.4 Influencia de la vía de administración en la farmacocinética

La velocidad de absorción depende de la vía de administración. Cuanto más rápida sea la absorción, más corto es el tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ), más alta es la  $C_{max}$  y antes empiezan a decrecer nuevamente los valores plasmáticos. Para las mismas dosis y biodisponibilidad total, el área bajo la curva (AUC) es independiente de la vía de administración. (Fig. 11)

#### 3.4.1 Vía tópica

Ejemplos de los fármacos que se administran por esta vía son: ungüentos, cremas, lociones, polvos, spray, pomadas oftálmicas, gotas para la nariz, ojos u oídos, etc. El uso tópico implica el empleo de volúmenes tan pequeños y concentraciones tan bajas que permitan tener la seguridad de que el fármaco solo actuará en ese sitio. En ocasiones los fármacos son inyectados directamente en cavidades corporales para que ejerzan acción local en estos sitios. P. ej. La aplicación de corticosteroides a una articulación o bolsa serosa para tratamiento de artritis no debida a microorganismos. También es posible administrar antibióticos en el espacio pleural como tratamiento para una infección rodeada por tejido fibroso que no permita al fármaco entrar por circulación sanguínea.

La administración intratecal se emplea para la administración directa de fármacos al LCR, con lo cual se evitan las barreras hematoencefálica y hematocefalorraquídea. Las dosis aplicadas a estos casos bastan para generar concentraciones locales considerablemente elevadas pero no tanto para evitar niveles significativos del medicamento lejos del lugar de aplicación.

**Figura 11**

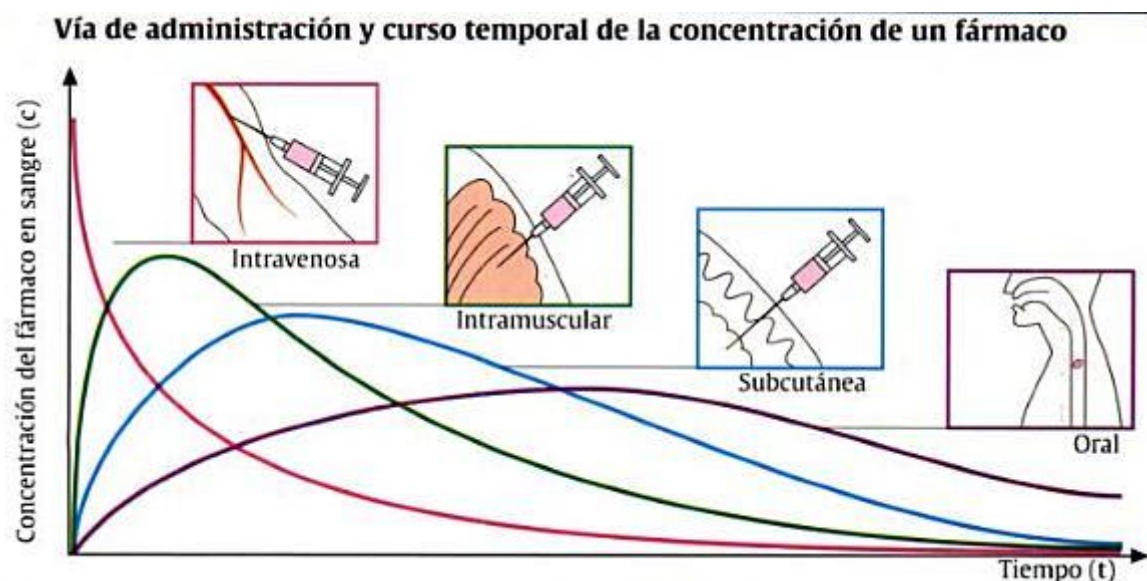


Figura 11 Vía de administración y curso temporal de la concentración de un fármaco. (MENDOZA, 2008)

Aun cuando se realice la aplicación tópica del fármaco, normalmente tendrá que cruzar membranas celulares para llegar a los sitios intracelulares específicos donde actuar, lo que sucede por ejemplo con enzimas y receptores nucleares. (KALANT, 2009).

### 3.4.2 Vía oral

La vía oral constituye el medio más común para administrar medicamentos, pues es la más cómoda y económica. Entre sus desventajas están la incapacidad que se absorban algunos fármacos por sus características físicas (como polaridad), vómito por irritación de la mucosa gastrointestinal, eventual destrucción por enzimas digestivas o pH del estómago muy ácido, irregularidades en la absorción o propulsión en presencia de alimentos u otros fármacos y la necesidad de contar con la colaboración del paciente.



La absorción por vía oral está regida por factores que suelen estar predeterminados como son el área de superficie de la absorción, el flujo de sangre en el sitio de ésta, el estado físico del medicamento y su concentración en dicho sitio. La absorción de casi todos los fármacos en vías gastrointestinales se hace por medios pasivos (por lo cual se facilita la absorción cuando el medicamento está en su forma no ionizada y más lipófila). Por lo tanto se podría esperar que la absorción de ácidos débiles fuera óptima en el medio ácido del estómago y que la de las bases que fuera más intensa en el medio del intestino delgado, sin embargo, el primero está cubierto de una membrana gruesa cubierta de moco, de área superficial pequeña y gran resistencia eléctrica, su función es principalmente digestiva; el segundo posee una superficie extraordinariamente grande, tiene poca resistencia eléctrica y su principal función es la absorción de nutrientes, por lo que cualquier factor que altere el vaciamiento gástrico acelerará o frenará la absorción.

Los fármacos que son destruidos por el jugo gástrico o que irritan el estómago se administran en presentaciones con un recubrimiento (capa entérica) que evita su disolución. Sin embargo algunos de estos preparados llegan a resistir la disolución incluso en el intestino delgado, de modo que al final se absorbe muy poco el fármaco (FLOREZ, 2010).

#### 3.4.3 Vía sublingual

La absorción en la mucosa bucal tiene importancia especial. Por ejemplo la nitroglicerina es eficaz porque no está ionizada y es liposoluble y para que tenga efecto terapéutico basta que se absorban unas cuantas moléculas. Puesto que las venas de la lengua drenan en la vena cava superior el fármaco tampoco se ve sometido al metabolismo de primer paso ni a los jugos digestivos gástricos e intestinales. (FLOREZ, 2010)

#### 3.4.4 Vía rectal

Por esta ruta se evita que las reacciones de biotransformación hepáticas alteren los fármacos degradables pues la sangre que drena la parte inferior del recto llega a la vena cava inferior por las venas pudendas internas en vez de hacerlo por la vena porta y el hígado (KALANT, 2009).

Cerca del 50% del fármaco administrado evitará el primer paso hepático, sin embargo, la

absorción por el recto suele ser irregular e incompleta y muchos fármacos irritan la mucosa de este órgano. (FLOREZ, 2010)

#### 3.4.5 Vía parenteral

En algunos casos el uso de esta vía resulta indispensable para que las sustancias se absorban de forma activa. La disponibilidad suele ser más rápida y más predecible después de la ingestión, por lo que puede escogerse con mayor precisión la dosis eficaz.

##### - Vía intravenosa

Esta vía permite esquivar los factores que intervienen en la absorción de las vías digestivas y obtener la concentración deseada del medicamento en la sangre con exactitud que es imposible lograr con las demás vías. En el caso de anestesia por medio de barbitúricos, la dosis del fármaco no se determina de antemano, sino que se ajusta a las reacciones del enfermo. Sin embargo pueden presentarse reacciones desfavorables por la gran rapidez con la que se alcanzan concentraciones altas del producto en el plasma y los tejidos y una vez inyectado el fármaco es imposible revertir su acción. Los fármacos en vehículo oleoso o los que precipitan componentes de la sangre o causan hemólisis de eritrocitos no deben administrarse por esta vía (FLOREZ, 2010).

La venoclisis permite controlar el nivel sanguíneo del fármaco con ajustes apropiados en la rapidez del flujo y la concentración por lo que sirve para mantener niveles sanguíneos de fármacos constantes por lapsos prolongados,

##### - Vía subcutánea

Esta vía debe reservarse solo para productos que no irriten los tejidos. La velocidad de absorción puede ser lo bastante baja y constante para lograr un efecto sostenido. La incorporación de un agente vasoconstrictor en la solución de un producto retarda la absorción. La absorción de medicamentos implantados en la piel en forma de pellet ocurre lentamente durante periodos de semanas o meses. Lo que permite la administración eficaz de hormonas.

- Vía intramuscular

Los fármacos en solución acuosa se absorben con gran rapidez después de inyección intramuscular, lo que depende de la velocidad del flujo de la sangre por el sitio de la inyección. Después de inyección en el glúteo, la velocidad es particularmente inferior en mujeres, lo que se ha atribuido a la distribución de la grasa subcutánea entre hombres y mujeres. Los sujetos muy obesos o demasiado enflaquecidos pueden mostrar patrones irregulares de absorción. Se produce una absorción constante y muy lenta por esta vía cuando el fármaco está en solución oleosa o suspendida en otros vehículos de depósito.

En los sitios de inyección intramuscular profunda se realiza con rapidez la absorción de soluciones acuosas, pero es posible lograr que sea lenta y regular cuando se administran medicamentos en suspensión o disueltos en aceite, que forman un depósito en el músculo (KALANT, 2009).

### 3.5 Factores fisiológicos que afectan la farmacocinética en el paciente pediátrico

A pesar de las diferencias marcadas en la respuesta entre niños y adultos, y entre niños de diferentes edades, los fármacos aún se utilizan en los niños de manera empírica. La mayoría de las dosis pediátricas son expresadas en mg/kg y son derivadas de las dosis adultas. Hasta la fecha, solo un número reducido de fármacos utilizados en niños tienen licencia para uso en este grupo de pacientes. Hasta un 80% de los fármacos utilizados en cuidado intensivo neonatal y 37% en hospitales son prescritos de manera “off-label” o sin licencia.

La diferencia en respuesta a fármacos entre niños y adultos y entre niños de diferentes edades puede ser causada por los cambios en la farmacocinética y/o farmacodinámica de los mismos. Cuando un niño crece, la función renal (tasa de filtración glomerular, expresión y funcionalidad de proteínas de transporte renales) y función hepática, entre otras, las cuales se involucran en la biotransformación de los fármacos, deben madurar ocasionando cambios en la relación de dosis respuesta. Un factor importante es que la maduración de estas funciones puede variar entre órganos. Por ejemplo, la actividad del citocromo P<sub>450</sub> involucrada en el metabolismo de Midazolam es baja en el nacimiento y su actividad es mayor que excede la de los adultos durante la infancia. En contraste con la uridin difosfato glucuronosil transferasa (UGT-2B7)

involucrada en la glucoronidación de la morfina, madura exponencialmente hasta la edad de 3 años. Debido a esto la dosificación basada en el paradigma mg/kg puede resultar en sobredosis o subdosis en grupos específicos de edad.

Como resultado, el ajuste de dosis, particularmente en grupos de muy temprana edad, se proponen en guías de pediatría. Para la vancomicina, por ejemplo, se administran dosis bajas en neonatos mayores de una semana (20mg/kg/día) comparado con neonatos de 1 a 4 semanas (30mg/kg/día) y con niños de entre 1 año a 18 años (40mg/kg/día).

En lugar de un sistema empírico de dosis basado en peso corporal, los regímenes pediátricos deberían basarse en un entendimiento de la relación farmacocinética-farmacodinámica del fármaco en el niño. Para definir la dosis segura y efectiva para los niños de diferentes edades, se necesita información detallada de la farmacocinética del fármaco (la relación de la concentración contra el tiempo), la farmacodinamia (el efecto contra el tiempo) y la relación entre ambos (la concentración del fármaco contra el efecto, PK/PD).

Actualmente se aprecia que la información de la farmacocinética y farmacodinámica de fármacos en niños es escasa. Esto ha resultado a la “Regulación Pediátrica” en la Unión Europea en 2007. Esta ley impone a las compañías farmacéuticas a llevar a cabo investigación en todos los rangos de edad para todos los fármacos que se comercializan en el mercado europeo. Esto involucra la presentación de un plan de investigación pediátrica (PIP) en las fases tempranas del desarrollo de un nuevo fármaco, en este PIP se debe dar una descripción completa de los estudios clínicos para optimizar el régimen de dosis en la población pediátrica y para demostrar la eficacia y seguridad en este grupo tan vulnerable de pacientes.

El desarrollo de nuevas formulaciones farmacéuticas para la población pediátrica es una parte integral de esta investigación. La recompensa para este esfuerzo es un certificado de producción para la compañía farmacéutica. La Unión Europea también asignó fondos para investigación en niños para medicamentos que se encuentran en el mercado dirigidas hacia pacientes adultos para que puedan ser utilizadas con seguridad en niños. Como resultado de estas nuevas regulaciones ha habido un gran incremento en estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos y análisis en niños. Los objetivos de estos estudios son recabar información estructural de la farmacocinética y farmacodinámica de nuevos fármacos, y de ya existentes, para derivar en modelos que pueden ser de valor predictivo.

Para la farmacocinética, la diferencia de edades puede causar diferencias en absorción, distribución, biotransformación y excreción. Por ejemplo, en los neonatos el pH intragástrico es alto (mayor a 4) lo cual puede incrementar la biodisponibilidad de compuestos ácidos. Adicionalmente el vaciado gástrico en neonatos es retardado lo cual influencia la absorción de fármacos. Otros ejemplos son los cambios en la capacidad enzimática de metabolismo, la actividad de los recién nacidos con los adultos es normalmente menor. También la maduración de la función renal puede alterar el aclaramiento de los fármacos. La composición del cuerpo de los niños cambia constantemente, resultando en cambios edad-dependientes en proporciones relativas de agua y grasa lo que repercute en la distribución de los fármacos. Fármacos hidrofílico como los aminoglucósidos tienen un mayor volumen de distribución en neonatos, lo cual puede ser explicado por una mayor fracción de agua extracelular (45% de la masa corporal) comparada con los adultos que es de 20%.

Las diferencias en farmacodinamia son resultado de cambios relacionados con la edad en receptores o expresión de tejidos. Por ejemplo, se requiere de una dosis mínima de isoflurano requerido para anestesia en neonatos pretérmino comparada con neonatos a término y niños mayores. Tradicionalmente, los estudios en farmacodinámica han recibido menor atención que los farmacocinéticos. Como resultado existe información limitada lo cual es aceptable ya que la variabilidad en farmacodinámica es mayor (KNIBBE, 2011).

La FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos, según sus siglas en inglés), considerando la existencia de cambios y diferencias en la anatomía, bioquímica y fisiología, en el comportamiento y maduración del SNC y numerosos sistemas orgánicos dependientes de la edad, ha dividido la población pediátrica en 5 grupos etarios. Estos grupos son:

- a) Periodo intrauterino, que comprende desde la concepción al nacimiento
- b) Neonato, comprende desde el nacimiento hasta un mes
- c) Infante, comprende desde un mes hasta dos años
- d) Niño, comprende desde dos años hasta el comienzo de la pubertad
- e) Adolescente, comprende desde el comienzo de la pubertad hasta la vida adulta

Una terapia farmacológica efectiva, segura y racional en neonatos infantes y niños requiere el conocimiento de las diferencias en el mecanismo de acción, absorción biotransformación y

excreción. Además las dosis terapéuticas en pediatría pueden ser ajustadas por edad (determinante mayor), estado de enfermedad, sexo y necesidades individuales.

### 3.5.1 Absorción

La absorción significa atravesar algún tipo de barrera, diferente según la vía de administración usada, pero que en último término se puede reducir al paso de barreras celulares. O dicho de otra forma, la interacción de la molécula con una membrana biológica, donde las características fisicoquímicas, tanto del fármaco como de la membrana, determinarán el resultado del proceso. En cuanto a las vías de administración, la vía oral es la preferible en pediatría, por ser cómoda, segura y fácil de aceptar por el paciente (si las características organolépticas son agradables). (VELÁZQUEZ, 2008)

#### a) Absorción gastrointestinal

El pH gástrico al momento de nacer es casi neutro (entre 6 y 8) lo cual se debe probablemente por ingestión de líquido amniótico. En unas horas baja rápidamente entre 1.5 y 3 hasta volver a la neutralidad en el plazo de 24 a 48 horas. Entre los 10 y 30 días va descendiendo en forma progresiva hasta entre 3.5 y 5 y alcanza los valores del adulto aproximadamente a los 3 meses. En el recién nacido pretérmino no se observa este descenso en el pH gástrico, debido a la inmadurez de los mecanismos secretores, llevando a una aclorhidia relativa que podría favorecer la biodisponibilidad de algunos antibióticos que son degradados a pH ácido, como penicilinas, cefalexina, eritromicina. Estas diferencias en la cantidad y ritmo de secreción de ácido gástrico pueden alterar la absorción gastrointestinal de fármacos. Cualquier fármaco administrado por la vía oral que pueda alterar el pH gástrico influirá en la absorción de otro administrado conjuntamente.

- Vaciamiento gástrico

Durante el periodo neonatal el tiempo de vaciamiento gástrico (TVG) influye en el grado y cantidad de absorción de un fármaco. Durante el periodo neonatal, el tiempo de vaciamiento y la actividad peristáltica del intestino es irregular e impredecible y depende del tipo de alimentación sólida o líquida. El TVG alcanza los niveles del adulto entre los 6 y 8 meses. La

motilidad intestinal varía mucho en el periodo perinatal y depende de la presencia o no de los alimentos. Los recién nacido a término tienen contracciones duodenales con una periodicidad semejante al adulto en ayunas, aunque es menor el número de contracciones. La actividad motora durante el ayuno o entre digestiones es también menor en los niños, por lo que estas modificaciones fisiológicas pueden influir en el grado de absorción de fármacos por el tubo digestivo. La distensión del estómago es el estímulo fundamental para que se produzca el vaciamiento gástrico. El vaciado gástrico de los líquidos es más rápido que el de los sólidos, por eso la forma ideal de administración oral es en solución.

Entre los 2 y 4 primeros días de vida se ha mostrado ausencia de peristaltismo gástrico, el estómago se vacía por una combinación de factores tales como el incremento del tono de la musculatura gástrica y la presión hidrostática. El TVG en los recién nacidos pretérmino y a término es bastante prolongado de entre 6 y 8 horas. A partir de los 6 meses se alcanzan los valores del adulto.

- Presencia de alimento

La alimentación del neonato por lo regular se basa en leche materna, o en formulaciones que incluyen calcio. Las tetraciclinas forman quelatos con el calcio de la leche disminuyendo su absorción en un 50%.

- Actividad de las enzimas pancreáticas

En el recién nacido se observa una inmadurez en la función biliar, con escasa secreción de ácidos biliares pudiendo afectar la absorción de fármacos liposolubles.

En el pretérmino existe una deficiencia de alfa amilasa intestinal, por ello fármacos como el palmitato de cloranfenicol que requiere de esta enzima para hidrolizarse a su forma activa, se absorbe de manera irregular e incompleta. El lactante de 4 a 6 meses también posee deficiencia de esta enzima.

Tabla 4. Variación de factores fisiológicos gástricos. (LORENZO, 2008)

	Recién nacido	Lactante	Niño
<b>Evacuación gástrica</b>	Retardada	Acelerada	Acelerada
<b>pH gástrico</b>	4	2 – 4	3
<b>Motilidad intestinal</b>	Reducida, irregular	Acelerada	Acelerada
<b>Superficie de absorción</b>	Reducida	Normal	Normal
<b>Función biliar</b>	Desarrollo incompleto	Desarrollada	Desarrollada
<b>Velocidad de absorción oral</b>	Disminuida	Aumentada	Aumentada
<b>Biodisponibilidad</b>	Disminuida	Aumentada, normal	Aumentada, normal

- Colonización bacteriana del tubo digestivo

Durante la vida fetal, el tracto gastrointestinal es estéril. Después del nacimiento se produce la colonización y se detectan bacterias entre las 4 y 8 horas de vida. La colonización bacteriana del tubo digestivo es otro proceso que influye en el metabolismo de las sales biliares y de los fármacos y en la motilidad gastrointestinal. Las primeras deposiciones están compuestas por estafilococos, enterococos, estreptococos y otros coliformes. En el aparato digestivo de un RN a término alimentado a pecho predominan las especies bacilares *Lactobacillus bifidus*. Si es a biberón es colonizado por bacterias anaerobias y e *Lactobacillus acidophilus*. Existen diferencias entre lactantes, niños y adultos en su capacidad metabolizadora de sustratos por la microbiota. En niños sanos la actividad metabólica total de flora bacteriana alcanza los valores de adulto para metabolizar ácidos biliares u esteroides neutros a los 4 años.

Los niños a los 2 años tienen en el intestino bacterias para biotransformar la digoxina, sin embargo no es hasta la adolescencia cuando se alcanzan los niveles metabólicos del adulto.

#### b) Absorción rectal

Los datos disponibles sobre la absorción rectal de fármacos en niños son escasos, sin embargo se ha podido comprobar que utilizando una formulación adecuada esta vía puede ser tan eficaz como la oral e incluso superior. Se ha indicado en terapéutica de urgencia en estado de mal epiléptico se puede administrar diazepam en niños desde 2 semanas de edad hasta 11 años, directamente con una jeringa por vía rectal ya que en estos casos es difícil acceder por vía



intravenosa, alcanzando concentraciones plasmáticas similares obtenidas por vía intravenosa.

c) Absorción intramuscular

Es importante la perfusión sanguínea del área inyectada para permitir el pase del fármaco a circulación sistémica. La inyección intramuscular de sustancias en solución hídrica en un área bien perfundida, alcanza rápidamente concentraciones séricas similares a las conseguidas con una administración intravenosa. Si la sustancia se mantiene en solución oleosa el fármaco pasará a circulación en forma más lenta.

La velocidad y cantidad de fármaco absorbido por esta vía puede ser variable durante los primeros 15 días de vida debido a:

1. Modificaciones adaptativas en el flujo sanguíneo local
2. Reducida masa muscular
3. Frecuentes alteraciones patológicas en esta etapa como insuficiencia circulatoria y dificultad respiratoria

En cuanto a los niños, la absorción va a depender de la masa muscular y las contracciones musculares y del flujo sanguíneo local que presenten.

d) Absorción percutánea

La absorción percutánea de un compuesto dentro de la piel depende directamente del grado de hidratación de la piel y del área de superficie absorbida e inversamente se relaciona con el grosor del estrato córneo. Los neonatos sobre todo pretérmino poseen escasamente desarrollado y queratinizado el estrato córneo y el área de superficie corporal, además poseen gran hidratación. Teóricamente si un recién nacido recibe la misma dosis percutánea de un compuesto, la biodisponibilidad sistémica por kilogramo de peso corporal es 2 o 3 veces mayor que en el neonato. Se ha utilizado la teofilina en gel para tratar apneas neonatales observándose concentraciones adecuadas hasta las 3 semanas de vida, luego la absorción disminuye. También se ha utilizado esta vía para tratar deficiencias nutricionales, como por ejemplo la deficiencia de ácidos grasos esenciales en la fibrosis quística.

e) Absorción subcutánea

Esta vía se utiliza en niños para la administración de morfina para controlar el dolor en enfermedades terminales.

f) Absorción por vía respiratoria

En recién nacidos y niños hospitalizados debido a infecciones severas del tracto respiratorio inferior (neumonías, bronquiolitis) por virus sincicial respiratorio se puede utilizar ribavirina en aerosol con mascarilla de oxígeno.

Tabla 5. Absorción de medicamentos en el recién nacido. (LORENZO, 2008)

Vía de administración	Características	Consecuencias
<b>Intramuscular, subcutánea</b>	Inestabilidad vasomotora	Contraindicada la inyección de fenitoina) necrosis muscular)
<b>Oral</b>	Disminución de la acidez gástrica (aclorhidria a 24 horas)	Biodisponibilidad aumentada: penicilina, ampicilina, nafcilina Biodisponibilidad no modificada: sulfamidas, diazepam, digoxina Biodisponibilidad disminuida: rifampicina, fenitoina, fenobarbital
	Disminución de la motilidad intestinal	Disminuye la absorción de fármacos liposolubles: vitaminas
	Inmadurez de enzimas intestinales	A y D, diazepam, clonacepam, fenobarbital, carbamacepina
	Afecciones concurrentes del recién nacido	Síndrome de malabsorción, estratorrea
<b>Cutánea</b>	Aumento de absorción	Reacciones adversas: corticoides, salicilatos

### 3.5.2. Distribución

La distribución de los fármacos puede definirse, entre otras formas, como la llegada y disposición de un fármaco en los diferentes tejidos del organismo. Es un proceso muy importante, toda vez que, según su naturaleza, cada tejido puede recibir cantidades diferentes del fármaco, el cual, además, pasará allí tiempos variables.

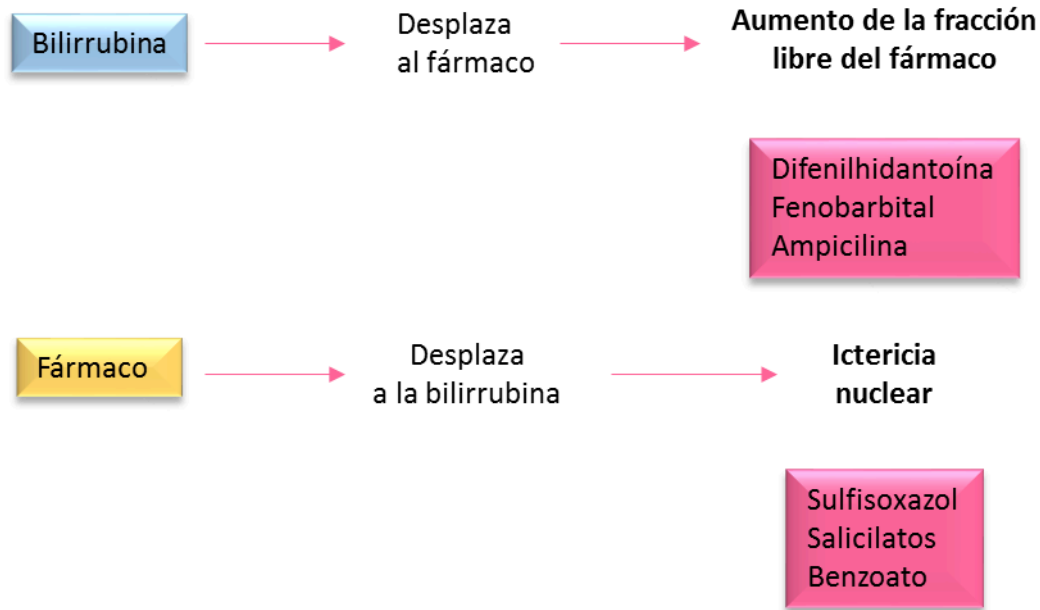
Recordemos que, una vez absorbido el fármaco, ingresa a circulación sistémica y en el plasma sanguíneo se une a proteínas y el resto circula en forma libre, que es la que llega al sitio de acción donde generará el efecto farmacológico.

Los fármacos que son ácidos débiles se unen a la albúmina, mientras que las bases se unen a la alfa-1-glicoproteína y en menor proporción a las lipoproteínas. El recién nacido posee una concentración total de proteínas disminuidas, con una menor concentración entre 2 y 3 veces de la alfa-1-glicoproteína y lipoproteínas, además existen diferencias cualitativas en la composición proteica, por la persistencia de la albumina fetal con una menor afinidad condicionando de esta manera una mayor porción de fármaco libre que tenderá a desplazarse a nivel tisular.

Las proteínas plasmáticas alcanzan los valores de adultos entre los 10 y 12 meses de edad. Algunas situaciones patológicas como desnutrición pueden alterar la unión a proteínas aumentando la fracción libre de los fármacos. La presencia de sustancias maternas transferidas a través de la placenta o propias del recién nacido como los ácidos grasos libres y la bilirrubina no conjugada, pueden actuar como competidores en lugares de unión a las proteínas.

En los primeros días de vida la presencia de grandes cantidades de bilirrubina libre puede competir con los fármacos de carácter ácido y gran afinidad por los transportadores proteicos como ocurre con ampicilina, penicilina, fenobarbital y fenitoína. También puede suceder lo contrario, que el fármaco desplace de su unión con la albúmina a la bilirrubina, aumentando la concentración de bilirrubina libre y el riesgo de ictericia. Esto puede suceder con fármacos de carácter ácido y gran afinidad por la albumina como los salicilatos, indometacina y las sulfas (ver Fig. 12).

**Figura 12**



*Figura 12. Competencia entre fármaco y bilirrubina. (LORENZO, 2008)*

La administración de dos o más fármacos puede ocasionar una interacción a nivel de transporte, compitiendo los fármacos con el sitio de unión proteica, pudiendo producir incremento de la fracción libre de uno de ellos y llegar a niveles tóxicos.

El volumen de distribución aparente ( $V_d$ ) de un fármaco no es un volumen fisiológico verdadero, sin embargo es un parámetro farmacocinético importante que permite saber la cantidad total del fármaco que hay en el organismo en relación con su concentración sanguínea. Conociendo el  $V_d$  de un fármaco se puede calcular la dosis óptima para obtener una concentración sanguínea deseada. El  $V_d$  en neonatos, lactantes y niños para numerosos fármacos es distinto al de los adultos (Ver tabla 6). Esto es debido a las variables de importancia que dependen de la edad del paciente, como la composición y dimensiones de los diferentes compartimentos acuosos del organismo, las características de unión a proteínas y factores hemodinámicos (gasto cardíaco, flujo sanguíneo regional y permeabilidad de las membranas, ver tabla 7).

La cantidad total y distribución del agua y los lípidos en el organismo dependen de la edad y son parámetros que se conocen muy bien. Las diferencias en el  $V_d$  de lactantes y niños se deben

a los cambios que se producen en las dimensiones de los diferentes compartimentos y en la distribución del agua. La cantidad de agua corporal total y agua extracelular es mayor en el RN. El porcentaje de agua corporal total es del 87% del peso corporal en RN pretérmino, 77 a término, a los 3 meses del 73%, 59% al año y en el adulto es de 55%. El contenido de agua extracelular es del 65% en el RN pretérmino, 45% a término, 33% a los 3 meses, 28% al año de vida y 20% en el adulto. A medida que disminuye el agua corporal aumenta el porcentaje de grasa corporal que en el RN es de 12 al 15% del peso.

Tabla 6. Volumen de distribución de fármacos utilizados frecuentemente en pediatría. (MALGOR, 2010).

Fármaco	Vd (L/kg)
Aspirina	0,15
Paracetamol	0,95
Amikacina	0,27
Amoxicilina	0,41
Ampicilina	0,28
Betametasona	1,4
Cafeína	0,61
Teofilina	0,46
Carbamazepina	1,4
Fenitoina	0,64
Fenobarbital	0,64
Ácido valpróico	0,13
Diazepam	1,1
Digoxina	7
Furosemida	0,11
Warfarina	0,11

Un Vd pequeño indica una retención del fármaco a nivel vascular, si el fármaco posee un gran Vd es porque él mismo se distribuye a nivel tisular.

Tabla 7. Porcentaje de unión a proteínas plasmáticas de fármacos de uso frecuente en pediatría. (MALGOR, 2010).

Fármaco	RN (%)	Niño (%)
<b>Antimicrobianos</b>		
Penicilina	65	85
Ampicilina	12-15	15-30
Cefalotina	72	90
Nafcilina	69	89
Cloranfenicol	46	66
Gentamicina	30	30
Amikacina	10	10
<b>Anticonvulsiantes</b>		
Fenobarbital	28-43	48
Fenitoína	71	89
Diazepam	84-98	96
Valproato	85	85
<b>Digitálicos</b>		
Digoxina	14-26	23-40
<b>Diuréticos</b>		
Furosemida	95	95
<b>AINEs</b>		
AAS	74	83
Paracetamol	37	48
Indometacina	95	95
<b>Antihipertensivos</b>		
Propranolol	57	85

### 3.5.3 Biotransformación

La transformación puede consistir en la degradación (oxidación, reducción o hidrólisis), donde el fármaco pierde parte de su estructura, o en la síntesis de nuevas sustancias con el fármaco como parte de la nueva molécula (conjugación). Quizá donde se produzcan mayores diferencias farmacocinéticas, en comparación con el adulto, sea en la biotransformación de los fármacos, debido a las diversas fases de maduración de las enzimas que intervienen en los procesos bioquímicos.

Figura 13

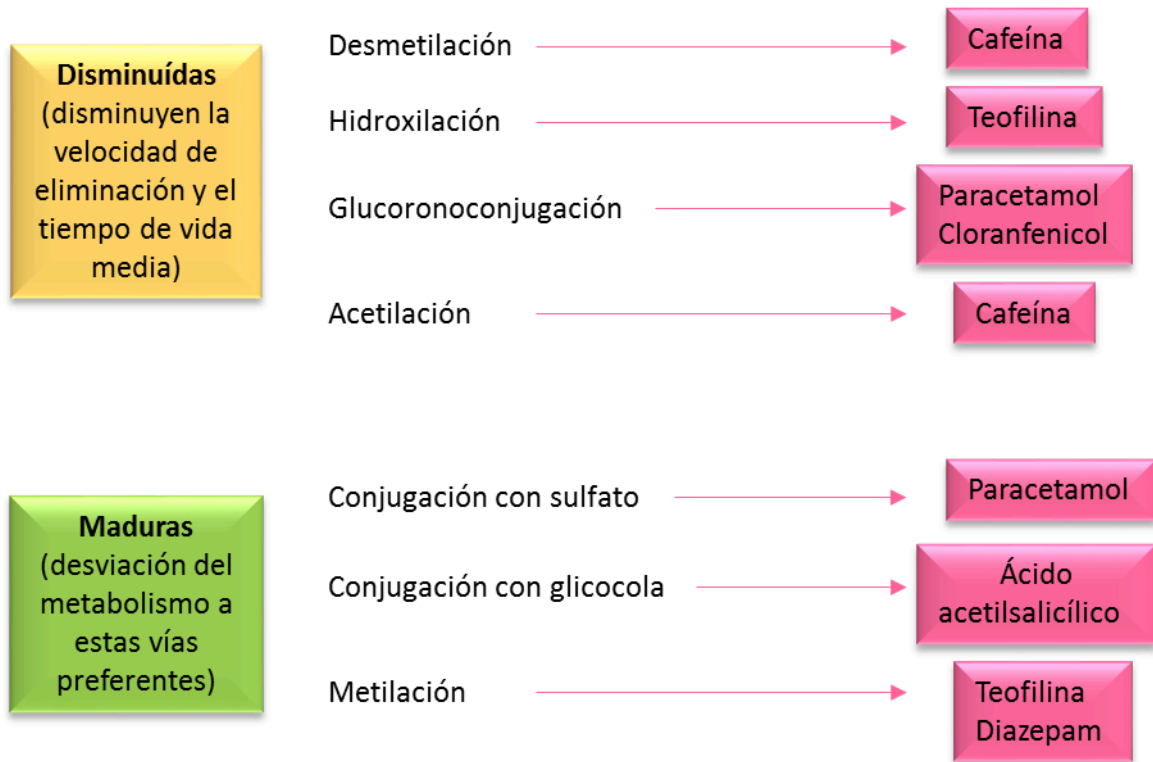


Figura 13. Reacciones de biotransformación (LORENZO, 2008).

Si bien es fácil imaginar la inmadurez de gran parte de las reacciones metabólicas (como la glucoronoconjugación), mas insospechado resulta prever la aparición de nuevas reacciones metabólicas únicas y específicas a ciertas edades de la vida, que determinan la aparición de metabolitos desconocidos, algunos inertes pero otros activos, beneficiosos o tóxicos, como el caso de la transformación de teofilina a cafeína por N-metilación. Hay que considerar la posibilidad de que se generen metabolitos tóxicos y este es uno de los puntos que marca la diferencia con respecto a los adultos.

Por otro lado, ciertas vías ya están maduras en fases muy tempranas del desarrollo, lo que determinará la desviación metabólica. Por ejemplo el paracetamol resulta menos tóxico en un escolar que en un adolescente, pues cuanto más joven es el paciente, mayor concentración de glutatión o mayor sulfatación presenta.

Además, aun cuando el metabolismo se encuentra ya plenamente maduro, en la adolescencia se verifica un aumento de la actividad de numerosas enzimas, lo que obliga a disminuir la dosis

de ciertos medicamentos para evitar su toxicidad (como en el caso de los antiepilépticos). Por otra parte hay que recordar que la farmacogenética no está expresada fenotípicamente, y de esta forma todos los niños hasta los 3 años de edad serán acetiladores lentos.

Tabla 8. Peculiaridades del metabolism en el recién nacido. (LORENZO, 2008).

- Maduración de enzimas a distintas edades
Ausencia de vías metabólicas detoxificadoras – no se detoxifican fármacos
Compensación por vías aberrantes – generación de metabolitos extraños (inactivos, activos, tóxicos)
- Incremento de la actividad enzimática en la adolescencia
- Hígado mejor protegido por glutatión y sulfatación
- Farmacogenética no expresada fenotípicamente

#### - Reacciones de fase I

Recordemos que en estas reacciones se llevan a cabo procesos de oxidación – reducción, hidrólisis y e hidroxilación. Los procesos de oxidación y reducción dependen del sistema enzimático del citocromo P450 y de la NADPH reductasa, presentes en la membrana del retículo endoplásmico del hepatocito. Estas enzimas en el feto y RN tienen disminuida su actividad. Los procesos de hidrólisis dependen de enzimas del hígado (desaminasas) o de la sangre (esterasas plasmáticas) las cuales también se encuentran disminuidas en el RN por lo que pueden aparecer apneas por la utilización de anestésicos locales en la madre durante el parto. La hidroxilación de fármacos como el fenobarbital, fenitoina, aspirina, indometacina también es menor. La N- desmetilación y desalquilación también están disminuidas en el RN (diazepam y teofilina). La actividad enzimática se va incrementando gradualmente hacia el primer año de vida en forma conjunta con las proteínas plasmáticas.

#### - Reacciones de fase II

La sulfatación es la única actividad enzimática totalmente madura al nacimiento. La conjugación con los aminoácidos está presente al nacer pero alcanza los valores normales hacia los 6 meses. La glucoronidación está muy disminuida en el RN alcanzando los valores adultos hasta los 30 meses de vida, por ello los fármacos que necesitan este proceso pueden acumularse en el organismo, el cloranfenicol puede producir el síndrome de bebé gris.



#### 3.5.4 Excreción

Los fármacos son eliminados del organismo inalterados (moléculas de la fracción libre) o modificados como metabolitos a través de distintas vías. El riñón es el principal órgano excretor, aunque existen otros, como el hígado, la piel, los pulmones o estructuras glandulares, como las glándulas salivales y lagrimales.

Los fármacos que filtran por el glomérulo sufren los procesos de reabsorción tubular pasiva, los mecanismos excretores renales no están desarrollados por completo al nacer. El riñón es anatómica y funcionalmente inmaduro al nacer. La nefrogénesis finaliza a las 34 semanas de gestación y durante la semana 34 a 36 ocurre la maduración de glomérulos, terminando en la infancia temprana. La velocidad de filtración glomerular aumenta rápidamente en los primeros 15 días de vida y alcanza la función de un adulto entre los 8 y los 12 meses de edad, el flujo sanguíneo renal recién alcanzan los valores del adulto a los 5 meses de vida. La tasa de filtración glomerular del RN es de 2 a 4 ml/min.

El desarrollo de la función tubular es más lento y en el RN presenta valores entre el 20 y el 30% de los del adulto. La inmadurez de la función renal afecta de manera importante al aclaramiento de los fármacos de eliminación renal y por consiguiente los fármacos se acumulan (JUÁREZ, 2010)

Los fármacos que se eliminan fundamentalmente por vía renal (furosemida, aminoglucósidos, vancomicina), presentan una vida media muy prolongada en el RN. En el caso de los aminoglucósidos, se ha observado que existe un aclaramiento menor en la primera semana de vida que va corrigiéndose a medida que se desarrolla la función renal, de ahí la importancia de la monitorización de concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos en RN de bajo peso o en niños con insuficiencia renal.

En consecuencia, el aclaramiento renal está francamente disminuido, lo que obliga a disminuir la dosis; y por otra parte, el tiempo de vida media está aumentada, lo que obliga a aumentar el intervalo posológico (LORENZO, 2008).

### 3.5 Diferencias entre la farmacocinética de pacientes adultos con pacientes pediátricos. Tabla comparativa.

A continuación se muestra una tabla donde se recopilan las características farmacocinéticas básicas de los pacientes adultos y pediátricos.

Tabla 9. Diferencias entre la farmacocinético de pacientes adultos contra pacientes pediátricos. (MALGOR, 2010).

	Paciente adulto	Paciente pediátrico
<b>Absorción</b>		
<b>pH gástrico</b>	1.5 – 3.5	Al nacimiento es de 6-8, en unas horas baja a 1.5-3; entre 24 y 48 horas vuelve a 6-8. Entre 10 y 30 días va disminuyendo entre 3.5-5. A los 3 meses alcanza valores del adulto.
<b>Tiempo de vaciamiento gástrico</b>	2 horas	Varía por la dieta, siendo más rápido si el alimento es líquido. En recién nacidos es de 6 a 8 horas. Se alcanza valor de adulto a los 6 meses.
<b>Tránsito intestinal</b>	4 a 12 horas	8 a 96 horas
<b>Enzimas pancreáticas</b>	Sistema enzimático maduro	Deficiencia de alfa amilasa intestinal, la pepsina se encuentra totalmente desarrollada entre 3 y 8 meses de edad. La renina, lipasa gástrica y todas las proteasas pancreáticas son eficaces en neonatos.
<b>Superficie de absorción</b>	Mayor	Menor
<b>Microbiota GI</b>	Tracto GI colonizado.	Se detectan bacterias a las 4-8 horas de vida. Se alcanza valores del adulto a los 4 años.
<b>Flujo sanguíneo local</b>	Normal	Mala perfusión tisular y ciertos fármacos básicos pueden producir necrosis tisular.
<b>Masa muscular y contracciones musculares</b>	Normal	En niños son frecuentes las contracturas musculares (cara anterior y lateral del muslo), las lesiones nerviosas (nervio ciático), formación de abscesos, quistes y cicatrices.
<b>Estructura de la capa córnea</b>	Normal	La piel es fina y el estrato corneo es delgado, lo que determina alta absorción sistémica y por consiguiente toxicidad.
<b>Distribución</b>		
<b>Flujo sanguíneo de órganos y tejidos</b>	Normal	Inestabilidad vasomotora
<b>Volumen y composición de</b>	Compartimentos normales	Aumento de compartimentos hídricos

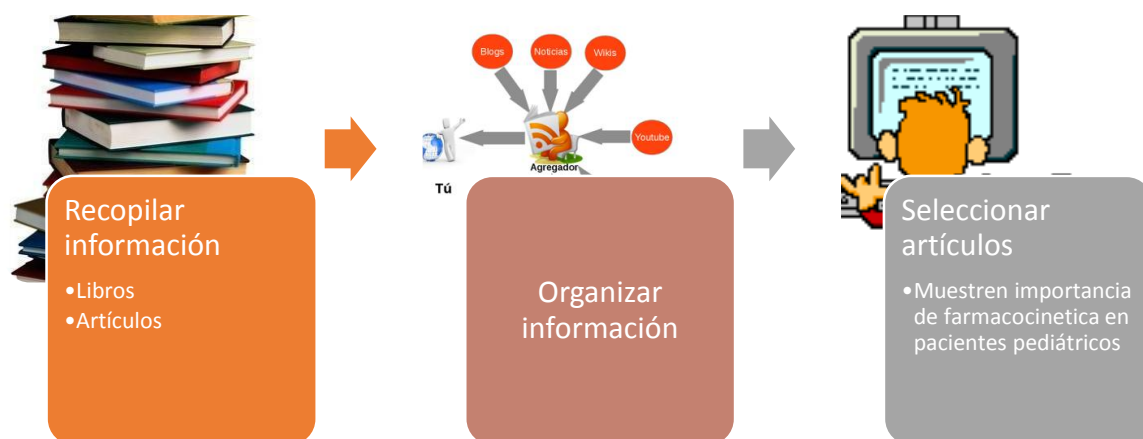
<b>compartimentos hídricos</b>		
<b>Unión a proteínas plasmáticas</b>	Fisiológicamente maduras y buena afinidad.	Disminución fisiológica de proteínas, disminución de afinidad por ellas. Se alcanzan niveles de adulto hasta los 10-12 meses de edad.
<b>Barrera hematoencefálica</b>	Madura	Inmadura, por lo que fármacos liposolubles (sedantes) la atraviesan fácilmente con el riesgo de toxicidad
<b>Biotransformación</b>		
<b>Concentración de enzimas metabolizadoras</b>	Sistemas enzimáticos maduros	Maduración de enzimas a distintas edades. Incremento de actividad enzimática en la adolescencia, hígado mejor protegido por glutatión y sulfatación
<b>Excreción</b>		
<b>Secreción y reabsorción tubular</b>	Mayor	Menor
<b>Filtración glomerular</b>	100 a 120 mL/min	La velocidad de filtración glomerular aumenta rápidamente en los primeros 15 días de vida y alcanza la función de un adulto entre los 8 y los 12 meses de edad. El flujo sanguíneo renal recién alcanzan los valores del adulto a los 5 meses de vida. La tasa de filtración glomerular del RN es de 2 a 4 ml/min. El desarrollo de la función tubular es más lento y en el RN presenta valores entre el 20 y el 30% de los del adulto.
<b>Tiempo de vida media</b>	Menor	Mayor

## 4. Materiales y métodos

Para la elaboración de este trabajo, se recopiló información a partir de fuentes bibliográficas y hemerográficas, tales como artículos y reviews, procedentes de bases de datos nacionales e internacionales.

Una vez recopilada la información, se organizó de tal manera que se pudiera describir el proceso farmacocinético y cómo se lleva a cabo en pacientes adultos y pediátricos. Habiéndose revisado, se compararon los puntos y las características más importantes y se resaltaron las diferencias existentes.

Posteriormente, se seleccionaron artículos donde se mostró la importancia de la farmacocinética y la aplicación de los conceptos revisados para la correcta administración de ciertos medicamentos en los pacientes pediátricos.



## 5. Manejo terapéutico pediátrico de medicamentos específicos

### 5.1 Acetaminofén

Existen pocos datos describiendo los parámetros farmacocinéticos del acetaminofén (paracetamol) en neonatos. La máxima concentración y el tiempo al cual la concentración es alcanzada son comúnmente usados para describir el perfil tiempo vs concentración después de la administración del fármaco. Sabiendo los parámetros farmacocinéticos de la población ( $V_d$ , aclaramiento y tiempo de vida media) permite que el perfil tiempo vs concentración se conozca y la dosis de un individuo pueda ser predicha.

En una encuesta realizada del Hospital Infantil de Auckland, en Nueva Zelanda, se reveló que el 50 % de quienes prescribían, no conocían las dosis seguras o no prescribían acetaminofén a pacientes en sus primeras dos semanas de vida. Aquí se pretende describir la farmacocinética después de los primeros meses de vida y proponer un régimen de dosis para llegar a la concentración meta de 10mg/L en la población.

El primer año de vida es un periodo de rápido crecimiento y desarrollo. Los procesos enzimáticos responsables del aclaramiento y la composición del cuerpo cambian para simular las proporciones adultas. El aclaramiento del acetaminofén incrementa desde el nacimiento (neonatos a término) alcanzando la maduración en un promedio de 3.25 meses. El aclaramiento del fármaco es consistente con la inmadurez de algunas rutas metabólicas responsables, la conjugación con sulfato es pronunciada mientras la glucoronidación es deficiente. El ratio usual del adulto es de 2:1 glucoronidación-sulfatación del acetaminofén, la cual es alcanzada alrededor de los 12 años.

El acetaminofén fue administrado por dos diferentes vías la oral y la rectal. A 5 neonatos se les administró por vía oral y a 28 neonatos por vía rectal.

La absorción por vía oral en los neonatos fue lenta lo cual puede ser causada por altos niveles de gastrina y glucagón maternos pero también puede deberse a otros factores tales como administración de otros fármacos simultáneos, la posición del cuerpo, alimentación enteral y la inmadurez del tubo gástrico. Además la absorción depende del vaciamiento gástrico el cual es lento y errático en neonatos no alcanzándose los valores adultos hasta entre los 6 y 8 meses.

La absorción de la administración rectal fue más rápida en los neonatos debido a la composición del supositorio de triglicéridos. La vía rectal tiene el potencial de reducir el primer paso hepático al drenar el fármaco en las venas hemorroidales inferior y media. Esta vía es difícil ya que puede haber pérdidas al momento de administrar el fármaco, por lo que se debe cuidar la dosis. La dosis meta sérica de 10mg/L es la concentración reportada para disminuir la temperatura de la fiebre en niños. Sin embargo hay que evitar sobredosis en neonatos ya que presentan inmadurez en el proceso de aclaramiento. Además los neonatos pueden ser capaces de formar metabolitos hepatotóxicos debido a un bajo nivel de actividad del citocromo P450 CYP2E1 que actualmente es imposible predecir qué individuos han adquirido susceptibilidad a daño celular por el acetaminofén, por lo que incluso la dosis meta de 10mg/L puede llegar a ser hepatotóxica después de 3 días. (ANDERSON, 2002).

Tabla 10. Regímenes de dosis que pretenden alcanzar una concentración de 10 mg/L. (ANDERSON, 2002).

Régimen de dosis	Dosis inicial (mg/kg)	Dosis de mantenimiento (mg/kg)	Intervalo de dosis (h)	Dosis diaria mg/kg/día
<b>Oral</b>				
<b>30 semanas</b>	25	12	12	24
<b>34 semanas</b>	25	15	8	45
<b>40 semanas</b>	25	15	6	60
<b>60 semanas</b>	25	15	4	90
<b>Rectal</b>				
<b>30 semanas</b>	35	15	12	30
<b>34 semanas</b>	35	20	8	60
<b>40 semanas</b>	35	20	6	80
<b>60 semanas</b>	35	20	4	120

## 5.2 Ácido Acetil Salicílico

El ácido acetil salicílico (AAS) es un fármaco ampliamente utilizado como analgésico, antiinflamatorio y antipirético. El fármaco es rápidamente hidrolizado a ácido salicílico (AS), que es biotransformado en el hígado a ácido salicílico (ASU) o en su forma conjugada en ácido gálico (AG). En este artículo se realizó un estudio con 34 niños de 2 a 15 años de edad con diagnóstico de fiebre reumática o artritis reumatoide juvenil quienes recibieron 25mg/kg de AAS por vía oral. Se les tomaron muestras de sangre y orina durante 24 horas. Simultáneamente se estudió un grupo de adultos sanos en condiciones similares. Se valoraron los metabolitos excretados. No se encontraron diferencias significativas en el AAS, AS, AG, sin embargo en el ASU se notó una diferencia estadísticamente significativa ya que se excretó 40% en niños y 61.5% en adultos. Las concentraciones del AS, responsable de los efectos terapéuticos se encontraron en rango terapéutico en ambos grupos, esto es importante ya que se establece que no es necesario alcanzar niveles superiores al rango terapéutico recomendado para que aparezcan efectos adversos y que por ello se opte reemplazar el AAS por otro fármaco incluso esteroideo, lo que implicaría riesgos especialmente en niños en quienes sus efectos son poco conocidos.

Existen pocos estudios en la población en general sobre las vías metabólicas para formar cada uno de los metabolitos y menos aún en niños en quienes es ampliamente usado. Solo se sabe

que el AS, primer derivado de la administración de AAS, es responsable de la acción terapéutica de la mayoría de los efectos que se pretenden alcanzar. Sin embargo los efectos colaterales que se presentan durante la terapia como irritación gástrica, o inductor de hemorragias, hace que la mayoría de los pacientes lo suspendan o sustituyan por otros fármacos antiinflamatorios, algunos de origen esteroideo. (JUÁREZ, 2001).

### **Ácido acetil salicílico y síndrome de Reye**

En la década de los 80 se comienzan a publicar una serie de artículos que relacionan al ácido acetil salicílico al síndrome de Reye. Esta afección ocurre en niños y adolescentes hasta 18 años, con más frecuencia en zonas rurales; es una encefalopatía metabólica descrita por primera vez en 1963 por *Reye*, patólogo australiano, acompañada de infiltración de grasas en las vísceras, en particular en el hígado. Es típico que el niño se esté recuperando de una virosis y que aparezcan vómitos y alteración en el estado de la conciencia; puede haber hepatomegalia y una importante elevación de las transaminasas sin ictericia. La enfermedad actualmente se describe según los estadios siguientes:

- *Estadio 0.* Un niño que sigue una recuperación aparentemente normal de un proceso viral, de repente presenta accesos de náuseas y vómitos, aunque al nivel mental aún no tiene problemas.
- *Estadio 1.* Horas o días más tarde el niño puede presentar hiperactividad, letargia o dificultad para mantenerse despierto.
- *Estadio 2.* En esta etapa puede aparecer delirio o estupor.
- *Estadio 3 al 5.* Aparecen convulsiones y/o estado de coma, que puede agravarse hasta llegar a la muerte. Esta puede presentarse súbitamente.

Los sobrevivientes generalmente se recuperan rápidamente pero el daño neurológico no desaparece en su totalidad.

### **Tratamiento de la fiebre en niños**

La fiebre por sí misma no es lesiva, excepto en el 3 % de los niños aproximadamente que son susceptibles de presentar convulsiones febriles; se ha planteado por otra parte, su función en la defensa del organismo a ciertas infecciones.

De esto se desprende que la fiebre en el niño sólo debe tratarse cuando afecte mucho el estado general y en niños con antecedentes de convulsiones febriles; el enfriamiento con agua a temperatura ambiente constituye una alternativa, así como el paracetamol que puede ser antipirético tan eficaz como la aspirina (DEBESA, 1998).

### 5.3 Ácido valpróico

La epilepsia es una enfermedad neurológica que actualmente ocupa el segundo lugar en prevalencia, después de la enfermedad cerebrovascular, y si no se controla adecuadamente, puede ser mortal. Para el manejo de la epilepsia, se han utilizado distintos fármacos. En México el medicamento anti convulsionante más utilizado es el ácido valpróico. Esto se atribuye a que es más efectivo que otros, aunque su uso en pediatría es reciente. Otros anticonvulsionantes que se utilizan son la carbamacepina, difenilhidantoína y fenobarbital.

El ácido valpróico, es absorbido rápidamente y alcanza su máxima concentración entre 2 y 4 horas. Su volumen de distribución es de 0.1 a 0.4 L/kg. Se une a proteínas plasmáticas en un 90% y su principal metabolito es un éster en conjugación con ácido glucorónico. Tiene una vida media de 9 horas y su eliminación es principalmente renal. (JUÁREZ, 2010)

### 5.4 Ciclosporina

La ciclosporina (CsA) tiene un papel fundamental en la terapia inmunosupresora de una gran variedad de trasplantes. También se emplea como inmunosupresor de primera o segunda línea en otros padecimientos de origen inmunológico, entre los que destacan: síndrome nefrótico, lupus eritematoso sistémico y dermatitis atópica.



Tabla 11. Enfermedades en las que se utiliza ciclosporina. (MEDEIROS, 2001).

Trasplantes
<ul style="list-style-type: none"> <li>Renal</li> <li>Hepático</li> <li>Corazón</li> <li>Corazón – pulmón</li> <li>Pulmón</li> <li>Medula ósea</li> <li>Cornea</li> </ul>
Anemia aplásica
Artritis reumatoide
Psoriasis
Dermatitis atópica
Colitis ulcerativa crónica
Miastenia gravis
Uveítis
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome nefrótico
Granulomatosis de Wegener

La ciclosporina ocasiona una supresión selectiva de la inmunidad celular al inhibir la activación y proliferación de los linfocitos T. La ciclosporina es liposoluble y atraviesa con facilidad la bicapa lipídica de la membrana celular por medio de un mecanismo de transporte facilitado por un receptor de membrana no identificado. La ciclosporina requiere unirse a su ligando citoplasmático, la proteína ciclofilina, para ejercer su efecto inmunosupresor. Se han identificado 4 tipos de ciclofilinas: A, B, C y D, siendo la A la más estudiada. El complejo ciclosporina-ciclofilina se une a la subunidad catalítica de la calcineurina, una fosfatasa dependiente de calcio y ejerce un efecto inhibitorio sobre esta proteína. La calcineurina forma parte de la vía de transducción de señal del receptor de células T (TCR) y participa en la desfosforilación del factor nuclear de células T activadas (NFATc) y su translocación al núcleo,

en donde regula la transcripción de citosinas como la interleucina 2. De esta manera previene la expresión de IL-2, IL-3, IL-4, interferón gama y factor de necrosis tumoral alfa, entre otras citosinas. La producción de estas sustancias por los LT es fundamental en el proceso de rechazo del injerto para la proliferación y generación de LT citotóxicos.

Los cambios farmacocinéticos en los diferentes grupos etarios pediátricos se relacionan con:

- a) Cambios en la composición corporal, ya que la proporción de agua corporal total con relación al peso es mayor en los niños pequeños, cambios en el hematocrito y en la cantidad y el tipo de lipoproteínas
- b) El desarrollo de los diferentes aparatos y sistemas, tales como el desarrollo del tracto digestivo con el incremento progresivo de la longitud intestinal y de la superficie de absorción, así como de las vías metabólicas para eliminar sustancias.

### *Absorción*

Por vía oral se absorbe principalmente en el duodeno y el yeyuno. La presencia de bilis es fundamental para la absorción de la ciclosporina. Una pequeña proporción se puede absorber en el íleo y en el intestino grueso. La longitud del intestino delgado es importante para la absorción por lo que los pacientes con intestino corto tienen biodisponibilidad reducida.

### *Distribución*

Se distribuye ampliamente en todos los tejidos del organismo. El volumen de distribución varía de 3.5 a 13 L/kg de peso corporal. El hígado, páncreas y tejido adiposo contienen las más altas concentraciones de CsA lo cual refleja su lipofilia. De 50 a 70% de CsA encontrada en sangre total está unida a la fracción celular de la cual los eritrocitos son la porción atrapadora más importante (80%) en forma saturable, mientras que a los linfocitos se une en 4-9%; 30-40% restante se encuentra en la fracción plasmática y 85-90% de esta fracción está unida a proteínas plasmáticas, principalmente lipoproteínas (ver Tabla 12).

Tabla 12. Unión a células y proteínas de la CsA. (MEDEIROS, 2001).

Fracción	Porcentaje
<b>Fracción celular</b>	50 – 70%
- <b>Eritrocitos</b>	80%
- <b>Linfocitos</b>	4 – 9%
<b>Fracción plasmática</b>	30 – 50%
- <b>HDL</b>	43 – 57%
- <b>LDL</b>	25%
- <b>VLDL</b>	2%

El volumen de distribución varía con la edad y probablemente se relaciona con la diferencia de concentración de lipoproteínas. La proporción de CsA unida a la fracción celular se incrementa a medida que la temperatura disminuye y el hematocrito aumenta, por lo que los niveles de sangre total son el método más adecuado para el monitoreo terapéutico.

### *Biotransformación*

La biotransformación comienza en el tubo digestivo y al ser un péptido se metaboliza por enzimas y microbiota gastrointestinal. El principal sitio de metabolismo de la CsA es el sistema enzimático del citocromo P450 dependiente de monooxigenasa en el hígado y las membranas intestinales principalmente CYP3A. Todos los fármacos que se metabolizan por este sistema interfieren con el metabolismo de la CsA y se han propuesto algunos agentes como los bloqueadores de canales de calcio, macrólidos y antifúngicos azólicos como ahorradores de CsA, sin embargo podrían incrementar la nefrotoxicidad del fármaco (Tabla 13). El jugo de toronja inhibe al CYP3A4 presente en la mucosa intestinal y de esta manera aumenta la absorción de CsA. Se han descrito diferencias en el contenido total de CYP 450 en diferentes etapas de la vida, en el primer año de edad la actividad es 30-60% menor que en la etapa adulta, posteriormente se incrementa alcanzando valores incluso superiores que en los adultos.

Tabla 13. Fármacos que interactúan con la ciclosporina. (MEDEIROS, 2001).

Aumentan niveles de CsA	Disminuyen niveles de CsA	Incrementan nefrotoxicidad
Metoclopramida	Fenitoina	Ketoconazol
Cisaprida	Fenobarbital	Itraconazol
Cimetidina	Carbamacepina	Miconazol
Famotidina	Primidona	Fluconazol
Omeprazol	Rifampicina	Ciprofloxacino
Eritromicina	Sulfadimina	Aminoglucósidos
Claritromicina	Nafcilina	Anfotericina B
Verapamil		Antiinflamatorios no esteroideos
Diltiazem		Trimetoprim / sulfametoxazol
Ketoconazol		Aciclovir
Itraconazol		Colchicina
Miconazol		alopurinol
Fluconazol		
Metilprednisolona		
Alopurinol		
Amiodarona		
Danazol		
Metiltestosterona		

### *Excreción*

La excreción biliar es la ruta primaria de eliminación. Solo de 1-6% se elimina vía renal. La presencia de insuficiencia renal no parece afectar la farmacocinética. La vida media después de la administración oral varía de 10 a 27 horas. Los pacientes pediátricos tienen mayor velocidad de depuración que los adultos y requieren mayores dosis para mantener niveles terapéuticos, siendo estas diferencias mayores en niños menores de 10 años.

### Padecimientos en los que se emplea CsA

#### *Trasplante de órganos*

Los protocolos de inmunosupresión que se emplean en pacientes pediátricos se adaptaron de los esquemas utilizados en adultos y en general se utilizan dos o tres inmunosupresores que se disminuyen gradualmente hasta dejar una dosis de mantenimiento con la que el paciente se

encuentra libre de efectos colaterales y rechazo. La farmacocinética de la CsA se puede alterar según el tipo de trasplante. Por ejemplo, los pacientes con trasplante de hígado pueden tener problemas para la absorción y biotransformación y los pacientes con trasplante de intestino problemas para la absorción.

- Trasplante renal

La CsA puede iniciarse antes del trasplante o inmediatamente después de haber recibido el injerto. En el Hospital Infantil se inicia cuando la creatinina sérica es igual o menor de 2 mg/dL a la dosis de 10 mg/kg/día vía oral dividida en dos o tres tomas según la edad del paciente y se ajusta en los días subsecuentes para obtener concentraciones en sangre total de 200 a 400 ng/mL. En niños menores de 8 años con una vida media de CsA más corta, se recomienda que el intervalo de dosificación sea cada 8 horas.

- Trasplante hepático

Debido a que los pacientes con trasplante hepático tienen variación en la absorción de CsA y generalmente no pueden iniciar la vía oral en forma temprana después de la cirugía, se inicia el tratamiento con CsA por vía intravenosa desde el primer día de trasplante y cuando la condición del paciente lo permite se cambia a la vía oral a una dosis tres veces mayor que la dosis intravenosa para alcanzar niveles terapéuticos. Se describe que si los pacientes con trasplante hepático tienen una concentración de colesterol menor a 120 mg/dL en la primer semana después del trasplante, presentan más efectos adversos a la CsA, lo que puede estar relacionado con un aumento en la cantidad de fármaco libre.

- Trasplante de córnea

La CsA se usa en gotas oftálmicas para prevenir el rechazo de trasplante de córnea pero puede utilizarse la vía oral para el tratamiento del rechazo agudo de córnea; se recomienda mantener concentración en sangre de 100-200 ng/mL, cantidad menor que para órganos sólidos.

## Síndrome nefrótico

Existen numerosas publicaciones del uso de CsA en niños con síndrome nefrótico corticorresistente, con resultados variables. En un estudio del Hospital Infantil de México en 14 pacientes corticorresistentes tratados con CsA-prednisona respondieron 10, 3 en forma parcial y 7 en forma completa. Se ha sugerido iniciar CsA a 6 mg/kg/día y ajustar la dosis para mantener concentraciones en valle similares a los de los pacientes con trasplante renal. En los pacientes que responden al tratamiento, la dosis de CsA se disminuye progresivamente hasta alcanzar el nivel mínimo con el cual el paciente continúa en remisión sin dar importancia a las concentraciones en valle. Cuando el paciente permanece en remisión por 6 meses se intenta discontinuar el tratamiento.

## Lupus Eritrematoso Sistémico

La insuficiencia renal es la principal causa de morbimortalidad. La CsA se ha empleado en pacientes que no son controlados adecuadamente con otros tipos de inmunosupresión, las dosis varían entre 1 y 5 mg/kg/día y se ha documentado que produce reducción de proteinuria y mejora de la función renal, sin embargo no hay estudios que incluyan únicamente pacientes pediátricos.

Los niños presentan mayor frecuencia de rechazo irreversible del injerto, particularmente los receptores menores de 5 años. Los niños tienen una mayor depuración de CsA y requieren mayor dosis para obtener concentraciones mínimas (valle) similares a los adultos. Se suele ajustar la dosis para mantener concentraciones en el valle en el límite terapéutico entre 200 y 400 ng/mL en determinación de sangre total. (MEDEIROS, 2001)

## 5.5 Gentamicina

La gentamicina es uno de los antibióticos más utilizado en el tratamiento de las infecciones bacterianas graves del recién nacido y diferentes pautas de dosificación de gentamicina han sido recomendadas en este grupo poblacional. En un estudio realizado en el Hospital General Universitario de Alicante, España, se evaluaron a 200 recién nacidos que recibieron tratamiento con gentamicina.

En el grupo A (n = 100) se administró según una pauta de múltiples dosis diarias (2,5-3,5 mg/kg/dosis cada 12-18 h), dependiendo de la edad posnatal y las concentraciones séricas de creatinina. En el grupo B (n = 100) se administró en pauta de única dosis diaria (4-5 mg/kg/dosis cada 24-48 h), según la edad posnatal y posconcepcional. Entre ambos grupos se compararon las concentraciones pico y mínimas (valle) séricas de gentamicina, los datos generales y la prevalencia de nefrotoxicidad y ototoxicidad.

Las concentraciones pico de gentamicina fueron significativamente superiores ( $8,2 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$  frente a  $5,9 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$ ;  $p \leq 0,001$ ) y las concentraciones mínimas (valle) fueron significativamente inferiores ( $0,9 \pm 0,06 \mu\text{g/ml}$  frente a  $1,7 \pm 0,08 \mu\text{g/ml}$ ;  $p \leq 0,001$ ) en el grupo B. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la eficacia clínica, o a la prevalencia de nefrotoxicidad u ototoxicidad. Por consiguiente se propone que la pauta de gentamicina en única dosis diaria es efectiva, segura y disminuye el riesgo de concentraciones séricas fuera de rango terapéutico en recién nacidos pretérmino y a término. (GONZALEZ, 2008)

## 5.6 Omeprazol

La restricción en el uso de cisaprida para los trastornos de motilidad intestinal en pediatría, sumado a la baja eficacia terapéutica de otros procinéticos, ha llevado a un amplio uso de medicamentos anti secretores como los antagonistas de los receptores de histamina tipo 2 (H<sub>2</sub>-RA) e inhibidores de la bomba de protones (IPP por sus siglas en inglés).

Los IPP, son actualmente la terapia de elección en la enfermedad gastrointestinal relacionada con la secreción ácida en adultos y están siendo recomendados con creciente frecuencia en la población infantil.

El omeprazol es altamente utilizado para combatir el reflujo gastroesofágico, la enfermedad péptica gástrica y duodenal así como las complicaciones asociadas.

Los inhibidores de bomba protónica son metabolizados en el citocromo P450 a nivel hepático, particularmente en la isoforma CYP2C19, expresado en el hombre con varios polimorfismos

que pueden determinar grandes diferencias en la farmacocinética. El genotipo de CYP2C19 es clasificado en tres grupos:

- Metabolizador rápido
- Metabolizador intermedio
- Metabolizador pobre

Se ha demostrado como cada molécula es rápidamente absorbida después de la administración oral con un pico de concentración plasmática que se manifiesta después de las 2 y 4 horas. En la etapa pediátrica, los inhibidores de la bomba de protones son absorbidos rápidamente justo después de la administración oral y también son metabolizados rápidamente, con una tasa mayor que los adultos. La eliminación resulta aparentemente más rápida a causa de la mayor capacidad metabólica que tienen los niños y las diferencias en la biodisponibilidad. El metabolismo hepático de los inhibidores de la bomba de protones que atraviesa la vía del citocromo P450 nos lleva a pensar que la maduración de las enzimas involucradas (CYP3A4, CYP2C19) comienza inmediatamente al nacer pero continúa durante los años. Por lo tanto los diferentes estados de maduración pueden ser responsables de una amplia variabilidad farmacocinética en el lactante respecto a los adultos y puede también explicar la mayor exposición sistémica observada en una edad menor a 12 meses. En conclusión, dosis más altas son necesarias en el lactante y en los niños menores de 3 años de edad con propósito de obtener una supresión ácida terapéutica.

#### Utilización en la edad pediátrica e indicaciones

En un estudio sobre la farmacocinética del omeprazol en niños se observó una tendencia hacia la mayor capacidad de metabolización mientras menor la edad, a partir del segundo año de vida, siendo esta capacidad máxima entre los 1-6 años, menor entre 7-12 años y mínima entre 13-16 años, igualándose a la de los adultos. Un completo y reciente reporte describe en detalle aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos de los PPI que son relevantes en niños.

#### Definiendo una dosis óptima

En un estudio multicéntrico buscó determinar la eficacia, seguridad y buena tolerancia del omeprazol en el tratamiento de la enfermedad por RGE en niños entre 1 y 16 años, confirmándose dosis curativas entre 0,7-3,5 mg/kg/d, considerando como curación la



normalización del pH esofágico (< 6% tipo con pH < 4). Las guías para el manejo de la enfermedad por RGE de la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del año 2001 recomiendan usar omeprazol en dosis de 1 mg/kg/día en una o dos tomas. En el caso de la administración intravenosa de PPI, se determinó la dosis apropiada de omeprazol y pantoprazol en 40 mg/1,73m<sup>2</sup> en infusión lenta. Es necesario recordar que las dosis requeridas son mayores en los niños que en adultos, especialmente en los más pequeños (1-6 años), debido a una mayor metabolización del fármaco. La tabla 14 resume las dosis actualmente recomendadas en niños y su comparación con adultos.

Tabla 14. Dosis recomendada de distintos PPI y comparación con adultos. (PEREDO, 2004).

Fármaco	Formulación	Dosis pediátrica	Dosis adulto
Omeprazol	Cápsulas de 10, 20, 40 mg	1 mg/kg/día dividido en una o dos tomas	20 mg/día
Lansoprazol	Cápsulas de 15, 30 mg; jarabe de 15, 30 mg/5mL	1.5 mg/kg/día dividido en una o dos tomas	15 – 30 mg/día
Esomeprazol	Cápsulas de 20, 40 mg	No existe información disponible	20 – 40 mg/día

En la edad pediátrica el uso de inhibidores de la bomba protónica está condicionado a los grupos de edad. En los niños menores a un año su uso no se permite aunque en los últimos años se ha comenzado a usar por la ineficacia del tratamiento con anti H<sub>2</sub>. Las dosis óptimas aprobadas para los pacientes pediátricos están en un rango de 0.7 a 3.5 mg/kg/día para el omeprazol y 0.2-1 mg/kg/día para el esomeprazol por 8-12 semanas. Durante los últimos años diversos estudios han demostrado cómo los inhibidores de bomba protónica administrados por largos periodos son seguros y bien tolerados en la edad pediátrica. Los efectos colaterales reportados frecuentemente son de tipo idiosincrático: diarrea, cefalea y náusea presentado en el 14% de los pacientes. (PEREDO, 2004).

## 5.7 Tacrolimus

El tacrolimus es un fármaco inmunosupresor inhibidor de calcineurina utilizado principalmente para prevenir el rechazo de órganos sólidos. También se emplea como inmunosupresor de segunda línea en otras enfermedades como síndrome nefrótico, lupus eritematoso sistémico, dermatitis atópica y psoriasis, entre otras.

El tacrolimus es un macrólido altamente lipofílico. Inhibe la activación de los linfocitos T al unirse a la proteína intracelular FKBP12. Se forma un complejo tacrolimus.FKBP12, calcio, calmodulina y calcineurina que subsecuentemente inhibe a actividad fosfatasa de la calcineurina y previene la fosforilación y translocación del factor nuclear de células T activadas, un componente nuclear que inicia la transcripción de linfoquinas tales como IL-2 e interferón gama.

### *Farmacocinética*

El tacrolimus se absorbe rápidamente debido a la baja solubilidad del medicamento y la motilidad gastrointestinal. Se distribuye en la mayoría de los tejidos, puede atravesar la placenta e incluso se presenta en la leche materna en niveles similares a los del plasma. La distribución depende parcialmente de la unión reversible a proteínas del plasma (albúmina, alfa-1-glicoproteína) y el hematocrito. La biotransformación se lleva a cabo vía CYP3A4 intestinal y hepático, siendo la hidroxilación y desmetilación las principales rutas metabólicas. Las rutas oxidativas catalizadas por el sistema enzimático del citocromo P450 están inmaduras durante los primeros meses de vida y necesitan de 6 a 12 meses para alcanzar una actividad metabólica importante. Esta maduración gradual de la actividad de numerosos sistemas enzimáticos durante los primeros meses de vida contribuye significativamente a la gran variabilidad interindividual en la velocidad de eliminación en pacientes pediátricos a diferentes edades.

Las diferencias en las dosis administradas en pacientes pediátricos y adultos para alcanzar concentraciones mínimas comparables en sangre, se explica por las diferencias en depuración y distribución ya que la depuración del tacrolimus en niños es más rápida y tienen un mayor volumen de distribución (ver Tabla 15).

Tabla 15. Diferencias farmacocinéticas de tacrolimus entre niños y adultos (promedio y límite aproximado).

	Niños	Adultos
<b>t<sub>max</sub> (h)</b>	2.1 (0.8 – 3.4)	1.5 (0.7 – 2.3)
<b>F (%)</b>	25 (3 – 77)	22 (14 – 38)
<b>Vd (L/kg)</b>	2.6 (0.5 – 4.7)	1.2 (1 – 2)
<b>Cl (L/h/kg)</b>	0.14 (0.07 – 0.21)	0.06 (0.03 – 0.09)
<b>T<sub>1/2</sub>(h)</b>	12.4 (8 – 16.8)	12.1 (3.5 – 40.5)

### *Interacciones medicamentosas*

El tacrolimus puede interactuar con otros fármacos inductores e inhibidores del CYP3A4 y así disminuir o aumentar su biodisponibilidad, algunos medicamentos pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad.

### *Monitoreo terapéutico*

Actualmente el monitoreo se lleva a cabo midiendo las concentraciones mínimas (valle). En pacientes con trasplante hepático, la depuración parece incrementarse con el tiempo: para un niño de 5 kg se incrementa de 0.163 en el día 0 a 0.223 L/h/kg en el día 60, lo cual significa que podría ser necesario en ciertos pacientes incrementar gradualmente la dosis después del trasplante. Los niveles mínimos (valle) objetivo de tacrolimus varían de acuerdo al tipo de trasplante, tiempo pos trasplante y si se emplean otros inmunosupresores (Tabla 16). En el caso de pacientes con trasplante de corazón se ha reportado que la incidencia de rechazo agudo es menor cuando los niveles mínimos (valle) de tacrolimus el primer mes post trasplante son mayores a 8ng/mL.

Tabla 16. Límites terapéuticos de tacrolimus en diferentes tipos de trasplante de órganos sólidos pediátricos. (REYES, 2006).

Tratamiento	Niveles objetivo (ng/mL)
<b>Trasplante renal tratamiento inicial</b>	
Primeras dos semanas	10 -25
1 – 3 meses	7 – 20
4 – 12 meses	5 – 15
> 12 meses	5 – 10
<b>Trasplante renal tratamiento de rescate</b>	
1 – 2 semanas	20 – 25
1 mes	15 – 20
2 meses	10 – 15
Crónicos	5 – 10
<b>Trasplante hepático</b>	
0 – 1 mes	12 – 15
1 – 3 meses	10 – 12
3 – 6 meses	8 – 10
> 6 meses	5 o menos
<b>Trasplante cardiaco</b>	
0 – 3 meses	12 – 15
3 – 6 meses	10 – 12
> 6 meses	5 – 10

### *Uso del tacrolimus*

#### Síndrome nefrótico corticorresistente.

Se ha empleado con éxito en niños y adultos con síndrome nefrótico resistente al tratamiento con esteroides. Se estudiaron 16 niños que recibieron tacrolimus a dosis de 0.1 mg/kg/día dividido en dos dosis, obteniendo 81% de remisión completa en los primeros dos meses post tratamiento.

## Lupus eritematoso

Se estudiaron 9 pacientes con nefropatía lúpica clase IV que recibieron tratamiento con tacrolimus y prednisolona por seis meses con remisión completa de la proteinuria en 67% y parcial en 13%, sin embargo aún queda por definir el tiempo de tratamiento y si los resultados son comparables a la terapia estándar que consiste en ciclofosfamida y esteroides, aunque es una buena alternativa para los pacientes que no pueden recibir esta terapia.

## Padecimientos dermatológicos

Se reportaron los resultados obtenidos en 8000 pacientes con dermatitis atópica tratados con tacrolimus al 0.3 y 0.1% dos veces al día, encontrando una disminución de 52% del área afectada al mes de tratamiento y de 91% a los 18 meses, ofreciendo una alternativa terapéutica en pacientes pediátricos.

También se ha empleado para el tratamiento de vitiligo en niños con respuesta que varía de 63 a 89% dependiendo del sitio afectado, concentración de tacrolimus empleada y el tiempo de tratamiento.

Existen reportes de su utilidad en el tratamiento de psoriasis cuando se combina el tacrolimus al 0.1% con el gel de ácido salicílico al 6%. Se evaluó la eficacia de tacrolimus 0.1% en psoriasis inversa, en donde 12 de 13 pacientes tuvieron una limpieza completa de sus lesiones dos semanas después de iniciar el tratamiento (REYES, 2006).

## 5.8 Tramadol

El tramadol es un medicamento muy utilizado en neonatos e infantes que alivia el dolor el cual ha ganado popularidad en los últimos años. El tramadol es una mezcla racémica de dos enantiómeros que tienen un perfil farmacocinético comparable y esta falta de diferenciación también se observa con su metabolito activo el orto-dimetiltramadol. Las concentraciones séricas de este metabolito dependen en gran parte de la actividad del citocromo P450, particularmente en la enzima CYP2D6 que alcanza su madurez al nacer. Sin embargo la variabilidad que existe se debe al polimorfismo genético del citocromo P450.

El aclaramiento del tramadol se alcanza a las 44 semanas PCA. Una concentración de 300 µg/L se alcanza después de un bolo de 1mg/kg y puede mantenerse con 0.09mg/kg/hr a 25 semanas PCA, 0.14mg/kg/hr a 30 semanas PCA, 0.17 mg/kg/hr a 35 semanas PCA, 0.18 mg/kg/hr a 40 semanas PCA, 0.19 mg/kg/hr a 50 semanas PCA a un año, 0.18 mg/kg/hr a 3 años y 0.12 mg/kg/hr en la edad adulta. (ALLEGAERT, 2005)

## 5.9 Propafenona

Las taquicardias supra ventriculares (TSV) son arritmias causadas por la formación anormal, rápida y paroxística del impulso eléctrico del corazón. La frecuencia de las TSV ocurre en uno de cada 250 niños; 40% de la población pediátrica que presenta este padecimiento tiene factores que predisponen esta enfermedad tales como las malformaciones congénitas, el síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), infecciones o fiebre.

Los hospitales que tienen los recursos para tratar arritmias cardíacas de este tipo cuentan con su propio protocolo de tratamiento, el cual generalmente se basa en la disponibilidad y costo de los medicamentos. La Propafenona es un anti arrítmico de clase IC, bloqueador de canales de sodio, antagonista de los receptores (3-adrenérgicos) y débil antagonista de calcio, disminuye la conducción auricular, ventricular del nódulo aurículo-ventricular del sistema His-Purkinje y las vías accesorias. Incrementa la refractariedad de la aurícula y los ventrículos, además de tener un efecto moderadamente bajo en su capacidad inotrópica. Dado estas características, es utilizado de manera segura en el tratamiento de la TSV, específicamente en la taquicardia de reentrada del nodo aurículo-ventricular y en el síndrome de WPW.

La biodisponibilidad de la propafenona es de 5 a 50%, su unión a proteínas es entre 85 a 95%, su volumen de distribución (Vd) es de  $3.6 \pm 2.1$  L/kg, la depuración es de 11 mL/min/kg, su tiempo de vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) varía entre 2 a 32 horas, sus concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre tres a cuatro horas y éstas oscilan entre 0.2 a 1.5 µg/mL. La dosis en niños varía entre 150-200 hasta 600 mg/m<sup>2</sup>/día o 7-10 mg/kg/día.

Se reclutaron tres pacientes pediátricos a quienes se les dosificó propafenona (1-8 mg/kg/día) a partir de tabletas de 150 mg, con previo consentimiento informado firmado por los padres; se tomaron dos muestras sanguíneas de 3 mL para evaluar las concentraciones plasmáticas del

medicamento, la primera fue previo a la toma de éste (pre-dosis), y la segunda tres horas post-dosis. Así mismo, se tomó un electrocardiograma (ECG) de control posterior a la toma de muestra de las tres horas post-dosis, para evaluar los cambios con respecto al basal, el cual se obtuvo antes del inicio del tratamiento.

Para determinar los niveles plasmáticos de propafenona, se utilizó un método por HPLC (por sus siglas en inglés que indican cromatografía de líquidos de alta precisión), con detección de fluorescencia, previamente validado en el Laboratorio de Farmacología del Instituto.

En la tabla 17 se muestran los niveles plasmáticos máximos y mínimos en el estado estable a partir de los cuales se calcularon los parámetros farmacocinéticos, obteniéndose concentración máxima ( $C_{max}$ ), concentración mínima ( $C_{min}$ ), constante de eliminación ( $k_e$ ) y tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ).

Tabla 17. Parámetros farmacocinéticos de los pacientes pediátricos tratados con propafenona en estado estable. (SANDOVAL, 2008).

Parámetros	Paciente		
	1	2	3
$C_{max}$ (ng/mL)	331.616	189.1	11.7
$C_{min}$ (ng/mL)	50.968	14.8	4.6
$K_e$ ( h <sup>-1</sup> )	0.42	0.56	0.2
$T_{1/2}$ (h)	1.65	1.23	3.4

La eficacia clínica de propafenona es evidente, ya que se observa que hay remisión de los síntomas de taquicardia como palpitaciones, mareo, síncope y sensación de opresión torácica. Aunque las concentraciones plasmáticas de propafenona no fueron homogéneas en todos los pacientes, dicha variabilidad coincide con lo reportado en la literatura; sin embargo, cabe mencionar que los episodios de taquicardia que presentaron al inicio del tratamiento han remitido y clínicamente la respuesta a la dosis administrada es favorable, específicamente en el caso del paciente que no reporta niveles terapéuticos. La adecuada respuesta clínica se ve reflejada por los cambios electrocardiográficos encontrados. (SANDOVAL, 2008)

## 5.10 Triazoles

Las infecciones fúngicas invasoras en niños inmunocomprometidos han aumentado en las últimas décadas debido al incremento de la población en riesgo. Los azoles, especialmente los de primera generación, han sido los antifúngicos más utilizados en esta población. Los triazoles son los medicamentos antifúngicos sistémicos más comúnmente utilizados en la población pediátrica para la mayoría de las infecciones fúngicas invasoras (IFI). Los niños, particularmente los neonatos y lactantes pequeños, representan una población única en cuanto a la manera como se comportan estos medicamentos en el organismo. Es por esto que en pediatría, la terapia anti fúngica no es extrapolable y es necesario conocer las diferencias en cuanto a la farmacocinética para poder brindar un mejor tratamiento.

La anfotericina B (AMB) se consideraba como uno de los antifúngicos de elección en las IFI. Sin embargo, sus efectos secundarios, así como la necesidad por encontrar nuevas moléculas que pudieran emplearse con mayor seguridad tanto por la vía oral como intravenosa hicieron que en 1980 se descubrieran los primeros imidazoles de uso sistémico: el miconazol y ketoconazol. Actualmente por sus efectos secundarios e interacciones medicamentosas, son reservados para su uso tópico. En la década de los 90 se creó la familia de los triazoles, siendo el fluconazol y el itraconazol la primera generación que son efectivos para candidiasis y otras infecciones sistémicas, sin embargo carecían de actividad contra la mayoría de agentes. Esto hizo que en los últimos años se desarrollara una nueva generación de triazoles con un mayor espectro de actividad: el voriconazol aprobado en 2002 y el posaconazol en 2006 (ver Tabla 18).

Los azoles actúan en la inhibición de la enzima dependiente de citocromo P450 lanosterol-14-alfa-desmetilasa. Esta enzima es necesaria para la conversión de lanosterol a ergosterol, componente vital de la membrana celular de los hongos. A su vez se acumulan precursores tóxicos (metil esteroides) por el bloqueo de esta vía metabólica. El resultado es la disrupción de la estructura normal y de la función de la membrana celular, la detención del crecimiento, la replicación y la morfogénesis.



Tabla 18. Espectro de actividad de los triazoles. (DIAZ, 2012)

Hongo	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol
<i>Candida</i>				
- <i>albicans</i>	S	S	S	S
- <i>glabrata</i>	Sdd-R	S – I	S – I	S – I
- <i>parapsilosis</i>	S	S	S	S
- <i>tropicalis</i>	S	S	S	S
- <i>krusei</i>	R	S - I	S - I	S - I
<i>Cryptococcus</i>				
- <i>neoformans</i>	S	S	S	S
<i>Aspergillus</i>				
- <i>fumigatus</i>	R	S	S	S
- <i>flavus</i>	R	S	S	S
- <i>niger</i>	R	S	S	S
- <i>terreus</i>	R	S	S	S
Mucorales	R	I – R	R	S – I
Hialohifomicetos	R	S – I – R	S – I – R	S – I – R
Feohifomicetos	R	S	S	S
Micosis endémicas	S	S	S	S
Dermatofitos	I – R	S	S	S

**I: intermedio; R: resistente; S: susceptible; Sdd: susceptible dependiente de dosis**  
**\*Histoplasmosis, paracoccidiomicosis, blastomicosis, coccidiomicosis**

Los triazoles tienen un espectro de actividad variable entre los diferentes géneros fúngicos. Actualmente se utilizan como tratamiento empírico y profiláctico. Se resumen sus principales características farmacocinéticas y las indicaciones en pediatría con sus respectivas dosis por edad (ver Tabla 19 y Tabla 20).

Tabla 19. Principales características farmacocinéticas de los azoles. (DIAZ, 2012).

Medicamento	Presentación	Vida media	Biodisponibilidad VO	Ingesta	Unión a proteínas	Vd (L/kg)	Penetración LCR	Metabolismo	Eliminación	Monitoreo niveles
<b>Fluconazol</b>	IV o VO	20 h	95%	EV/ELL	10%	2, 2.5-0.7	Alta	Hepático	Riñón	No
<b>Itraconazol</b>	IV o VO	25 h	50%	EV	99%	> 5	Baja	Hepático	Hígado	Si
<b>Voriconazol</b>	IV o VO	6 h	96%	EV	58%	2	Alta	Hepático	Riñón	Si
<b>Posaconazol</b>	VO	25 h	≤ 50%	ELL	99%	> 5	Alta	Hepático	Heces	Si

EV: estómago vacío; ELL: estómago lleno; IV: intravenoso; LCR: Líquido cefalorraquídeo; Vd: volumen de distribución; VO: vía oral

Tabla 20. Indicaciones para el uso de azoles en pediatría. Dosis recomendadas por edad. (DIAZ, 2012).

Medicamento	Indicaciones en pediatría	Dosis recomendada		
		Neonatos	1 mes a 2 años	2 a 18 años
<b>Fluconazol</b>	CI en paciente no neutropénico, CI en paciente estable, no uso previo de azoles Criptococosis Profilaxis antifúngica Dermatofitos Terapia alternativa en micosis endémicas Profilaxis en prematuros	12 mg/kg/día	12 mg/kg/día en una dosis diaria	12 mg/kg/día en una dosis diaria
<b>Itraconazol</b>	Primera línea en micosis endémica Terapia alternativa en aspergilosis invasora CI en paciente no neutropénico CI con falla al fluconazol Opción terapéutica en micosis emergentes y endémicas	No hay datos	5 -10 mg/kg/día en 2 dosis diarias	5 -10 mg/kg/día en 2 dosis diarias
<b>Voriconazol</b>	Primera línea en aspergilosis invasora CI en paciente no neutropénico CI con falla al fluconazol	No hay datos	No hay datos	2 – 14 años y < 50 kg = 9 mg/kg DI. 4 – 8 mg/kg cada 12 h mantenimiento

	Opción terapéutica en micosis emergentes y endémicas			
<b>Posaconazol</b>	Terapia de salvamento en infecciones resistentes con falla al tratamiento convencional. Profilaxis antifúngica.	No hay datos	No hay datos	Mayores de 13 años. 800 mg diarios repartidos cada 6 o 12 horas. Profilaxis 200 mg cada 8 horas

### *Fluconazol*

Está aprobado por la FDA para uso pediátrico desde el periodo neonatal. Tiene alta disponibilidad por vía oral. La absorción no se ve afectada por alimentos, pH gástrico o estado de enfermedad. Su unión a proteínas es baja (10%), y tiene una excelente difusión al líquido cefalorraquídeo (80% de la concentración encontrada en sangre). La difusión a otros tejidos, como las articulaciones, humor vítreo, sáliva, secreciones vaginales, es similar o incluso más alta que en el suero. Tiene metabolismo hepático en muy poca cantidad. Su eliminación es renal y se excreta sin mayores modificaciones, lo cual resulta en concentraciones 10 a 20 veces mayores que las encontradas en sangre. Su actividad es concentración independiente (su actividad fungistática no incrementa luego de alcanzar la concentración máxima) en general no se requiere monitoreo terapéutico de los niveles séricos debido a su excelente biodisponibilidad, aunque podría considerarse en pacientes con falla renal. Estas características así como su amplio espectro, hacen que el fluconazol sea uno de los medicamentos antifúngicos más utilizados en pediatría.

El ajuste de la dosis de fluconazol correspondiente a la del adulto según el peso corporal, es una estrategia inadecuada. Estudios en niños han demostrado como la eliminación del fluconazol es mucho más rápida en la población pediátrica. Esto hace que la vida media del medicamento sea más corta. En los niños es cercana a 20 horas, comparado con 30 horas de los adultos. El volumen de distribución también es más alto en niños, varía entre 1.18 a 2.25

L/kg, disminuyendo progresivamente hasta 0.7 L/kg después de los 15 años. Estas diferencias implican que para alcanzar una exposición comparable en niños la dosis diaria debe ser mayor, y por esto la recomendación actual es usar 12 mg/kg/día en niños mayores de 1 mes hasta los 2 años. Los neonatos, especialmente los prematuros, son la excepción dentro de la población pediátrica, ya que estos si presentan una depuración más lenta en los primeros días de vida. La vida media es casi de 90 horas al nacer, disminuye a 67 horas en la primera semana y a 55 horas en la segunda semana. El Vd también es mayor y más variable, por esto en neonatos prematuros se requieren dosis más altas pero en intervalos más largos, cada 72 horas las primeras dos semanas y cada 48 hasta completar el primer mes. Las principales indicaciones para el uso de fluconazol en pediatría son la sospecha de infección invasora por *Candida spp.* que sea susceptible en pacientes no neutropénicos, estables y que no hayan recibido azoles previamente. También en infecciones por *Cryptococcus spp.*, sin embargo no tiene acción contra *Aspergillus*.

### *Itraconazol*

Fue el primer triazol con actividad contra *Aspergillus spp.* la absorción oral es errática y no supera el 60% la disminución de ácido clorhídrico disminuye la absorción de las cápsulas, mientras que las bebidas acidas como los cítricos la mejoran. La solución oral se absorbe mejor con el estómago vacío. Tiene una alta unión a proteínas, es altamente lipofílico, por lo que la fracción libre se distribuye ampliamente a los tejidos. Tiene metabolismo y eliminación por vía hepática. La presentación oral no requiere ajuste de la dosis en insuficiencia renal, sin embargo con la presentación IV si es recomendable. En adultos se reporta una vida media entre 25 y 50 horas, lo que permite la administración de una dosis al día, sin embargo, en niños una dosis no alcanza niveles terapéuticos suficientes por lo que se requiere una administración más frecuente del medicamento, usualmente dos dosis al día. Los niños tienen una menor concentración de ácido clorhídrico por lo cual la absorción podría ser menor. Este medicamento no está aprobado por la FDA para uso en menores de 18 años por lo que se utiliza off label. La información en neonatos es muy limitada y se ha demostrado seguridad y efectividad de la presentación parenteral. Se ha documentado que la dosis mínima para alcanzar los niveles terapéuticos es de 8 mg/kg/día. Y que puede ser administrado en niños mayores de 6 meses, sin embargo se requieren más estudios.

El itraconazol está indicado para el manejo de infecciones leves a moderadas por *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, aspergilosis broncopulmonar alérgica. Es eficaz en tratamiento de la candidiasis orofaríngea en niños con infección de VIH y ha sido usado con pacientes trasplantados para prevención de IFI. También se utiliza con éxito en el tratamiento de dermatofitosis en piel y en uñas debido a su excelente concentración en estos tejidos. Sin embargo su uso podría limitarse en pediatría por efectos secundarios molestos en el ámbito gastrointestinal.

### *Voriconazol*

Es un derivado sintético del fluconazol, combina el espectro de actividad del itraconazol con la biodisponibilidad del fluconazol. Tiene presentación oral e intravenosa y está aprobado para uso pediátrico en pacientes mayores a 2 años. En adultos se ha descrito que tiene una alta biodisponibilidad por VO (96%) aunque puede ser menor en niños (66%). Debe consumirse con el estómago vacío para mejorar su absorción. Tiene una vida media de 6 horas lo cual garantiza la administración en más de una dosis al día. Se metaboliza ampliamente en el hígado. Su unión a proteínas es del 58%, tiene un buen volumen de distribución (2L/kg) y penetra bien en el líquido cefalorraquídeo. Los efectos secundarios más importantes son la hepatotoxicidad, sobre todo elevación de transaminasas por lo que debe restringirse el uso a pacientes con falla hepática, rash cutáneo e intolerancia gastrointestinal. La presentación IV contiene un vehículo de ciclodextrina, que se acumula en pacientes con falla renal, por lo que debe usarse con precaución. Un estudio determinó que los niños entre 2 y 12 años y adolescentes entre 12 y 14 años con peso menor a 50 kg requieren una dosis de carga de 9 mg/kg IV, la dosis de mantenimiento puede variar entre 4 y 8 mg/kg cada 12 horas IV. Para la presentación oral, la mejor exposición al medicamento se alcanzó con dosis de 9 mg/kg cada 12 horas. En pacientes entre 12 y 14 años con peso mayor a 50 kg y todos los pacientes mayores de 14 años, las dosis deberían calcularse como en el adulto, 6 mg/kg IV dosis de carga, 3-4 mg/kg cada 12 horas de mantenimiento IV o 200 mg cada 12 horas VO. El voriconazol no ha sido estudiado formalmente en neonatos. La escasa evidencia sustenta el monitoreo terapéutico de niveles de voriconazol. Se recomienda el uso de dosis más altas si existen dificultades en alcanzar niveles con las dosis usuales, por ejemplo en pacientes críticos, administración concomitante de medicamentos o cambio de ruta IV a VO. El voriconazol es el tratamiento de elección en aspergilosis invasora. También tiene utilidad en mayoría de las infecciones por levaduras

resistentes a fluconazol además de *Penicillium spp.* su mayor espectro contra especies de *Candida* y su buen perfil de seguridad lo hacen una alternativa muy razonable en el paciente pediátrico no neutropénico, incluso en neonatos en unidades de cuidado intensivo neonatales.

### *Posaconazol*

Es un derivado sintético del itraconazol. Su administración es VO en forma de suspensión. La presentación IV se encuentra en fase de investigación. Tiene una vida media de 25 horas y un amplio Vd. Las dietas ricas en grasa aumentan la absorción sistémica, por lo cual se administra con el estómago lleno. El pH ácido también mejora la absorción, por esto podría administrarse con bebidas ácidas. Su metabolismo es hepático, pero no es sustrato del sistema citocromo P450 y sus interacciones medicamentosas son menores en comparación con otros azoles. Se excreta por heces. Tiene una alta unión a proteínas. El metabolismo y excreción renal es insignificante, no requiere ajuste en pacientes con falla renal.

Los estudios en niños son muy escasos, se limitan a reportes de casos en los cuales el medicamento ha sido bien tolerado, sin embargo para los niños se desconoce la dosis apropiada. Estudios exploratorios han incluido pacientes desde los 8 años y han demostrado que no hay diferencia significativa del comportamiento del medicamento en niños con respecto a adultos, incluso cuando reciben dosis similares a las del adulto se han alcanzado niveles similares en plasma.

En Estados Unidos está aprobado para mayores de 13 años para profilaxis en pacientes con quimioterapia y receptores de trasplante hematopoyético con altas dosis de esteroides, además para profilaxis de aspergilosis y candidiasis en pacientes de alto riesgo por neutropenia prolongada. (DIAZ, 2012)

### 5.11 Vancomicina

La vancomicina es un antibiótico glucopéptido utilizado frecuentemente en las unidades de cuidados intensivos pediátricos para el tratamiento de infecciones sospechadas o documentadas por microorganismos gram positivos. Los esquemas convencionales en pediatría suelen consistir en 40mg/kg/día en dosis divididas.

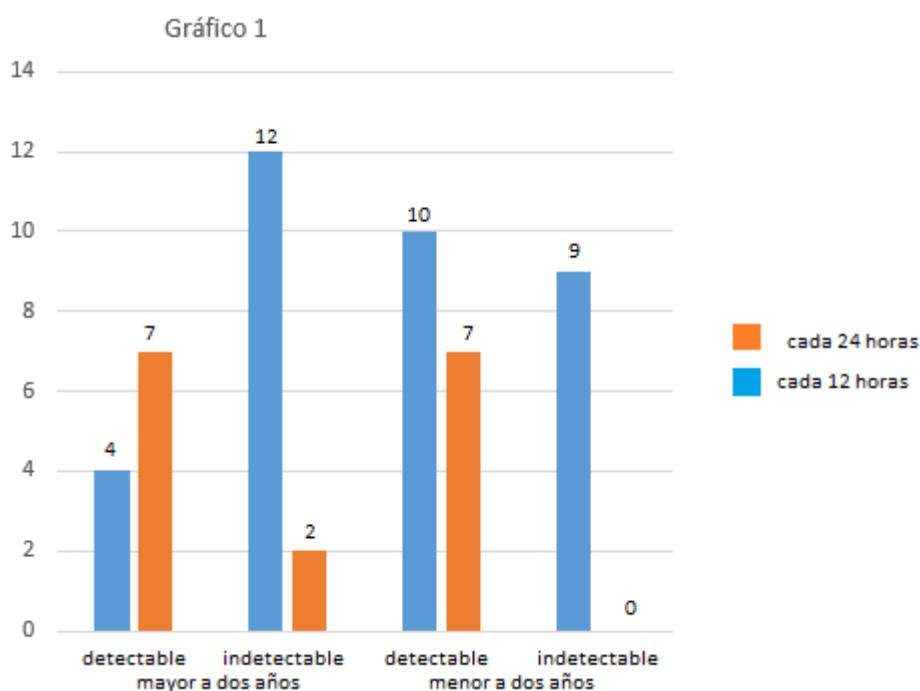
Datos recientes demuestran que se requieren dosis mayores para alcanzar concentraciones terapéuticas en este grupo de pacientes. La gran variabilidad individual en los parámetros farmacocinéticos de la población pediátrica torna necesario el monitoreo terapéutico de este fármaco. En el paciente crítico en particular, el proceso patológico en sí, sumado a la administración simultánea de múltiples fármacos y a las posibles interacciones, hacen factible la aparición de modificaciones en el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de este medicamento.

Sobre la base de la sensibilidad microbiológica comunicada en la bibliografía, la concentración mínima inhibitoria del 90% (CMI90) de los microorganismo sensibles a vancomicina es de aproximadamente 2mg/L. por lo tanto se espera que si se mantienen las concentraciones en el plasma de 5-20mg/L se obtenga una óptima concentración tisular del antibiótico.

El número de pacientes tratados en el hospital en la unidad de cuidados intensivos pediátricos en un periodo de tiempo de 10 meses fue de 131. El 70% de estos pacientes recibió el antibiótico por más de 2 días. Las edades de los pacientes eran entre 5 meses y 21 años y el peso entre 5 a 43 kg. La dosificación inicial fue de 40 mg/kg/día cada 12 horas o 60 mg/kg/día cada 6 horas si el paciente presentaba compromiso del sistema nervioso central. De los pacientes incluidos, 35 tuvieron un esquema inicial de 40 mg/kg/día cada 12 horas y 16 pacientes de 60 mg/kg/día cada 6 horas.

De los pacientes estudiados 25 fueron menores de 2 años (12 mujeres y 13 varones) y 26 mayores de 2 años (20 mujeres y 6 varones). Solo 5 pacientes fueron mayores de 12 años. Se registraron los valores de los valles de creatinina sérica y vancomicina, tomándose la muestra media hora antes de la administración de la siguiente dosis. Se documentó el sistema inicial de dosificación y las modificaciones realizadas en dicho esquema para alcanzar valores en el valle en el intervalo deseado entre 5 y 20 mg/L. La mediana de creatinina en todos los pacientes analizados fue de 0.36 mg/dL. Se obtuvieron con más frecuencia niveles indetectables en el grupo que recibió el antibiótico cada 12 horas (40 mg/kg/día), principalmente los pacientes de menor edad.

Gráfico 1. Dosis de vancomicina en función de la edad para pacientes mayores de 2 años y menores de esa edad. (ZYLBERSTAJN, 2008).



Al dividir la población en mayores y menores de 2 años, se observa que con el régimen inicial cada 12 horas para menores de 2 años se obtuvieron mayormente concentraciones indetectables del antibiótico. Al realizar pruebas estadísticas correspondientes, no se obtuvieron diferencias significativas lo que permite suponer que pueden implementarse iguales esquemas de dosificación para toda la población en estudio. Al evaluar los regímenes necesarios para alcanzar las concentraciones plasmáticas deseadas observamos que en general se requirió aumentar la frecuencia de administración para ambos grupos. Los gráficos de los grupos de pacientes divididos según la frecuencia de administración, que generó concentraciones plasmáticas, mostraría una tendencia de los pacientes de menor edad a adaptarse mejor a regímenes de dosificación más frecuentes; a su vez, los de mayor edad podrían adaptarse a un régimen de administración de dos veces por día.

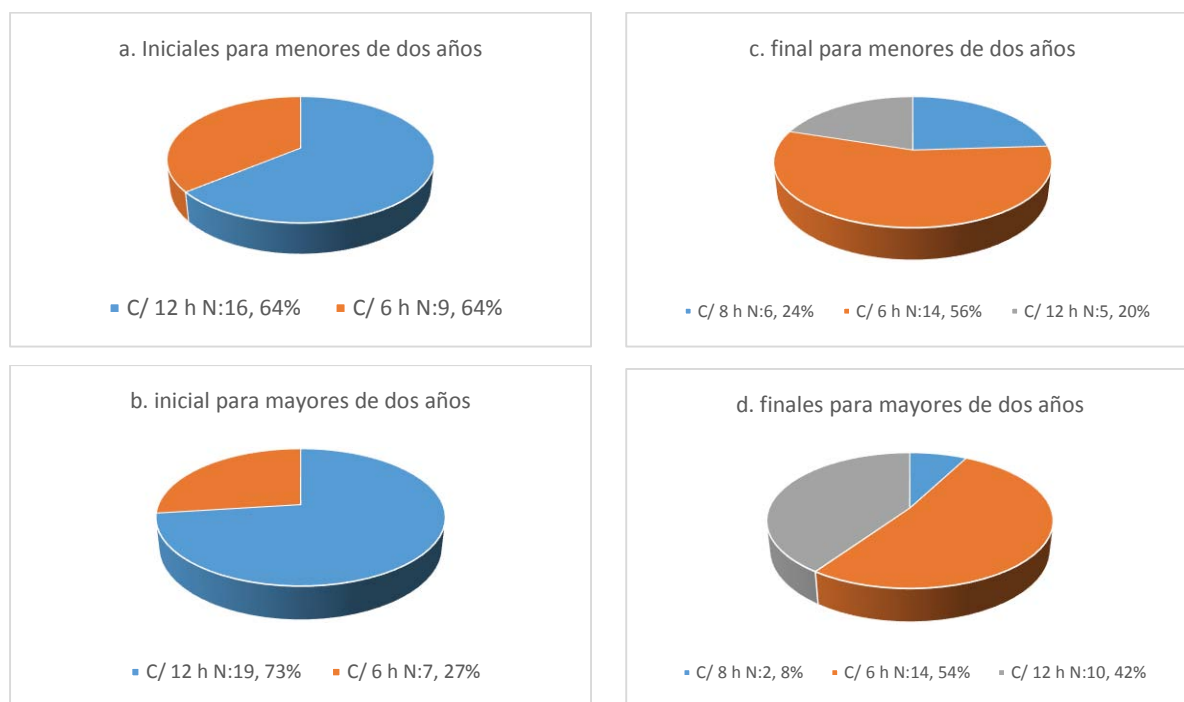
La CMI de vancomicina para microorganismos sensibles varía entre 0.25 y 4 mg/L. Este fármaco es un antibiótico tiempo dependiente, lo que significa que se deben mantener las concentraciones en 4-5 veces la CMI en todo el intervalo.



De los 35 pacientes que tuvieron el régimen cada 12 horas, 21 (60%) tuvieron Dosaje indetectable en valle. Se realizaron correcciones en el esquema de dosificación a 18 de ellos. Se alcanzaron concentraciones de vancomicina en valle en 10 pacientes a los que se aumentó la dosis y la frecuencia y en 7 pacientes a los que se aumentó la dosis y la frecuencia. Solo un paciente al que se le aumentó la dosis continuó con concentraciones indetectables en plasma.

De los 16 pacientes que tuvieron el régimen cada 6 horas, solo 2 (12.5%) tuvieron Dosaje indetectable. El número de correcciones en los regímenes de dosificación, necesarios para alcanzar valles terapéuticos tuvo una mediana de 2. La mayor parte de las modificaciones en el régimen de dosificación, consistieron en aumentar la frecuencia de administración sin modificar la dosis (Gráfico 2), la mediana del régimen de dosificación para el grupo de menor edad fue de 50 mg/kg/día cada 6 horas y para el de mayores de 2 años fue de 40 mg/kg/día, cada 6 horas.

Gráfico 2. Porcentaje de regimens de dosificación a) iniciales para menores de 2 años, b) iniciales para mayores de 2 años, c) final para mayores de 2 años, d) finales para mayores de 2 años. (ZYLBERSTAJN, 2008).



Para aquellos fármacos en los que es posible obtener concentraciones de plasma y a posteriori modificar la pauta de administración, es conveniente adaptar el régimen de dosificación en forma individualizada, con el fin de alcanzar las concentraciones terapéuticas establecidas. En este estudio, el antibiótico se prescribió inicialmente en forma empírica. Es importante mantener concentraciones terapéuticas en estos casos debido al riesgo de aparición de microorganismos resistentes por exposición a concentraciones sub terapéuticas del antibiótico.

Los pacientes de menor edad, en su mayoría tuvieron que cambiar a esquemas de dosificación más frecuentes o a dosis más altas y hubo que adaptar la pauta de administración según las concentraciones plasmáticas de vancomicina y no basarse en un esquema rígido de administración.

Los resultados de este estudio confirman la necesidad de monitorizar la concentración plasmática de este antibiótico en pacientes críticos para lograr alcanzar niveles terapéuticos, debido al amplio intervalo de regímenes de dosificación requeridos en los pacientes estudiados. (ZYLBERSTAJN, 2008).

## 6. Análisis

La farmacocinética estudia qué hace el organismo con los fármacos después de su administración. El conocimiento preciso de la farmacocinética tiene extraordinaria importancia y permite predecir la acción terapéutica o tóxica de los fármacos.

La concentración alcanzada en la biofase está, por lo tanto, condicionada por la liberación del fármaco desde su forma farmacéutica y varía a lo largo del tiempo como resultado de un equilibrio dinámico entre los siguientes cuatro procesos: absorción, distribución, biotransformación y eliminación. La farmacocinética estudia todos estos procesos que pueden resumirse en las siglas ADBE

El conocimiento de la farmacocinética es una herramienta para un buen manejo de los medicamentos, con el fin de optimizar los tratamientos farmacológicos y alcanzar la eficacia máxima, con la mínima presencia de efectos adversos.

La mayor parte de los fármacos se adaptan a un modelo bicompartamental, pero en algunos la distribución a los tejidos es tan pequeña que sólo se aprecia por vía intravenosa y no por vía oral, por lo que suelen tratarse cinéticamente, como si fueran monocompartamentales.

A diferencia de los modelos compartamentales, los modelos fisiológicos conjugan parámetros fisiológicos, bioquímicos y termodinámicos y proporcionan una visión más completa del sistema fármaco-organismo.

Por otra parte el modelo PK/PD requiere la medición simultánea de niveles tisulares del fármaco y los correspondientes efectos farmacológicos en múltiples puntos temporales. Para que el modelado PK/PD sea válido, el efecto debe cumplir con ciertos parámetros de validación, entre ellos continuidad, sensibilidad, objetividad y repetitividad. Para mayor precisión en la estimación de la relación PK/PD, el número de mediciones de niveles tisulares de fármaco y del efecto correspondiente deberá ser lo más elevado posible. Sin embargo, el muestreo múltiple no siempre es posible en la práctica clínica, ya que requeriría la internación del paciente. Para superar esta limitación, en los últimos años se han introducido los modelos poblacionales PK y PK/PD, los cuales requieren únicamente el muestreo plasmático en 2 o 3 puntos temporales.

Como una excelente iniciativa de los países desarrollados, en Holanda, se ha establecido una plataforma de investigación multidisciplinaria en el modelado PK/PD mediante la fundación de “Top Institute Pharma”. Los colaboradores son cuatro instituciones académicas y seis farmacéuticas multinacionales que han acordado compartir información de los modelos e información específica. El objetivo es el desarrollo del mecanismo basado en el modelo PK/PD y una base de datos de sistemas biológicos específicos para utilizarlo en el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos. Actualmente el modelado se enfoca en farmacología traslacional, especialmente en relación con seguridad de fármacos y farmacología del desarrollo, especialmente en relación con pediatría, y con suerte estos modelos sean adaptados para la población latina ya que la variabilidad genética de la población es distinta a la europea.

Actualmente los modelos iniciales se han diseñado, y se están llevando a cabo la validación externa de los modelos. Adicionalmente se han establecido iniciativas para compartir estos datos, esperando que sean de utilidad para la población pediátrica mundial.

A pesar de las diferencias marcadas en la respuesta entre niños y adultos, y entre niños de diferentes edades, los fármacos aún se utilizan en los niños de manera empírica. La mayoría de las dosis pediátricas son expresadas en mg/kg y son derivadas de las dosis adultas.

En lugar de un sistema empírico de dosis basado en peso corporal, los regímenes pediátricos deberían basarse en un entendimiento de la relación farmacocinética-farmacodinámica del fármaco en el niño. Para definir la dosis segura y efectiva para los niños de diferentes edades, se necesita información detallada de la farmacocinética del fármaco (la relación de la concentración contra el tiempo), la farmacodinamia (el efecto contra el tiempo) y la relación entre ambos (la concentración del fármaco contra el efecto, PK/PD).

Los pocos trabajos en población pediátrica mexicana permiten que exista un antecedente de los valores farmacocinéticos que deben ser tomados en cuenta para establecer un adecuado esquema de dosificación, ya que actualmente se construyen a partir de dosis para adultos, y en el peor de los casos a dosis respuesta (SANDOVAL, 2008), por lo que debería realizarse la investigación clínica también en la población mexicana para que los datos sean más exactos que si se utilizaran los datos que se están obteniendo en la Unión Europea.

La diferencia en respuesta a fármacos entre niños y adultos y entre niños de diferentes edades puede ser causada por los cambios en la farmacocinética y/o farmacodinámica de los mismos. Cuando un niño crece, la función renal (tasa de filtración glomerular, expresión y funcionalidad de proteínas de transporte renales) y función hepática, entre otras, las cuales se involucran en la biotransformación de los fármacos, deben madurar ocasionando cambios en la relación de dosis respuesta. Un factor importante es que la maduración de estas funciones puede variar entre órganos.

Para la farmacocinética, la diferencia de edades puede causar diferencias en absorción, distribución, biotransformación y excreción. Por ejemplo, en los neonatos el pH intragástrico es alto (mayor a 4) lo cual puede incrementar la biodisponibilidad de compuestos ácidos. Adicionalmente el vaciado gástrico en neonatos es retardado lo cual influye en la absorción de fármacos. Otros ejemplos son los cambios en la capacidad enzimática de metabolismo, la actividad de los recién nacidos con los adultos es normalmente menor. También la maduración de la función renal puede alterar el aclaramiento de los fármacos. La composición del cuerpo de los niños cambia constantemente, resultando en cambios edad-dependientes en proporciones

relativas de agua y grasa lo que repercute en la distribución de los fármacos. Fármacos hidrofílico como los aminoglucósidos tienen un mayor volumen de distribución en neonatos, lo cual puede ser explicado por una mayor fracción de agua extracelular (45% de la masa corporal) comparada con los adultos que es de 20%.

Ya que la información de la farmacocinética de fármacos en niños es escasa, ha resultado a la “Regulación Pediátrica” en la Unión Europea en 2007. Esta ley impone a las compañías farmacéuticas a llevar a cabo investigación en todos los rangos de edad para todos los fármacos que se comercializan en el mercado europeo.

En México, se están realizando estudios en distintos hospitales del país en los cuales se demuestra que la aplicación de los conceptos farmacocinéticos proporciona una mejor guía para el ajuste de dosis principalmente para los pacientes que reciben terapias prolongadas

Los datos recogidos en todos los estudios han demostrado que la extrapolación de información de estudios realizados en adultos es completamente inadecuada. Por lo que se necesita realizar estudios dedicados exclusivamente a la población pediátrica ya que para lograr el éxito terapéutico es fundamental obtener conocimientos sobre la adecuada administración del tratamiento, basándose en la manera como se distribuya en el organismo. Debe tenerse en cuenta que uno de los principales inconvenientes para lograr lo anterior son las dificultades concernientes a la investigación en menores de edad.

Debido al estrecho margen de seguridad de algunos fármacos, se recomienda el monitoreo terapéutico con la determinación de los niveles en valle en sangre total. Los niños tienen mayor variabilidad farmacocinética que los adultos y en general requieren mayor dosis en mg/kg para obtener valores sanguíneos similares a los del adulto por lo que se requieren más estudios farmacocinéticos en este grupo de edad (REYES, 2006).

Resulta importante aclarar que en la actualidad, la mayoría de los hospitales o Unidades de Cuidados Intensivos, no cuentan con un sistema de dosis unitarias que reduzca el riesgo de error en la preparación y estandarice la forma de administración de los fármacos (Zylbersztajn, 2008).

## 7. Conclusiones

- Se conocieron los factores que condicionan la farmacocinética en el paciente pediátrico y las diferencias que existen con el proceso farmacocinético en paciente adulto.
- Se mencionaron los fármacos que comúnmente son consumidos por el paciente pediátrico.
- Se conoció el manejo terapéutico de los fármacos antes mencionados para producir un efecto terapéutico adecuado de acuerdo a la edad del paciente.
- Se repasaron conceptos básicos de farmacocinética así como las etapas que comprenden el proceso farmacocinético.
- Se entendieron las causas por las cuales la farmacocinética pediátrica es distinta en este grupo de edad en comparación con los adultos
- Se conocieron los distintos modelos farmacocinéticos que se utilizan para describir el comportamiento de los fármacos dentro del organismo.
- Se debe enfatizar en la investigación clínica mexicana la importancia del proceso farmacocinético para que ésta se enfoque en este grupo poblacional y se obtengan datos relevantes para lograr el éxito terapéutico de tratamientos específicos.

## 8. Bibliografía

Allegaert K. et al. (2005) “Tramadol disposition in the very young: an attempt to assess in vivo cytochrome P-450 2D6 activity” *British Journal of Anesthetics*, 95 (2), 231-239. Recuperado en 21 de Agosto de 2014, de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951326>

Anderson, Brian, et al. (2002). Acetaminophen Developmental Pharmacokinetics in Premature Neonates and Infants: A Pooled Population Analysis. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 96 (6), 1336-1345. Recuperado en 12 junio 2014, de: [http://journals.lww.com/anesthesiology/Abstract/2002/06000/Acetaminophen\\_Developmental\\_Pharmacokinetics\\_in.12.aspx](http://journals.lww.com/anesthesiology/Abstract/2002/06000/Acetaminophen_Developmental_Pharmacokinetics_in.12.aspx)

Canut, Andrés, et al (2013). Análisis Farmacocinético-Farmacodinámico en Microbiología: herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Recuperado en 22 de Julio de 2014, de: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia46.pdf>

Cadorniga, Rafael (2000) “Un siglo de evolución y revolución en investigación y desarrollo de medicamentos”. *Anales de la Real Academia Española de Medicina*, Tomo CXVII, cuaderno 1. Disponible en: [http://books.google.com.mx/books?id=rT0v7mM9gpEC&pg=PA29&dq=modelos+fisiologicos&hl=es-419&sa=X&ei=1CqHU-K\\_M4icqAbVtIJ4&ved=0CFsQ6AEwBw#v=onepage&q=modelos%20fisiologicos&f=false](http://books.google.com.mx/books?id=rT0v7mM9gpEC&pg=PA29&dq=modelos+fisiologicos&hl=es-419&sa=X&ei=1CqHU-K_M4icqAbVtIJ4&ved=0CFsQ6AEwBw#v=onepage&q=modelos%20fisiologicos&f=false)

Debesa, Francisco. (1998). Ácido acetyl salicílico y síndrome de Reye. *Revista Cubana de Farmacia*, 32(2) ,140-142. Recuperado en 22 de Julio de 2014, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75151998000200010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75151998000200010&lng=es).

Díaz, Alejandro, et al. (2012). Uso actual de los antifúngicos triazoles en niños. *InfectioAsociación Colombiana de Infectología*, 16(3), 82-93. Recuperado en 22 de julio de 2014, de [http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id\\_revista=93&id\\_sec](http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_revista=93&id_sec)

[cion=1179&id\\_ejemplar=8889&id\\_articulo=90465](#)

Gabrielsson, Johan, et al. (2010). Optimising in vivo pharmacology studies-practical PKPD considerations. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 61, 146-156.

González, M. et al. (2008). Comparación de dos pautas de dosificación de gentamicina en el recién nacido. *Anales de Pediatría*, 68(6), 581-588. Recuperado en 22 de Julio de 2014 de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S169540330870208X>

Höcht, Christian (2008). Modelado farmacocinético-farmacodinámico de fármacos antihipertensivos: su aplicación en la práctica clínica. *Revista Argentina de Cardiología*, 76, 305-312.

Juárez, Hugo, et al. (2010). Efecto del tratamiento y enfermedades adicionales sobre la farmacocinética de ácido valpróico en niños con epilepsia. *Revista de Investigación Clínica*, 62(6), 516-523. Recuperado en 22 de Julio de 2014, de: [http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id\\_revista=2&id\\_seccion=6&id\\_ejemplar=6776&id\\_articulo=67409](http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_revista=2&id_seccion=6&id_ejemplar=6776&id_articulo=67409)

Juárez Olguín, Hugo, et al. (2001). Cinética de Formación y eliminación de salicilatos en plasma y orina de pacientes pediátricos. *Acta Pediátrica de México*, 22(3), 167-171. Recuperado en 17 de julio de 2014, de [http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id\\_revista=17&id\\_seccion=95&id\\_ejemplar=275&id\\_articulo=2357](http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_revista=17&id_seccion=95&id_ejemplar=275&id_articulo=2357)

Katzung, Bertram (2010). “Farmacología Básica y Clínica”. 11ª edición, Mc Graw Hill Interamericana, Madrid, España.

Knibbe, Catherinje, et al. (2011). Individualized dosing regimens in children based on population PKPD modelling: Are we ready for it? *International Journal of Pharmaceutics*, 415, 9-14.

Lorenzo, P., Velázquez, B. (2008). “Farmacología Básica y Clínica”. 18ª edición, Ed. Medica



Panamericana, Madrid, España.

Lüllmann, Heinz, et al. (2010). “Farmacología Texto y Atlas”. 6a edición, Ed. Médica Panamericana, Madrid, España.

Malgor, L. A., Valsecia, M. E. (2000). Farmacología Médica, volumen 4, 77-87. Disponible en: [http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas\\_farma/indice\\_v4.htm](http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/indice_v4.htm)

Medeiros, Mara, et. al (2001). Uso de ciclosporina en pacientes pediátricos. Boletín Médico Hospital Infantil de México. 58(1), 60-77. [http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id\\_revista=20&id\\_seccion=362&id\\_ejemplar=413&id\\_articulo=3635](http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_revista=20&id_seccion=362&id_ejemplar=413&id_articulo=3635)

Mendoza, N. (2008). “Farmacología Médica” Editorial Médica Panamericana. México, D.F.

Peiré García, M. (2010) Importancia de la farmacología clínica en Pediatría. Anales de Pediatría. 72 (02), 99-102. Recuperado en 23 de enero de 2014, de <http://zl.elsevier.es/es/revista/anales-pediatria-37/importancia-farmacologia-clinica-pediatria-13147036-editorial-2010>

Peredo, María, et al. (2004). “Inhibidores de la bomba de protones en Pediatría: Una batalla ganada contra la acidez” Revista Chilena de Pediatría, 75 (3), 217-224. Recuperado en 27 de Agosto de 2014, de [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062004000300002](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062004000300002)

Peiré García, M. (2010) Importancia de la farmacología clínica en Pediatría. Anales de Pediatría. 72 (02), 99-102. Recuperado en 23 de enero de 2014, de <http://zl.elsevier.es/es/revista/anales-pediatria-37/importancia-farmacologia-clinica-pediatria-13147036-editorial-2010>

Reyes-Pérez, Herlinda, &Medeiros-Domingo, Mara. (2006). Uso de tacrolimus en pediatría. Boletín médico del Hospital Infantil *de México*, 63(4), 276-285. Recuperado en 23 de enero de 2014, de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-)

[11462006000400010&lng=es&tlng=es](http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57938206)

Robles Piedras, Ana Luisa. (2007). Niveles plasmáticos de fenitoina y farmacocinética de Michaelis-Menten, en población pediátrica mexicana. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, abril-junio, 42-47. Recuperado en 23 de enero de 2014 de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57938206>

Saldaña, Mónica, et al. (2012). Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica. Instituto Roche. Madrid. Disponible en: [http://www.institutoroche.es/web/pdf/2012/libro\\_pediatria/pct\\_seccionI\\_capt1.pdf](http://www.institutoroche.es/web/pdf/2012/libro_pediatria/pct_seccionI_capt1.pdf)

Sánchez, A. (2005). Optimización de la terapia antibacteriana mediante análisis farmacocinético/farmacodinámico: predicción de la eficacia con técnicas de simulación de Montecarlo. *Revista Especial de Quimioterapia*, 18(3), 230-235.

Sandoval, Eunice, et al. (2008) “Evaluación del efecto antiarrítmico de propafenona en niños con taquicardia paroxística supraventricular” *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 65 (2), 121-125. Recuperado en 22 de Agosto de 2014, de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462008000200006&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462008000200006&lng=es&nrm=iso)

WHO, (2010). “Medicamentos esenciales para niños”. Disponible en; <http://www.who.int/childmedicines/es/>

Zylbersztajn, Brenda, et al. (2008). Monitoreo terapéutico de vancomicina en una terapia intensiva pediátrica. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 106(1), 26-31. Recuperado en 22 de julio de 2014, de [http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id\\_revista=165&id\\_seccion=2737&id\\_ejemplar=4930&id\\_articulo=48640](http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_revista=165&id_seccion=2737&id_ejemplar=4930&id_articulo=48640)

## Anexo A. Formulario Modelo OMS de Medicamentos de Uso Pediátrico

# **Lista Modelo OMS de Medicamentos Pediátricos Esenciales**

**1ª lista, octubre de 2007**

Versión del presente documento

Versión impresa del texto que figura en el sitio web de la OMS sobre Medicamentos

<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>

# Lista Modelo OMS de Medicamentos Pediátricos Esenciales

## Notas explicativas

---

### Los medicamentos que figuran en esta Lista Modelo son para uso en niños de hasta 12 años

La **lista básica** consta de los mínimos medicamentos necesarios para un sistema básico de atención de salud, e incluye los medicamentos más eficaces, seguros y costoeficaces para trastornos prioritarios. Los trastornos prioritarios se seleccionan en función de su importancia actual y futura desde el punto de vista de la salud pública, y de las posibilidades de aplicar un tratamiento seguro y costoeficaz.

La **lista complementaria** contiene los medicamentos esenciales para las enfermedades prioritarias que requieren medios especializados de diagnóstico o de vigilancia, asistencia médica por parte de un especialista o formación especializada. En caso de duda, también se pueden incluir en la lista complementaria medicamentos que tengan un costo sistemáticamente más elevado o una costoeficacia menos atractiva en diversos contextos.

El **símbolo del cuadrado** (□) se utiliza fundamentalmente para señalar un rendimiento clínico similar dentro de una clase farmacológica. El medicamento que figure en la lista debe ser el miembro de su clase cuya eficacia y seguridad estén mejor demostradas. En algunos casos podrá tratarse del primer medicamento que haya obtenido la autorización de comercialización; en otros, de compuestos aprobados posteriormente que sean más seguros o eficaces. Cuando no haya diferencias con respecto a la eficacia ni a la seguridad, el medicamento incluido en la lista debe ser el que generalmente esté disponible a menor precio según las fuentes internacionales de información sobre precios de medicamentos.

La equivalencia terapéutica sólo se indica cuando está basada en exámenes de la eficacia y la seguridad y cuando es congruente con las directrices clínicas de la OMS. En las listas nacionales no debe utilizarse ningún símbolo similar, sino que se incluirá un producto concreto seleccionado en función de la disponibilidad y el precio locales. En cada apartado, los medicamentos se enumeran por orden alfabético.

Se ha mantenido el formato y la numeración de la 15ª Lista Modelo OMS de Medicamentos Esenciales, pero, tal como se indica en el texto, algunos apartados se han suprimido porque contienen medicamentos que no son pertinentes en la población pediátrica.

En la Lista de Medicamentos Pediátricos Esenciales se utilizan otros dos símbolos:

**A** indica que el uso del medicamento está sujeto a restricciones en función de la edad que se especifican en la Tabla 1.

**R** indica que el Subcomité ha clasificado el medicamento como esencial, pero ha pedido que se analicen su eficacia y seguridad para confirmar esta decisión o ampliar su utilización a otros grupos de edad.

La presencia de un medicamento en la Lista de Medicamentos Esenciales no conlleva ninguna garantía de calidad farmacéutica de un determinado producto. Son las autoridades de reglamentación locales las que deben garantizar que cada marca sea de calidad farmacéutica apropiada (incluida la estabilidad) y que, cuando proceda, las diferentes marcas sean intercambiables.

Las formas farmacéuticas aparecen en la lista por orden alfabético, sin que ello refleje ninguna preferencia de una forma sobre otra. Para obtener información sobre las formas farmacéuticas apropiadas habrá que consultar las directrices terapéuticas.

La designación *líquido oral* abarca cualquier solución, suspensión u otra forma líquida. Los gránulos o polvos para reconstitución como líquido oral pueden sustituir a los líquidos orales, y generalmente tienen la ventaja de que son más estables y tienen menores costos de transporte. En caso de que haya más de un tipo de líquido oral (por ejemplo, solución, suspensión, gránulos o polvos para reconstitución) disponible en un mismo mercado podrán intercambiarse, pero en tal caso deberán ser bioequivalentes. Es preferible que los líquidos orales no contengan azúcar y que las soluciones para uso pediátrico no contengan alcohol.

La designación *comprimidos* abarca varias formas de comprimidos de liberación inmediata tales como los comprimidos ranurados, no recubiertos, con cubierta pelicular, triturables, masticables, dispersables, etc. Por otra parte, la cubierta entérica modifica la liberación del fármaco, y los productos con cubierta entérica son una forma farmacéutica de liberación modificada. Los comprimidos triturables, masticables y dispersables pueden facilitar la administración a pacientes pediátricos o geriátricos.

<b>1. ANESTÉSICOS</b>	
<b>1.1 Anestésicos generales y oxígeno</b>	
<input type="checkbox"/> halotano <b>R</b>	<b>Inhalación.</b> <b>R</b> Análisis de anestésicos inhalados alternativos.
ketamina	<b>Inyección:</b> 50 mg (como clorhidrato)/ml, en viales de 10 ml.
óxido nitroso	<b>Inhalación.</b>
oxígeno	<b>Inhalación</b> (gas medicinal).
tiopental	<b>Polvo para inyección:</b> 0,5 g, 1,0 g (sal sódica), en ampollas.
<b>1.2 Anestésicos locales</b>	
<input type="checkbox"/> bupivacaína	<b>Inyección:</b> 0,25%, 0,5% (clorhidrato), en viales. <b>Inyección para anestesia raquídea:</b> 0,5% (clorhidrato), en ampollas de 4 ml para mezclar con solución glucosada al 7,5%.
<input type="checkbox"/> lidocaína	<b>Inyección:</b> 1%, 2% (clorhidrato), en viales. <b>Inyección para anestesia raquídea:</b> 5% (clorhidrato), en ampollas de 2 ml para mezclar con solución glucosada al 7,5%. <b>Formas tópicas:</b> 2% a 4% (clorhidrato).
lidocaína + epinefrina (adrenalina)	<b>Cartucho dental:</b> 2% (clorhidrato) + epinefrina 1:80 000. <b>Inyección:</b> 1%, 2% (clorhidrato) + epinefrina 1:200 000, en viales.
<b>1.3 Medicación preoperatoria y sedación para procedimientos breves</b>	
atropina <b>R</b>	<b>Inyección:</b> 1 mg (sulfato), en ampollas de 1 ml. <b>R</b> ¿Relevancia en la práctica clínica actual?
<input type="checkbox"/> diazepam <b>R</b>	<b>Comprimidos:</b> 5 mg. <b>Inyección:</b> 5 mg/ml, en ampollas de 2 ml. <b>R</b> ¿Son preferibles alternativas como el midazolam?
morfina <b>R</b>	<b>Inyección:</b> 10 mg (sulfato o clorhidrato), en ampollas de 1 ml. <b>R</b> Es necesario un análisis en la próxima reunión.
<b>2. ANALGÉSICOS, ANTIPIRÉTICOS, ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS, ANTIGOTOSOS Y ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD</b>	
<b>2.1 Antiinflamatorios no opioides y no esteroideos</b>	
ibuprofeno <b>a</b> <b>R</b>	<b>Comprimidos:</b> 200 mg, 400 mg. <b>a</b> > 3 meses. <b>R</b> Análisis del uso pediátrico centrado en la seguridad y la eficacia analgésica comparativas, y el papel de la inyección en pacientes con conducto arterioso permeable.
paracetamol*	<b>Comprimidos:</b> 100 mg a 500 mg. <b>Líquido oral:</b> 125 mg/5 ml. <b>Supositorios:</b> 100 mg. * No recomendado como antiinflamatorio, pues no se ha demostrado que sea beneficioso como tal.

<b>Lista complementaria</b>	
ácido acetilsalicílico*	<b>Comprimidos:</b> 100 mg a 500 mg. <b>Supositorios:</b> 50 mg a 150 mg. * Para uso en la fiebre reumática, la artritis juvenil y la enfermedad de Kawasaki.
<b>2.2 Analgésicos opioideos</b>	
codeína	<b>Comprimidos:</b> 15 mg (fosfato).
morfina	<b>Comprimidos:</b> 10 mg (sulfato de morfina). <b>Comprimidos (liberación prolongada):</b> 10 mg, 30 mg, 60 mg (sulfato de morfina). <b>Inyección:</b> 10 mg (clorhidrato de morfina o sulfato de morfina), en ampollas de 1 ml. <b>Líquido oral:</b> 10 mg (clorhidrato de morfina o sulfato de morfina)/5 ml.
<b>2.3 Antigotosos</b>	
<b>2.4 Antirreumáticos modificadores de la enfermedad <b>R</b></b>	
<b>R</b> El Subcomité observó que son necesarios medicamentos para tratar la artritis juvenil, pero por el momento no aprobó ninguno, y pidió que se reexamine este apartado.	
<b>3. ANTIALÉRGICOS Y MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN LA ANAFILAXIA</b>	
<input type="checkbox"/> clorfenamina <b>a</b> <b>R</b>	<b>Comprimidos:</b> 4 mg (hidrogenomaleato). <b>Inyección:</b> 10 mg (hidrogenomaleato), en ampollas de 1 ml. <b>Líquido oral:</b> 2 mg/5 ml. <b>a</b> > 1 año. <b>R</b> Análisis comparativo de la eficacia y la seguridad con respecto a la difenhidramina como posible alternativa preferible.
dexametasona	<b>Inyección:</b> 4 mg de fosfato de dexametasona (como sal disódica), en ampollas de 1 ml.
epinefrina (adrenalina)	<b>Inyección:</b> 1 mg (como clorhidrato o hidrogenotartrato), en ampollas de 1 ml.
hidrocortisona	<b>Polvo para inyección:</b> 100 mg (como succinato de sodio), en viales.
<input type="checkbox"/> prednisolona	<b>Comprimidos:</b> 5 mg, 25 mg. <b>Líquido oral:</b> 5 mg/ml.
<b>4. ANTÍDOTOS Y OTRAS SUSTANCIAS UTILIZADAS EN LAS INTOXICACIONES</b>	
<b>4.1 Inespecíficos</b>	
carbón activado	<b>Polvo.</b>
<b>4.2 Específicos <b>R</b></b>	
<b>R</b> El Subcomité recomendó que se reexamine este apartado en su próxima reunión.	
acetilcisteína	<b>Inyección:</b> 200 mg/ml, en ampollas de 10 ml.
atropina	<b>Inyección:</b> 1 mg (sulfato), en ampollas de 1 ml.
calcioedetato de sodio <b>R</b>	<b>Inyección:</b> 200 mg/ml, en ampollas de 5 ml. <b>R</b> Eficacia y seguridad en comparación con la penicilamina.



deferoxamina	<b>Polvo para inyección:</b> 500 mg (mesilato), en viales.
dimercaprol	<b>Inyección oleosa:</b> 50 mg/ml, en ampollas de 2 ml.
gluconato de calcio	<b>Inyección:</b> 100 mg/ml, en ampollas de 10 ml.
naloxona	<b>Inyección:</b> 400 µg (clorhidrato), en ampollas de 1 ml.
penicilamina <b>R</b>	<b>Cápsulas o comprimidos:</b> 250 mg. <b>R</b> Eficacia y seguridad en comparación con el calcioedetato de sodio.
<b>5. ANTICONVULSIONANTES/ANTIEPILEPTICOS</b>	
ácido valproico (valproato sódico)	<b>Comprimidos (cubierta entérica):</b> 200 mg, 500 mg (sal sódica). <b>Comprimidos (triturables):</b> 100 mg. <b>Líquido oral:</b> 200 mg/5 ml.
carbamazepina	<b>Comprimidos (masticables):</b> 100 mg, 200 mg. <b>Comprimidos (ranurados):</b> 100 mg, 200 mg. <b>Líquido oral:</b> 100 mg/5 ml.
<input type="checkbox"/> diazepam <b>R</b>	<b>Inyección:</b> 5 mg/ml, en ampollas de 2 ml (intravenosas o rectales). <b>R</b> Análisis de otras benzodiazepinas como alternativa al diazepam (concretamente, análisis de su eficacia y seguridad en comparación con el lorazepam y el midazolam).
fenitoína	<b>Cápsulas:</b> 25 mg, 50 mg, 100 mg (sal sódica). <b>Comprimidos:</b> 25 mg, 50 mg, 100 mg (sal sódica). <b>Comprimidos (masticables):</b> 50 mg. <b>Inyección:</b> 50 mg/ml, en viales de 5 ml (sal sódica). <b>Líquido oral:</b> 25 mg a 30 mg/5 ml.* * Debe evitarse la coexistencia de las dosis farmacéuticas de 25 mg/5 ml y 30 mg/5 ml en un mismo mercado, pues puede generar confusión en la prescripción y dispensación.
fenobarbital	<b>Comprimidos:</b> 15 mg a 100 mg (fenobarbital). <b>Inyección:</b> 200 mg/ml (fenobarbital sódico). <b>Líquido oral:</b> 15 mg/5 ml (fenobarbital) o 5 ml (fenobarbital sódico).
<i>Lista complementaria</i>	
<i>etosuximida</i>	<b>Cápsulas:</b> 250 mg <b>Líquido oral:</b> 250 mg/5 ml
<b>6. ANTIINFECCIOSOS</b>	
<b>6.1 Antihelmínticos <b>R</b></b>	
<b>R</b> Análisis de los datos sobre la eficacia y la seguridad del uso de antihelmínticos/antifilariásicos/antiesquistosomiásicos y antitrepatódicos en niños de edades inferiores a las especificadas en las actuales autorizaciones de comercialización.	
<b>6.1.1 Antihelmínticos intestinales <b>R</b></b>	
albendazol	<b>Comprimidos (masticables):</b> 400 mg.
levamisol	<b>Comprimidos:</b> 50 mg, 150 mg (como clorhidrato).
<input type="checkbox"/> mebendazol	<b>Comprimidos (masticables):</b> 100 mg, 500 mg.

niclosamida*	<b>Comprimidos (masticables):</b> 500 mg. * Incluida en la lista para ser utilizada cuando fracase el tratamiento con prazicuantel.
pirantel	<b>Comprimidos (masticables):</b> 250 mg (como embonato). <b>Líquido oral:</b> 50 mg (como embonato)/ml.
prazicuantel	<b>Comprimidos:</b> 150 mg, 600 mg.
<b>6.1.2 Antifilariásicos <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">R</span></b>	
ivermectina	<b>Comprimidos (ranurados):</b> 3 mg, 6 mg.
<i>Lista complementaria</i>	
dietilcarbamazina	<b>Comprimidos:</b> 50 mg, 100 mg (dihidrogenocitrato).
<b>6.1.3 Antiesquistosomiásicos y otros medicamentos contra los trematodos <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">R</span></b>	
prazicuantel	<b>Comprimidos:</b> 600 mg.
triclabendazol	<b>Comprimidos:</b> 250 mg.
<i>Lista complementaria</i>	
oxamniquina*	<b>Cápsulas:</b> 250 mg. <b>Líquido oral:</b> 250 mg/5 ml. * Incluida en la lista para ser utilizada cuando fracase el tratamiento con prazicuantel.
<b>6.2 Antibacterianos</b>	
<b>6.2.1 <math>\beta</math>-lactámicos</b>	
amoxicilina	<b>Cápsulas o comprimidos:</b> 250 mg, 500 mg (anhidra). <b>Polvo para líquido oral:</b> 125 mg (anhidra)/5 ml, 250 mg (anhidra)/5 ml.
amoxicilina + ácido clavulánico	<b>Comprimidos:</b> 500 mg + 125 mg. <b>Líquido oral:</b> 125 mg de amoxicilina + 31,25 mg de ácido clavulánico/5 ml, y 250 mg de amoxicilina + 62,5 mg de ácido clavulánico/5 ml.
ampicilina	<b>Polvo para inyección:</b> 500 mg, 1 g (como sal sódica), en viales.
bencilpenicilina	<b>Polvo para inyección:</b> 600 mg (= 1 millón de UI), 3 g (= 5 millones de UI) (sal sódica o potásica), en viales.
bencilpenicilina benzatina	<b>Polvo para inyección:</b> 900 mg de bencilpenicilina (= 1,2 millones de UI), 1,44 g de bencilpenicilina (= 2,4 millones de UI), en viales de 5 ml.
bencilpenicilina-procaína <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">a</span> <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">R</span>	<b>Polvo para inyección:</b> 1 g (= 1 millón de UI), 3 g (= 3 millones de UI), en viales. <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">a</span> No en recién nacidos / > 1 mes. <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">R</span> Análisis de su uso en recién nacidos.
<input type="checkbox"/> cefazolina* <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">a</span>	<b>Polvo para inyección:</b> 1 g (como sal sódica), en viales. * Para profilaxis quirúrgica. <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">a</span> > 1 mes.

<input type="checkbox"/> ceftriaxona <b>R</b>	<b>Polvo para inyección:</b> 250 mg, 1 g (como sal sódica), en viales. <b>R</b> Análisis de su seguridad en recién nacidos.
<input type="checkbox"/> cloxacilina	<b>Cápsulas:</b> 500 mg, 1 g (como sal sódica). <b>Polvo para inyección:</b> 500 mg (como sal sódica), en viales. <b>Polvo para líquido oral:</b> 125 mg (como sal sódica)/5 ml.
fenoximetilpenicilina	<b>Comprimidos:</b> 250 mg (como sal potásica). <b>Polvo para líquido oral:</b> 250 mg (como sal potásica)/5 ml.
<b>Lista complementaria</b>	
ceftazidima <b>R</b>	<b>Polvo para inyección:</b> 250 mg (como pentahidrato), en viales. <b>R</b> Análisis de su uso (sobre todo en las infecciones por <i>Pseudomonas</i> ) - ¿hay alternativas preferibles en los niños?
imipenem* + cilastatina* <b>R</b>	<b>Polvo para inyección:</b> 250 mg (como monohidrato) + 250 mg (como sal sódica), 500 mg (como monohidrato) + 500 mg (como sal sódica), en viales. * Incluidos en la lista únicamente para el tratamiento de infecciones hospitalarias potencialmente mortales posible o definitivamente multirresistentes. <b>R</b> Análisis del uso del meropenem y de otros antibióticos de la misma clase como alternativa al imipenem, identificando específicamente los agentes útiles en todos los grupos etarios.
<b>6.2.2 Otros antibacterianos</b>	
azitromicina* <b>a</b>	<b>Cápsulas:</b> 250 mg o 500 mg. <b>Líquido oral:</b> 200 mg/5 ml. * Incluida en la lista únicamente para el tratamiento del tracoma. <b>a</b> > 6 meses.
ciprofloxacino* <b>R</b>	<b>Comprimidos:</b> 250 mg (como clorhidrato). * Únicamente para el tratamiento de las infecciones por <i>Shigella</i> . <b>R</b> Análisis del uso apropiado de las fluoroquinolonas en los niños.
cloranfenicol	<b>Cápsulas:</b> 250 mg. <b>Líquido oral:</b> 150 mg (como palmitato)/5 ml. <b>Polvo para inyección:</b> 1 g (succinato sódico), en viales. <b>Suspensión oleosa para inyección*:</b> 0,5 g (como succinato sódico)/ml, en ampollas de 2 ml. * Únicamente para el tratamiento de la sospecha de meningitis epidémica en niños de más de 2 años.
doxiciclina* <b>R</b>	<b>Cápsulas o comprimidos:</b> 100 mg (clorhidrato). * Para el tratamiento del cólera. <b>R</b> Análisis comparativo de la seguridad y la eficacia de las tetraciclinas (¿son apropiadas para esta indicación tetraciclinas distintas de la doxiciclina, justificándose entonces el uso del símbolo del cuadrado?)

eritromicina <b>R</b>	<p><b>Cápsulas o comprimidos:</b> 250 mg (como estearato o etilsuccinato).</p> <p><b>Polvo para líquido oral:</b> 125 mg (como estearato o etilsuccinato).</p> <p><b>Polvo para inyección:</b> 500 mg (como lactobionato), en viales.</p> <p><b>R</b> Analizar los macrólidos utilizados en los niños en indicaciones concretas y si la eritromicina es el fármaco apropiado para figurar en la lista. Análisis del uso en recién nacidos (riesgo de estenosis pilórica con la eritromicina), de la toxicidad relativa y de la posología en comparación con otros macrólidos. Incluir la posible utilización de otros macrólidos en la fiebre reumática.</p>
<input type="checkbox"/> gentamicina <b>R</b>	<p><b>Inyección:</b> 10 mg, 40 mg (como sulfato)/ml, en viales de 2 ml.</p> <p><b>R</b> Análisis de los datos sobre la ototoxicidad en la próxima reunión.</p>
metronidazol	<p><b>Comprimidos:</b> 200 mg a 500 mg.</p> <p><b>Inyección:</b> 500 mg, en viales de 100 ml.</p> <p><b>Líquido oral:</b> 200 mg (como benzoato)/5 ml.</p>
nitrofurantoína	<p><b>Comprimidos:</b> 100 mg.</p> <p><b>Líquido oral:</b> 25 mg/5 ml.</p>
sulfametoxazol + trimetoprim	<p><b>Comprimidos:</b> 100 mg + 20 mg, 400 mg + 80 mg.</p> <p><b>Inyección:</b> 80 mg + 16 mg/ml, en ampollas de 5 ml y de 10 ml.</p> <p><b>Líquido oral:</b> 200 mg + 40 mg/5 ml.</p>
trimetoprim <b>a</b>	<p><b>Comprimidos:</b> 100 mg, 200 mg.</p> <p><b>Líquido oral:</b> 50 mg/5 ml.</p> <p><b>a</b> &gt; 6 meses.</p>
<b>Lista complementaria</b>	
clindamicina <b>a</b>	<p><b>Cápsulas:</b> 150 mg.</p> <p><b>Inyección:</b> 150 mg (como fosfato)/ml.</p> <p><b>Líquido oral:</b> 75 mg/5 ml.</p> <p><b>a</b> &gt; 1 mes.</p>
sulfadiazina <b>R</b>	<p><b>Comprimidos:</b> 500 mg.</p> <p><b>Inyección:</b> 250 mg (sal sódica), en ampollas de 4 ml.</p> <p><b>R</b> Análisis de su uso en los niños, y especialmente su seguridad, eficacia y posología en la toxoplasmosis.</p>
vancomicina	<b>Polvo para inyección:</b> 250 mg (como clorhidrato), en viales.
<b>6.2.3 Antileprosos</b>	
Los medicamentos contra la lepra deben utilizarse siempre en combinación. El tratamiento combinado es esencial para evitar la aparición de farmacoresistencia. Para el tratamiento de la lepra en adultos y niños deben utilizarse los blísteres con código de colores (blísteres MDT), que contienen las asociaciones habituales de dos fármacos (lepra paucibacilar) o tres fármacos (lepra multibacilar). Los blísteres MDT pueden obtenerse de forma gratuita a través de la OMS.	
clofazimina	<b>Cápsulas:</b> 50 mg, 100 mg.
dapsona	<b>Comprimidos:</b> 25 mg, 50 mg, 100 mg.
rifampicina	<b>Cápsulas o comprimidos:</b> 150 mg, 300 mg.

**6.2.4 Antituberculosos R**

**R** El Subcomité pidió un análisis de los antituberculosos utilizados en los niños, y en particular de los datos acerca de las dosis y de las alternativas a la estreptomina.

estreptomina	<b>Polvo para inyección:</b> 1 g (como sulfato), en viales.
etambutol	<b>Comprimidos:</b> 100 mg, 400 mg (clorhidrato). <b>Líquido oral:</b> 25 mg/ml.
isoniazida	<b>Comprimidos:</b> 100 mg, 300 mg. <b>Comprimidos (ranurados):</b> 50 mg. <b>Líquido oral:</b> 50 mg/5 ml.
pirazinamida	<b>Comprimidos:</b> 400 mg. <b>Comprimidos (dispersables):</b> 150 mg. <b>Comprimidos (ranurados):</b> 150 mg. <b>Líquido oral:</b> 30 mg/ml.
rifampicina	<b>Cápsulas o comprimidos:</b> 150 mg, 300 mg. <b>Líquido oral:</b> 20 mg/ml.
rifampicina + isoniazida	<b>Comprimidos:</b> 60 mg + 30 mg. 60 mg + 60 mg ( <b>Para uso intermitente tres veces por semana</b> ).
rifampicina + isoniazida + pirazinamida	<b>Comprimidos:</b> 60 mg + 30 mg + 150 mg.
<b>Lista complementaria</b>	
<b>Los fármacos de segunda línea reservados para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente deben utilizarse en centros especializados que cumplan las normas de la OMS en materia de lucha antituberculosa. R</b>	
<b>R</b> El Subcomité ha incluido estos fármacos, pues reconoce la necesidad de disponer de medicamentos para tratar la tuberculosis multirresistente en los niños, pero no ha analizado en esta reunión los datos existentes, por lo que este apartado tendrá que ser examinado en la próxima reunión.	
<i>ácido p-aminosalicílico</i>	<b>Gránulos:</b> 4 g, en sobres. <b>Comprimidos:</b> 500 mg.
<i>amikacina</i>	<b>Polvo para inyección:</b> 1000 mg, en viales.
<i>capreomicina</i>	<b>Polvo para inyección:</b> 1000 mg, en viales.
<i>cicloserina</i>	<b>Cápsulas o comprimidos:</b> 250 mg.
<i>etionamida</i>	<b>Comprimidos:</b> 125 mg, 250 mg.
<i>kanamicina</i>	<b>Polvo para inyección:</b> 1000 mg, en viales.
<i>ofloxacino*</i>	<b>Comprimidos:</b> 200 mg, 400 mg. <i>* El levofloxacino puede ser una alternativa, dependiendo de la disponibilidad y de consideraciones programáticas.</i>

<b>6.3 Antifúngicos</b>	
fluconazol	<b>Cápsulas:</b> 50 mg. <b>Inyección:</b> 2 mg/ml, en viales. <b>Líquido oral:</b> 50 mg/5 ml.
griseofulvina	<b>Cápsulas o comprimidos:</b> 125 mg, 250 mg. <b>Líquido oral:</b> 125 mg/5 ml.
nistatina	<b>Comprimidos:</b> 100 000 UI, 500 000 UI. <b>Líquido oral:</b> 50 mg/5 ml, 100 000 UI/ml. <b>Pastillas:</b> 100 000 UI.
<b><i>Lista complementaria</i></b>	
<i>amfotericina B</i>	<b><i>Polvo para inyección:</i></b> 50 mg, en viales.
<i>flucitosina</i>	<b><i>Cápsulas:</i></b> 250 mg. <b><i>Infusión:</i></b> 2,5 mg en 250 ml.
<i>yoduro de potasio</i>	<b><i>Solución saturada.</i></b>
<b>6.4 Antivíricos</b>	
<b>6.4.1 Antiherpéticos</b>	
aciclovir	<b>Comprimidos:</b> 200 mg. <b>Polvo para inyección:</b> 250 mg (como sal sódica), en viales. <b>Líquido oral:</b> 200 mg/5 ml.
<b>6.4.2 Antirretrovíricos</b>	
<p>Los medicamentos de las tres clases siguientes de antirretrovíricos se incluyen en la lista como medicamentos esenciales para el tratamiento y la prevención (prevención de la transmisión materno-infantil y profilaxis posexposición) de la infección por VIH, de acuerdo con los datos científicos y la experiencia de uso actuales. El Subcomité destaca la importancia de que estos productos se utilicen de conformidad con las directrices mundiales y nacionales. El Subcomité aprueba y recomienda el uso de las combinaciones de dosis fijas y el desarrollo de nuevas combinaciones de dosis fijas apropiadas, incluidas las formas farmacéuticas modificadas, los productos que no necesitan refrigeración y las formas farmacéuticas pediátricas de calidad farmacéutica garantizada.</p> <p>El Subcomité observa que los comprimidos ranurados pueden utilizarse en niños y que, por consiguiente, puede considerarse su inclusión en las listas de comprimidos, siempre que los productos disponibles sean de calidad adecuada.</p>	
<b>6.4.2.1 Inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa inversa</b>	
abacavir (ABC)	<b>Comprimidos:</b> 300 mg (como sulfato). <b>Líquido oral:</b> 100 mg (como sulfato)/5 ml.
didanosina (ddI)	<b>Cápsulas (no tamponadas con cubierta entérica):</b> 125 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg. <b>Comprimidos (tamponados masticables, dispersables):</b> 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg. <b>Polvo tamponado para líquido oral:</b> envases de 100 mg, 167 mg, 250 mg.

emtricitabina (FTC)* <sup>a</sup>	<p><b>Cápsulas:</b> 200 mg.</p> <p><b>Líquido oral:</b> 10 mg/ml.</p> <p>* La FTC es una alternativa aceptable a la 3TC, según los resultados de los ensayos clínicos sobre los antirretrovíricos y los conocimientos sobre su farmacología y los perfiles de resistencia.</p> <p><sup>a</sup> &gt; 3 meses.</p>
estavudina (d4T)	<p><b>Cápsulas:</b> 15 mg, 20 mg, 30 mg.</p> <p><b>Polvo para líquido oral:</b> 5 mg/5 ml.</p>
lamivudina (3TC)	<p><b>Comprimidos:</b> 150 mg.</p> <p><b>Líquido oral:</b> 50 mg/5 ml.</p>
zidovudina (ZDV o AZT)	<p><b>Cápsulas:</b> 100 mg, 250 mg.</p> <p><b>Comprimidos:</b> 300 mg.</p> <p><b>Líquido oral:</b> 50 mg/5 ml.</p> <p><b>Solución para infusión intravenosa:</b> 10 mg/ml, en viales de 20 ml.</p>
<b>6.4.2.2 Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa</b>	
efavirenz (EFV o EFZ) <sup>a</sup>	<p><b>Cápsulas:</b> 50 mg, 100 mg, 200 mg.</p> <p><b>Comprimidos:</b> 600 mg.</p> <p><b>Líquido oral:</b> 150 mg/5 ml.</p> <p><sup>a</sup> &gt; 3 años o peso &gt; 10 kg.</p>
nevirapina (NVP)	<p><b>Comprimidos:</b> 200 mg.</p> <p><b>Líquido oral:</b> 50 mg/5 ml.</p>
<b>6.4.2.3 Inhibidores de la proteasa</b>	
<p>La elección entre los inhibidores de la proteasa incluidos en la Lista Modelo tendrá que realizarla cada país teniendo en cuenta la experiencia y las directrices terapéuticas nacionales e internacionales. Se recomienda utilizar el ritonavir junto con otros antirretrovíricos, como refuerzo farmacológico, pero no como un antirretrovírico en sí mismo.</p> <p>Este apartado será reexaminado. Se prevé que en la próxima reunión se presente una solicitud de aprobación de una formulación termoestable en comprimidos que contengan 200 + 50 mg de lopinavir + ritonavir.</p>	
lopinavir + ritonavir (LPV/r)	<p><b>Cápsulas:</b> 133,3 mg + 33,3 mg.</p> <p><b>Líquido oral:</b> 400 mg + 100 mg/5 ml.</p>
nelfinavir (NFV)	<p><b>Comprimidos:</b> 250 mg (como mesilato).</p> <p><b>Polvo oral:</b> 50 mg/g.</p>
ritonavir	<p><b>Forma farmacéutica oral sólida:</b> 100 mg.</p> <p><b>Líquido oral:</b> 400 mg/5 ml.</p>
saquinavir (SQV) <sup>a</sup>	<p><b>Cápsulas:</b> 200 mg.</p> <p><sup>a</sup> Peso &gt; 25 kg.</p>

<b>COMBINACIONES DE DOSIS FIJAS</b>	
estavudina + lamivudina + nevirapina	<b>Comprimidos:</b> 30 mg + 150 mg + 200 mg.
zidovudina + lamivudina	<b>Comprimidos:</b> 300 mg + 150 mg.
zidovudina + lamivudina + nevirapina	<b>Comprimidos:</b> 300 mg + 150 mg + 200 mg.
<b>6.4.3. Otros antivíricos</b>	
ribavirina*	<b>Formas farmacéuticas orales sólidas:</b> 200 mg, 400 mg, 600 mg. <b>Inyección para administración intravenosa:</b> 800 mg y 1000 mg, en 10 ml de solución tamponada de fosfato. * Únicamente para el tratamiento de las fiebres hemorrágicas víricas.
<b>6.5 Antiprotozoarios</b>	
<b>6.5.1 Antiamebianos y anti giardiásicos</b>	
diloxanida <input checked="" type="checkbox"/> <b>R</b>	<b>Comprimidos:</b> 500 mg (furoato). <input checked="" type="checkbox"/> Peso > 25 kg. <input checked="" type="checkbox"/> Análisis de su eficacia y seguridad en la amebiasis, prestando especial atención a su eficacia y seguridad, así como a los límites de edad, en comparación con la paromomicina oral.
<input type="checkbox"/> metronidazol	<b>Comprimidos:</b> 200 mg a 500 mg. <b>Inyección:</b> 500 mg, en viales de 100 ml. <b>Líquido oral:</b> 200 mg (como benzoato)/5 ml.
<b>6.5.2 Antileishmaniásicos</b>	
estibogluconato de sodio o antimoniato de meglumina	<b>Inyección:</b> 100 mg/ml, 1 vial = 30 ml o 30%, equivalente a un 8,1% de antimonio, aproximadamente, en ampollas de 5 ml.
paromomicina	<b>Solución para inyección intramuscular:</b> 750 mg de paromomicina base, presente como sulfato.
<b>Lista complementaria</b>	
amfotericina B	<b>Polvo para inyección:</b> 50 mg, en viales.
<b>6.5.3 Antipalúdicos</b>	
<b>6.5.3.1 Para tratamiento curativo</b>	
Los casos de paludismo por <i>Plasmodium falciparum</i> deben recibir tratamientos combinados. Las combinaciones recomendadas en la lista actual se basan en las directrices terapéuticas. El Subcomité reconoce que no existen todas estas combinaciones de dosis fijas, y alienta su desarrollo y estudio riguroso. Asimismo, alienta el desarrollo y estudio de formulaciones para administración rectal.	
amodiaquina*	<b>Comprimidos:</b> 153 mg o 200 mg (como clorhidrato). * Para ser utilizada: a) en combinación con artesunato, 50 mg, o b) sola en el tratamiento de las infecciones por <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> o <i>P. malariae</i> .
artemetero	<b>Inyección oleosa:</b> 80 mg/ml, en ampollas de 1 ml. Para uso en el tratamiento del paludismo grave.



artemetero + lumefantrina*	<b>Comprimidos:</b> 20 mg + 120 mg. * No recomendado en el primer trimestre del embarazo ni en niños de peso inferior a 5 kg.
artesunato*	<b>Comprimidos:</b> 50 mg. <b>Forma farmacéutica rectal:</b> 50 mg, 200 mg, cápsulas (únicamente para el tratamiento del paludismo grave antes de la derivación del paciente; la atención posterior debe recibirse en un servicio de salud apropiado). <b>Inyección:</b> ampollas que contienen 60 mg de ácido artesúnicico anhidro, con ampollas separadas de solución de bicarbonato de sodio al 5%. Para uso en el tratamiento del paludismo grave. * Para ser utilizado en combinación con amodiaquina, mefloquina o sulfadoxina + pirimetamina.
cloroquina*	<b>Comprimidos:</b> 100 mg, 150 mg (como fosfato o sulfato). <b>Líquido oral:</b> 50 mg (como fosfato o sulfato)/5 ml. * Únicamente para tratar la infección por <i>P. vivax</i> en América Central.
doxiciclina*	<b>Cápsulas:</b> 100 mg (como clorhidrato). <b>Comprimidos (dispersables):</b> 100 mg (como monohidrato). * Para ser utilizada únicamente en combinación con quinina.
mefloquina*	<b>Comprimidos:</b> 250 mg (como clorhidrato). * Para ser utilizada en combinación con artesunato, 50 mg.
primaquina*	<b>Comprimidos:</b> 7,5 mg, 15 mg (como difosfato). * Únicamente para lograr la curación radical de las infecciones por <i>P. vivax</i> o <i>P. ovale</i> , administrada durante 14 días.
quinina*	<b>Comprimidos:</b> 300 mg (sulfato de quinina) o 300 mg (bisulfato de quinina). <b>Inyección:</b> 300 mg de clorhidrato de quinina/ml, en ampollas de 2 ml. * Para ser utilizada únicamente en el tratamiento del paludismo grave, en el que debe utilizarse en combinación con doxiciclina.
sulfadoxina + pirimetamina*	<b>Comprimidos:</b> 500 mg + 25 mg. * Únicamente en combinación con artesunato, 50 mg.
<b>6.5.3.2 Para profilaxis</b>	
cloroquina*	<b>Comprimidos:</b> 150 mg (como fosfato o sulfato). <b>Líquido oral:</b> 50 mg (como fosfato o sulfato)/5 ml. * Únicamente para tratar la infección por <i>P. vivax</i> en América Central.
doxiciclina <sup>a</sup>	<b>Cápsulas o comprimidos:</b> 100 mg (como clorhidrato). <sup>a</sup> > 8 años.
mefloquina <sup>a</sup>	<b>Comprimidos:</b> 250 mg (como clorhidrato). <sup>a</sup> Peso > 5 kg o > 3 meses.
proguanil*	<b>Comprimidos:</b> 100 mg (como clorhidrato). * Para ser utilizado únicamente en combinación con cloroquina.

<b>6.5.4 Antineumocistósicos y antitoxoplasmósicos</b>	
pirimetamina	<b>Comprimidos:</b> 25 mg.
sulfametoxazol + trimetoprim	<b>Comprimidos:</b> 100 mg + 20 mg, 400 mg + 80 mg. <b>Inyección:</b> 80 mg + 16 mg/ml, en ampollas de 5 ml; 80 mg + 16 mg/ml, en ampollas de 10 ml. <b>Líquido oral:</b> 200 mg + 40 mg/5 ml.
<b>6.5.5 Antitripanosomiásicos <b>R</b></b>	
<b>R</b> El Subcomité pidió que en la próxima reunión se analicen los datos sobre la eficacia y la seguridad de los antitripanosomiásicos en los niños.	
<b>6.5.5.1 Tripanosomiasis africana</b>	
Medicamentos para el tratamiento del estadio I de la tripanosomiasis africana	
pentamidina*	<b>Polvo para inyección:</b> 200 mg (isetionato de pentamidina), en viales. * Para el tratamiento de la infección por <i>Trypanosoma brucei gambiense</i> .
suramina sódica*	<b>Polvo para inyección:</b> 1 g, en viales. * Para el tratamiento de la fase inicial de la infección por <i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i> .
Medicamentos para el tratamiento del estadio II de la tripanosomiasis africana	
eflornitina	<b>Inyección:</b> 200 mg (clorhidrato)/ml, en frascos de 100 ml.
melarsoprol	<b>Inyección:</b> solución al 3,6%, en ampollas de 5 ml (180 mg de principio activo).
<b>6.5.5.2 Tripanosomiasis americana</b>	
benznidazol	<b>Comprimidos:</b> 100 mg.
nifurtimox	<b>Comprimidos:</b> 30 mg, 120 mg, 250 mg.
<b>7. ANTIMIGRAÑOSOS</b>	
<b>7.1 Para el tratamiento del ataque agudo</b>	
ibuprofeno	<b>Comprimidos:</b> 200 mg, 400 mg.
paracetamol	<b>Comprimidos:</b> 300 a 500 mg. <b>Jarabe:</b> 125 mg/5 ml.
<b>7.2 Para profilaxis</b>	
propranolol	<b>Comprimidos:</b> 20 mg, 40 mg (clorhidrato).

## 8. ANTINEOPLÁSICOS, INMUNOSUPRESORES Y MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN LOS CUIDADOS PALIATIVOS **R**

**R** El Subcomité observó que estos fármacos inmunosupresores y citotóxicos son esenciales para los niños, pero pidió que sean analizados en la próxima reunión.

### 8.1 Inmunosupresores

#### *Lista complementaria*

<i>azatioprina</i>	<i>Comprimidos: 50 mg. Polvo para inyección: 100 mg (como sal sódica), en viales.</i>
<i>ciclosporina</i>	<i>Cápsulas: 25 mg. Concentrado para inyección: 50 mg/ml, en ampollas de 1 ml, para el trasplante de órganos.</i>

### 8.2 Citotóxicos

#### *Lista complementaria*

<i>alopurinol</i>	<i>Comprimidos: 100 mg a 300 mg.</i>
<i>asparaginasa</i>	<i>Polvo para inyección: 10 000 UI, en viales.</i>
<i>bleomicina</i>	<i>Polvo para inyección: 15 mg (como sulfato), en viales.</i>
<i>ciclofosfamida</i>	<i>Comprimidos: 25 mg. Polvo para inyección: 500 mg, en viales.</i>
<i>cisplatino</i>	<i>Polvo para inyección: 10 mg, 50 mg, en viales.</i>
<i>citarabina</i>	<i>Polvo para inyección: 100 mg, en viales.</i>
<i>clorambucilo</i>	<i>Comprimidos: 2 mg.</i>
<i>dacarbazina</i>	<i>Polvo para inyección: 100 mg, en viales.</i>
<i>dactinomicina</i>	<i>Polvo para inyección: 500 µg, en viales.</i>
<i>daunorubicina</i>	<i>Polvo para inyección: 50 mg (como clorhidrato).</i>
<i>doxorubicina</i>	<i>Polvo para inyección: 10 mg, 50 mg (clorhidrato), en viales.</i>
<i>etopósido</i>	<i>Cápsulas: 100 mg. Inyección: 20 mg/ml, en ampollas de 5 ml.</i>
<i>fluorouracilo</i>	<i>Inyección: 50 mg/ml, en ampollas de 5 ml.</i>
<i>folinato de calcio</i>	<i>Comprimidos: 15 mg. Inyección: 3 mg/ml, en ampollas de 10 ml.</i>
<i>mercaptopurina</i>	<i>Comprimidos: 50 mg.</i>
<i>metotrexato</i>	<i>Comprimidos: 2,5 mg (como sal sódica). Polvo para inyección: 50 mg (como sal sódica), en viales.</i>
<i>procarbazina</i>	<i>Cápsulas: 50 mg (como clorhidrato).</i>
<i>vinblastina</i>	<i>Polvo para inyección: 10 mg (sulfato), en viales.</i>
<i>vincristina</i>	<i>Polvo para inyección: 1 mg, 5 mg (sulfato), en viales.</i>

### 8.3 Hormonas y antihormonas

#### *Lista complementaria*

*dexametasona*

**Inyección:** 4 mg de fosfato de dexametasona (como sal disódica), en ampollas de 1 ml.

*hidrocortisona*

**Polvo para inyección:** 100 mg (como succinato sódico), en viales.

*prednisolona\**

**Comprimidos:** 5 mg, 25 mg.

**Líquido oral:** 5 mg/ml.

\* La prednisona debe considerarse equivalente a la prednisolona.

### 8.4 Medicamentos utilizados en los cuidados paliativos

El Comité de Expertos de la OMS reconoce la importancia de que en el apartado de la lista referido a los cuidados paliativos figuren medicamentos concretos. Algunos medicamentos utilizados actualmente en los cuidados paliativos, como los analgésicos, están incluidos en otros apartados de la Lista Modelo, en función de su uso terapéutico. Las directrices sobre cuidados paliativos mencionadas en la lista anterior necesitan ser actualizadas. El Comité de Expertos espera que en su próxima reunión se presenten solicitudes de inclusión de medicamentos necesarios para los cuidados paliativos.

## 9. ANTIPARKINSONIANOS

## 10. MEDICAMENTOS QUE AFECTAN A LA SANGRE

### 10.1 Antianémicos

El Subcomité propuso que en su próxima reunión se analicen los datos sobre las dosis apropiadas de las combinaciones de hierro y ácido fólico en los niños.

ácido fólico

**Comprimidos:** 1 mg, 5 mg.

hidroxocobalamina

**Inyección:** 1 mg, en ampollas de 1 ml.

sal ferrosa

**Comprimidos:** equivalente a 60 mg de hierro.

**Líquido oral:** equivalente a 25 mg de hierro elemental/ml.

### 10.2 Medicamentos que afectan a la coagulación

fitomenadiona

**Comprimidos:** 10 mg.

**Inyección:** 1 mg/ml, 10 mg/ml, en ampollas de 5 ml.

#### *Lista complementaria*

*heparina sódica*

**Inyección:** 1000 UI/ml, 5000 UI/ml, 20 000 UI/ml, en ampollas de 1 ml.

*sulfato de protamina*


**Inyección:** 10 mg/ml, en ampollas de 5 ml.

*warfarina*

**Comprimidos:** 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg (sal sódica).

## 11. PRODUCTOS SANGUÍNEOS Y SUCEDÁNEOS DEL PLASMA

### 11.1 Sucedáneos del plasma

 El Subcomité pidió un análisis para determinar si estos medicamentos son esenciales para los niños.

<b>11.2 Fracciones plasmáticas para usos específicos</b>	
Todas las fracciones plasmáticas deben cumplir las <i>Normas OMS para la toma, la preparación y el control de calidad de la sangre, los componentes sanguíneos y los derivados del plasma</i> (Revisión de 1992). (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 840, 1994, Anexo 2).	
<b>Lista complementaria</b>	
<input type="checkbox"/> <i>concentrado de complejo del factor IX (factores de la coagulación, II, VII, IX y X)</i>	<b>Desecado.</b>
<input type="checkbox"/> <i>concentrado de factor VIII</i>	<b>Desecado.</b>
<i>inmunoglobulina humana normal</i>	<b>Administración intramuscular:</b> solución proteínica al 16%.* <b>Administración intravenosa:</b> solución proteínica al 5% o al 10%.** <b>Administración subcutánea:</b> solución proteínica al 15% o al 16%.* * Indicada en la inmunodeficiencia primaria. ** Indicada en la inmunodeficiencia primaria y la enfermedad de Kawasaki.
<b>12. MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES</b>	
<b>12.1 Antianginosos</b>	
<b>12.2 Antiarrítmicos <b>R</b></b>	
<b>R</b> El Subcomité reconoció la potencial importancia de estos medicamentos en los niños, pero pidió que se reexamine este apartado antes de aprobar cualquier medicamento como esencial.	
<b>12.3 Antihipertensores <b>R</b></b>	
<b>R</b> El Subcomité reconoció la potencial importancia de estos medicamentos en los niños, pero pidió que se reexamine este apartado antes de aprobar cualquier medicamento como esencial.	
<b>12.4 Medicamentos utilizados en la insuficiencia cardíaca <b>R</b></b>	
<b>R</b> El Subcomité reconoció la potencial importancia de estos medicamentos en los niños, pero pidió que se reexamine este apartado en la próxima reunión.	
digoxina	<b>Comprimidos:</b> 62,5 µg, 250 µg. <b>Inyección:</b> 250 µg/ml, en ampollas de 2 ml. <b>Líquido oral,</b> 50 µg/ml.
furosemida	<b>Comprimidos:</b> 40 mg. <b>Inyección:</b> 10 mg/ml, en ampollas de 2 ml. <b>Líquido oral,</b> 20 mg/5 ml.
<b>Lista complementaria</b>	
<i>dopamina <b>R</b></i>	<b>Inyección:</b> 40 mg (clorhidrato), en viales de 5 ml. <b>R</b> Análisis de su seguridad, eficacia y papel terapéutico en los niños.
<b>12.5 Antitrombóticos <b>R</b></b>	
<b>R</b> El Subcomité reconoció la potencial importancia de estos medicamentos en los niños, pero pidió que se reexamine este apartado antes de aprobar cualquier medicamento como esencial.	
<b>12.6 Hipolipidemiantes <b>R</b></b>	
<b>R</b> El Subcomité reconoció la potencial importancia de estos medicamentos en los niños, pero pidió que se reexamine este apartado antes de aprobar cualquier medicamento como esencial.	

<b>13. MEDICAMENTOS DERMATOLÓGICOS (tópicos) <sup>R</sup></b>	
<sup>R</sup> El Subcomité observó que es necesario reexaminar este apartado y que podrían añadirse otras alternativas a la lista.	
<b>13.1 Antifúngicos</b>	
ácido benzoico + ácido salicílico	<b>Pomada o crema:</b> 6% + 3%.
<input type="checkbox"/> miconazol	<b>Pomada o crema:</b> 2% (nitrato).
<i>Lista complementaria</i>	
<i>sulfuro de selenio</i>	<i>Suspensión basada en un detergente:</i> 2%.
<b>13.2 Antiinfecciosos</b>	
<input type="checkbox"/> cloruro de metilrosanilina (violeta de genciana) <sup>R</sup>	<b>Solución acuosa:</b> 0,5%. <b>Tintura:</b> 0,5%. <sup>R</sup> Análisis de los nuevos datos proporcionados por los estudios clínicos en curso.
sulfato de neomicina + <input type="checkbox"/> bacitracina	<b>Pomada:</b> 5 mg de sulfato de neomicina + 250 UI de bacitracina cinc/g.
permanganato de potasio	<b>Solución acuosa:</b> 1:10 000.
sulfadiazina plata <sup>a</sup>	<b>Crema:</b> 1%, en envase de 500 g. <sup>a</sup> > 2 meses.
<b>13.3 Antiinflamatorios y antipruriginosos</b>	
<input type="checkbox"/> betametasona <sup>a</sup>	<b>Pomada o crema:</b> 0,1% (como valerato). <sup>a</sup> En recién nacidos es preferible la hidrocortisona.
calamina	<b>Loción.</b>
hidrocortisona	<b>Pomada o crema:</b> 1% (acetato).
<b>13.4 Astringentes <sup>R</sup></b>	
<sup>R</sup> El Subcomité pidió que se analice si estos medicamentos son esenciales para los niños.	
<b>13.5 Medicamentos que afectan a la diferenciación y a la proliferación cutáneas</b>	
ácido salicílico	<b>Solución:</b> 5%.
alquitrán de hulla	<b>Solución:</b> 5%.
ditranol	<b>Pomada:</b> 0,1% a 2%.
peróxido de benzoílo	<b>Loción o crema:</b> 5%.
<input type="checkbox"/> resina de podofilo	<b>Solución:</b> 10% a 25%.
urea	<b>Pomada o crema:</b> 10%.
<b>13.6 Escabicidas y pediculicidas</b>	
<input type="checkbox"/> benzoato de bencilo <sup>a</sup> <sup>R</sup>	<b>Loción:</b> 25%. <sup>a</sup> > 2 años. <sup>R</sup> Análisis de las alternativas al benzoato de bencilo en los niños más pequeños (posible papel de los preparados a base de azufre en estos casos).
permetrina	<b>Crema:</b> 5%. <b>Loción:</b> 1%.

<b>14. AGENTES DE DIAGNÓSTICO</b>	
<b>14.1 Medicamentos oftálmicos</b>	
fluoresceína	<b>Gotas oftálmicas:</b> 1% (sal sódica).
<input type="checkbox"/> tropicamida	<b>Gotas oftálmicas:</b> 0,5%.
<b>14.2 Medios de contraste radiológico <b>R</b></b>	
<b>R</b> El Subcomité pidió que se estudien posibles contrastes alternativos para los niños.	
<i>Lista complementaria</i>	
<i>sulfato de bario</i>	<i>Suspensión acuosa.</i>
<b>15. DESINFECTANTES Y ANTISÉPTICOS</b>	
<b>15.1 Antisépticos</b>	
<input type="checkbox"/> clorhexidina	<b>Solución:</b> 5% (digluconato) para dilución.
<input type="checkbox"/> etanol	<b>Solución:</b> 70% (desnaturalizado).
<input type="checkbox"/> povidona yodada	<b>Solución:</b> 10%.
<b>15.2 Desinfectantes</b>	
<input type="checkbox"/> compuestos a base de cloro	<b>Polvo:</b> (0,1% de cloro disponible) para solución.
<input type="checkbox"/> cloroxilenol	<b>Solución:</b> 4,8%.
glutaral	<b>Solución:</b> 2%.
<b>16. DIURÉTICOS</b>	
furosemida	<b>Comprimidos:</b> 10 mg, 20 mg, 40 mg. <b>Inyección:</b> 10 mg/ml, en ampollas de 2 ml. <b>Líquido oral:</b> 20 mg/5 ml.
<i>Lista complementaria</i>	
<input type="checkbox"/> hidroclorotiazida	<b>Comprimidos (ranurados):</b> 25 mg.
<i>manitol <b>R</b></i>	<b>Solución inyectable:</b> 10%, 20%. <b>R</b> Análisis comparativo de su seguridad, eficacia y papel terapéutico en los niños.
<i>espironolactona <b>R</b></i>	<b>Comprimidos:</b> 25 mg. <b>Líquido oral:</b> 1 a 20 mg/ml. <b>R</b> Análisis comparativo de su seguridad, eficacia y papel terapéutico en los niños.
<b>17. MEDICAMENTOS GASTROINTESTINALES</b>	
<b>17.1 Antiácidos y otros antiulcerosos</b>	
hidróxido de aluminio	<b>Comprimidos:</b> 500 mg. <b>Líquido oral:</b> 320 mg/5 ml.
hidróxido de magnesio	<b>Líquido oral:</b> equivalente a 550 mg de óxido de magnesio/10 ml.
<input type="checkbox"/> ranitidina	<b>Comprimidos:</b> 150 mg (como clorhidrato). <b>Inyección:</b> 25 mg/ml, en ampollas de 2 ml. <b>Líquido oral:</b> 75 mg/5 ml.

<b>17.2 Antieméticos</b>																					
metoclopramida <b>a</b>	<p><b>Comprimidos:</b> 10 mg (clorhidrato).</p> <p><b>Inyección:</b> 5 mg (clorhidrato)/ml, en ampollas de 2 ml.</p> <p><b>Líquido oral:</b> 5 mg/5 ml.</p> <p><b>a</b> No en recién nacidos.</p>																				
prometazina <b>a</b>	<p><b>Comprimidos:</b> 10 mg, 25 mg (clorhidrato).</p> <p><b>Inyección:</b> 25 mg (clorhidrato)/ml, en ampollas de 2 ml.</p> <p><b>Líquido oral:</b> 5 mg (clorhidrato)/5 ml.</p> <p><b>a</b> &gt; 2 años.</p>																				
<b>17.3 Antiinflamatorios</b>																					
<b>17.4 Laxantes <b>R</b></b>																					
<p><b>R</b> El Subcomité reconoció la potencial importancia de estos medicamentos en los niños, pero pidió que se reexamine este apartado antes de aprobar cualquier medicamento como esencial.</p>																					
<b>17.5 Medicamentos utilizados en la diarrea</b>																					
<b>17.5.1 Rehidratación oral</b>																					
sales de rehidratación oral	<table> <tbody> <tr> <td>glucosa:</td> <td>75 mEq</td> </tr> <tr> <td>sodio:</td> <td>75 mEq o mmol/l</td> </tr> <tr> <td>cloro:</td> <td>65 mEq o mmol/l</td> </tr> <tr> <td>potasio:</td> <td>20 mEq o mmol/l</td> </tr> <tr> <td>citrate:</td> <td>10 mmol/l</td> </tr> <tr> <td>osmolaridad:</td> <td>245 mOsm/l</td> </tr> <tr> <td>glucosa:</td> <td>13,5 g/l</td> </tr> <tr> <td>cloruro de sodio</td> <td>2,6 g/l</td> </tr> <tr> <td>cloruro de potasio</td> <td>1,5 g/l</td> </tr> <tr> <td>citrate trisódico dihidratado<sup>+</sup>:</td> <td>2,9 g/l</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>+</sup> El citrate trisódico dihidratado puede sustituirse por 2,5 g/l de hidrogenocarbonato de sodio (bicarbonato de sodio). Sin embargo, como esta última formulación es muy poco estable en los climas tropicales, sólo se recomienda cuando se vaya a utilizar inmediatamente.</p>	glucosa:	75 mEq	sodio:	75 mEq o mmol/l	cloro:	65 mEq o mmol/l	potasio:	20 mEq o mmol/l	citrate:	10 mmol/l	osmolaridad:	245 mOsm/l	glucosa:	13,5 g/l	cloruro de sodio	2,6 g/l	cloruro de potasio	1,5 g/l	citrate trisódico dihidratado <sup>+</sup> :	2,9 g/l
glucosa:	75 mEq																				
sodio:	75 mEq o mmol/l																				
cloro:	65 mEq o mmol/l																				
potasio:	20 mEq o mmol/l																				
citrate:	10 mmol/l																				
osmolaridad:	245 mOsm/l																				
glucosa:	13,5 g/l																				
cloruro de sodio	2,6 g/l																				
cloruro de potasio	1,5 g/l																				
citrate trisódico dihidratado <sup>+</sup> :	2,9 g/l																				
<b>17.5.2 Antidiarreicos para uso pediátrico</b>																					
sulfato de cinc* <b>R</b>	<p><b>Comprimidos:</b> en 10 mg por unidad de forma farmacéutica.</p> <p><b>Líquido oral:</b> en 10 mg por unidad de forma farmacéutica.</p> <p>* En la diarrea aguda, el sulfato de cinc debe utilizarse como adyuvante de las sales de rehidratación oral.</p> <p><b>R</b> Análisis de la disponibilidad de formas farmacéuticas apropiadas.</p>																				
<b>17.5.3 Antidiarreicos (sintomáticos) para uso en adultos</b>																					



<b>18. HORMONAS, OTROS MEDICAMENTOS ENDOCRINOS Y ANTICONCEPTIVOS</b>	
<b>18.1 Hormonas suprarrenales y sucedáneos sintéticos <b>R</b></b>	
<b>R</b> El Subcomité reconoció la necesidad de hormonas suprarrenales y pidió que se examinen los productos apropiados para su posible inclusión en la lista.	
<b>18.2 Andrógenos</b>	
<b>18.3 Anticonceptivos</b>	
<del><b>18.3.1 Anticonceptivos hormonales orales</b></del>	
<del><b>18.3.2 Anticonceptivos hormonales inyectables</b></del>	
<del><b>18.3.3 Dispositivos intrauterinos</b></del>	
<del><b>18.3.4 Métodos de barrera</b></del>	
<del><b>18.3.5 Anticonceptivos implantables</b></del>	
<b>18.4 Estrógenos</b>	
<b>18.5 Insulinas y otros antidiabéticos</b>	
insulina de acción intermedia	<b>Inyección:</b> 40 UI/ml, en viales de 10 ml; 100 UI/ml, en viales de 10 ml (como suspensión compuesta de insulina cinc o insulina isofánica).
insulina inyectable (soluble)	<b>Inyección:</b> 40 UI/ml, en viales de 10 ml; 100 UI/ml, en viales de 10 ml.
<i>Lista complementaria</i>	
<i>metformina <b>R</b></i>	<i>Comprimidos: 500 mg (clorhidrato).</i> <b>R</b> Análisis de su importancia en los niños, desde el punto de vista de la salud pública.
<del><b>18.6 Inductores de la ovulación</b></del>	
<del><b>18.7 Progestágenos</b></del>	
<b>18.8 Hormonas tiroideas y antitiroideos</b>	
levotiroxina	<b>Comprimidos:</b> 25 µg, 50 µg, 100 µg (sal sódica).
<i>Lista complementaria</i>	
<i>Lugol, solución de</i>	<i>Líquido oral: aproximadamente 130 mg de yodo total/ml.</i>
<i>propiltiouracilo <b>R</b></i>	<i>Comprimidos: 50 mg.</i> <b>R</b> Análisis de su utilización en los niños, y del carbimazol como alternativa.
<i>yoduro de potasio</i>	<i>Comprimidos: 60 mg.</i>
<b>19. PRODUCTOS INMUNOLÓGICOS</b>	
<b>19.1 Agentes de diagnóstico</b>	
Todas las tuberculinas deben cumplir las <i>Normas OMS para las tuberculinas</i> (Revisión de 1985). Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. 36° informe. (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 745, 1987, Anexo 1).	
tuberculina, derivado proteínico purificado (DPP)	<b>Inyección.</b>

## 19.2 Sueros e inmunoglobulinas

Todas las fracciones plasmáticas deben cumplir las *Normas OMS para la toma, la preparación y el control de calidad de la sangre, los componentes sanguíneos y los derivados del plasma* (Revisión de 1992). Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. 43° informe. (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 840, 1994, Anexo 2).

antitoxina diftérica	<b>Inyección:</b> 10 000 UI, 20 000 UI, en viales.
----------------------	--

<input type="checkbox"/> inmunoglobulina antirrábica	<b>Inyección:</b> 150 UI/ml, en viales.
--	---

inmunoglobulina antitetánica (humana)	<b>Inyección:</b> 500 UI, en viales.
---------------------------------------	--------------------------------------

inmunoglobulina antiponzoñosa*	<b>Inyección.</b> * El tipo exacto se definirá localmente.
--------------------------------	---

## 19.3 Vacunas

Cada país elegirá entre las vacunas incluidas en la Lista Modelo, teniendo en cuenta las recomendaciones internacionales, los datos epidemiológicos y las prioridades nacionales. En la lista que figura a continuación se enumeran las vacunas al respecto de las cuales hay una recomendación del Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre la Inmunización (SAGE) ([http://www.who.int/immunization/sage\\_conclusions/en/index.html](http://www.who.int/immunization/sage_conclusions/en/index.html)) y/o un documento de posición de la OMS (<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>). Este sitio web se actualiza a medida que se publican nuevos documentos de posición y contiene la información y las recomendaciones más recientes. Todas las vacunas deben cumplir las *Normas OMS para sustancias biológicas*.

El Subcomité reconoció la necesidad de que las vacunas utilizadas en los niños sean polivalentes.

vacuna antidiftérica	
----------------------	--

vacuna antigripal	
-------------------	--

vacuna antineumocócica	
------------------------	--

vacuna antiparotidítica	
-------------------------	--

vacuna antipoliomielítica	
---------------------------	--

vacuna antirrábica	
--------------------	--

vacuna antirrubeólica	
-----------------------	--

vacuna antisarampiñosa	
------------------------	--

vacuna antitetánica	
---------------------	--

vacuna antitifoidea	
---------------------	--

vacuna BCG	
------------	--

vacuna contra el cólera	
-------------------------	--

vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	
--	--

vacuna contra la encefalitis japonesa	
---------------------------------------	--

vacuna contra la fiebre amarilla	
----------------------------------	--

vacuna contra la hepatitis A	
------------------------------	--

vacuna contra la hepatitis B	
------------------------------	--

vacuna contra la meningitis meningocócica	
vacuna contra la tos ferina	
vacuna contra la varicela	
vacuna contra rotavirus	
<b>20. MIORRELAJANTES (DE ACCIÓN PERIFÉRICA) E INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA <sup>R</sup></b>	
<sup>R</sup> El Subcomité recomendó la realización de un análisis de las alternativas disponibles para ser utilizadas en los niños.	
neostigmina	<b>Comprimidos:</b> 15 mg (bromuro). <b>Inyección:</b> 500 µg, en ampollas de 1 ml; 2,5 mg (metilsulfato), en ampollas de 1 ml.
suxametonio	<b>Inyección:</b> 50 mg (cloruro)/ml, en ampollas de 2 ml. <b>Polvo para inyección</b> (cloruro), en viales.
<input type="checkbox"/> vecuronio	<b>Polvo para inyección:</b> 10 mg (bromuro), en viales.
<i>Lista complementaria</i>	
<i>piridostigmina</i>	<i><b>Comprimidos:</b> 60 mg (bromuro). <b>Inyección:</b> 1 mg, en ampollas de 1 ml.</i>
<b>21. PREPARADOS OFTALMOLÓGICOS <sup>R</sup></b>	
<sup>R</sup> El Subcomité pidió que se analicen los medicamentos más recientes para determinar si podrían añadirse a la lista.	
<b>21.1 Antiinfecciosos</b>	
aciclovir	<b>Pomada:</b> 3% peso/peso.
<input type="checkbox"/> gentamicina	<b>Solución (gotas oftálmicas):</b> 0,3% (sulfato).
<input type="checkbox"/> tetraciclina	<b>Pomada oftálmica:</b> 1% (clorhidrato).
<b>21.2 Antiinflamatorios</b>	
<input type="checkbox"/> prednisolona	<b>Solución (gotas oftálmicas):</b> 0,5% (fosfato de sodio).
<b>21.3 Anestésicos locales</b>	
<input type="checkbox"/> tetracaína <sup>a</sup>	<b>Solución (gotas oftálmicas):</b> 0,5% (clorhidrato). <sup>a</sup> No en recién nacidos prematuros.
<b>21.4 Mióticos y antiglaucomatosos</b>	
<b>21.5 Midriáticos</b>	
atropina* <sup>a</sup>	<b>Solución (gotas oftálmicas):</b> 0,1%, 0,5%, 1% (sulfato). * U homatropina o ciclopentolato <sup>a</sup> > 3 meses.
<i>Lista complementaria</i>	
<i>epinefrina (adrenalina) <sup>R</sup></i>	<i><b>Solución (gotas oftálmicas):</b> 2% (como clorhidrato). <sup>R</sup> Análisis de las gotas oftálmicas antiinfecciosas para identificar cuales son más apropiadas para uso pediátrico.</i>

<b>22. OXITÓCICOS Y ANTIOXITÓCICOS</b>	
<b>22.1 Oxitócicos</b>	
<b>22.2 Antioxitócicos (tocolíticos)</b>	
<b>23. SOLUCIÓN PARA DIÁLISIS PERITONEAL</b>	
<i>Lista complementaria</i>	
<i>solución para diálisis intraperitoneal (de composición adecuada)</i>	<i>Solución parenteral.</i>
<b>24. MEDICAMENTOS PSICOTERAPÉUTICOS</b>	
<b>24.1 Medicamentos utilizados en los trastornos psicóticos <sup>R</sup></b>	
<sup>R</sup> El Subcomité pidió que se analicen los antipsicóticos apropiados para uso pediátrico.	
clorpromazina	<b>Comprimidos:</b> 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg (clorhidrato). <b>Inyección:</b> 25 mg (clorhidrato)/ml, en ampollas de 2 ml. <b>Líquido oral:</b> 25 mg (clorhidrato)/5 ml.
haloperidol	<b>Forma farmacéutica oral sólida:</b> 0,5 mg, 2,0 mg, 5,0 mg. <b>Inyección:</b> 5 mg, en ampollas de 1 ml. <b>Líquido oral:</b> 2 mg/ml.
<b>24.2 Medicamentos utilizados en los trastornos del humor</b>	
<b>24.2.1 Medicamentos utilizados en los trastornos depresivos</b>	
<i>Lista complementaria</i>	
<i>fluoxetina <sup>a</sup></i>	<i>Cápsulas o comprimidos: 20 mg (presente como clorhidrato).</i> <sup>a</sup> > 8 años.
<b>24.2.2 Medicamentos utilizados en los trastornos bipolares <sup>R</sup></b>	
<sup>R</sup> El Subcomité reconoció la potencial importancia de estos medicamentos en los niños, pero pidió un análisis de este apartado antes de aprobar cualquier medicamento como esencial.	
<b>24.3 Medicamentos utilizados en la ansiedad generalizada y los trastornos del sueño <sup>R</sup></b>	
<sup>R</sup> El Subcomité reconoció la potencial importancia de estos medicamentos en los niños, pero pidió un análisis de este apartado antes de aprobar cualquier medicamento como esencial.	
<b>24.4 Medicamentos utilizados en los trastornos obsesivo-compulsivos y los ataques de pánico <sup>R</sup></b>	
<sup>R</sup> El Subcomité reconoció la potencial importancia de estos medicamentos en los niños, pero pidió un análisis de este apartado antes de aprobar cualquier medicamento como esencial.	
<b>24.5 Medicamentos utilizados en los programas de tratamiento de la dependencia de sustancias <sup>R</sup></b>	
<sup>R</sup> El Subcomité reconoció la potencial importancia de estos medicamentos, especialmente en los recién nacidos, pero pidió un análisis de los datos antes de aprobar cualquier medicamento como esencial.	

<b>25. MEDICAMENTOS QUE ACTÚAN EN LAS VÍAS RESPIRATORIAS</b>	
<b>25.1 Antiasmáticos y medicamentos utilizados en la neumopatía obstructiva crónica</b>	
<input type="checkbox"/> budesónida	<b>Inhalación (aerosol):</b> 50 µg por dosis (dipropionato), 250 µg (dipropionato) por dosis.
epinefrina (adrenalina)	<b>Inyección:</b> 1 mg (como clorhidrato o hidrogenotartarato), en ampollas de 1 ml.
<input type="checkbox"/> salbutamol	<p><b>Comprimidos:</b> 2 mg, 4 mg (como sulfato). <b>R</b></p> <p><b>Inhalador dosificador (aerosol):</b> 100 µg (como sulfato) por dosis.</p> <p><b>Inyección:</b> 50 µg (como sulfato)/ml, en ampollas de 5 ml.</p> <p><b>Líquido oral:</b> 2 mg/5 ml. <b>R</b></p> <p><b>Solución para ser empleada en nebulizadores:</b> 5 mg (como sulfato)/ml.</p> <p><b>R</b> Análisis del papel terapéutico de las preparaciones orales de salbutamol en los niños, prestando especial atención a su eficacia y seguridad en el asma y en niños con sibilancias en el contexto de infecciones respiratorias agudas.</p>
<b>25.2 Otros medicamentos que actúan en las vías respiratorias</b>	
citrato de cafeína	<p><b>Inyección:</b> 20 mg/ml (equivalente a 10 mg de cafeína base/ml).</p> <p><b>Líquido oral:</b> 20 mg/ml (equivalente a 10 mg de cafeína base/ml).</p>
<b>26. SOLUCIONES CORRECTORAS DE LOS TRASTORNOS HIDROELECTROLÍTICOS Y DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO</b>	
<b>26.1 Orales</b>	
cloruro de potasio	<b>Polvo para solución.</b>
sales de rehidratación oral	Véase el apartado 17.5.1.
<b>26.2 Parenterales</b>	
cloruro de potasio	<b>Solución:</b> 11,2%, en ampollas de 20 ml (equivalente a 1,5 mmol/ml de K <sup>+</sup> , y 1,5 mmol/ml de Cl <sup>-</sup> )
cloruro de sodio	<b>Solución inyectable:</b> 0,9%, isotónica (equivalente a 154 mmol/l de Na <sup>+</sup> y 154 mmol/l de Cl <sup>-</sup> )
glucosa	<b>Solución inyectable:</b> 5%; 10%, isotónica; 50%, hipertónica.
glucosa con cloruro de sodio	<b>Solución inyectable:</b> 4% de glucosa, 0,18% de cloruro de sodio (equivalente a 30 mmol/l de Na <sup>+</sup> y 30 mmol/l de Cl <sup>-</sup> ), 5% de glucosa, 0,9% de cloruro de sodio (equivalente a 150 mmol/l de Na <sup>+</sup> y 150 mmol/l de Cl <sup>-</sup> ), 5% de glucosa, 0,45% de cloruro de sodio (equivalente a 75 mmol/l de Na <sup>+</sup> y 75 mmol/l de Cl <sup>-</sup> ).
Hidrogenocarbonato de sodio	<p><b>Solución:</b> 8,4%, en ampollas de 10 ml (equivalente a 1000 mmol/l de Na<sup>+</sup> y 1000 mmol/l de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>).</p> <p><b>Solución inyectable:</b> 1,4%, isotónica (equivalente a 167 mmol/l de Na<sup>+</sup> y 167 mmol/l de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>).</p>
<input type="checkbox"/> lactato de sodio, solución compuesta	<b>Solución inyectable.</b>
<b>26.3 Diversos</b>	
agua para inyección	Ampollas de 2 ml, 5 ml y 10 ml.

## 27. VITAMINAS Y MINERALES **R**

**R** El Subcomité observó que es necesario reexaminar este apartado de la lista para atender las necesidades de salud pública de los niños.

Ácido ascórbico	<b>Comprimidos:</b> 50 mg.
Colecalciferol*	<b>Cápsulas o comprimidos:</b> 400 UI, 1000 UI. <b>Líquido oral:</b> 400 UI/ml). * Como alternativa se puede utilizar el ergocalciferol.
Fluoruro de sodio	En cualquier formulación tópica apropiada.
Piridoxina	<b>Comprimidos:</b> 25 mg (clorhidrato).
Retinol	<b>Cápsulas:</b> 50 000 UI, 100 000 UI, 200 000 UI (como palmitato). <b>Grageas:</b> 10 000 UI (como palmitato). <b>Inyección hidromiscible:</b> 100 000 UI (como palmitato), en ampollas de 2 ml. <b>Solución oleosa oral:</b> 100 000 UI (como palmitato)/ml, en dispensador multidosis.
Riboflavina	<b>Comprimidos:</b> 5 mg.
Tiamina	<b>Comprimidos:</b> 50 mg (clorhidrato).
Yodo	<b>Cápsulas:</b> 200 mg. <b>Aceite yodado:</b> 1 ml (480 mg de yodo), 0,5 ml (240 mg de yodo), en ampollas (vía oral o inyectable); 0,57 ml (308 mg de yodo), en frasco dispensador de dosis.
<b><i>Lista complementaria</i></b>	
<i>gluconato de calcio</i>	<b><i>Inyección:</i></b> 100 mg/ml, en ampollas de 10 ml.

**Tabla 1: Medicamentos cuyo uso está sujeto a restricciones en función de la edad**

atropina	> 3 meses
azitromicina	> 6 meses
bencilpenicilina-procaína	No en recién nacidos / > 1 mes
benzoato de bencilo	> 2 años
betametasona (preparados para uso tópico)	En recién nacidos es preferible la hidrocortisona
cefazolina	> 1 mes
clindamicina	> 1 mes
clorfenamina	> 1 año
diloxanida	Peso > 25 kg
doxiciclina	> 8 años
efavirenz	> 3 años o peso > 10 kg
emtricitabina	> 3 meses
fluoxetina	> 8 años
ibuprofeno	> 3 meses
mefloquina	Peso > 5 kg o > 3 meses
metoclopramida	No en recién nacidos
prometazina	> 2 años
saquinavir	Peso > 25 kg
sulfadiazina plata	> 2 meses
tetracaína	No en recién nacidos prematuros
trimetoprim	> 6 meses

## Índice

- abacavir (ABC)  
acetilcisteína  
aciclovir  
*ácido acetilsalicílico*  
ácido ascórbico  
ácido benzoico + ácido salicílico  
ácido fólico  
*ácido p-aminosalicílico*  
ácido salicílico  
ácido valproico (valproato sódico)  
agua para inyección  
albendazol  
*alopurinol*  
alquitrán de hulla  
*amikacina*  
amodiaquina  
amoxicilina  
amoxicilina + ácido clavulánico  
ampicilina  
*anfotericina B*  
antitoxina diftérica  
artemetero  
artemetero + lumefantrina  
artesanato  
*asparaginasa*  
atropina  
*azatioprina*  
azitromicina  
*bario, sulfato de*  
bencilpenicilina  
bencilpenicilina benzatina  
bencilpenicilina-procaína  
benznidazol  
benzoato de bencilo  
betametasona  
*bleomicina*  
budesónida  
bupivacaína  
cafeína, citrato de  
calamina, loción de  
calcioedetato de sodio  
*capreomicina*  
carbamazepina  
carbón activado  
cefazolina  
*ceftazidima*  
ceftriaxona  
*ciclofosfamida*  
*cicloserina*  
*ciclosporina*  
ciprofloxacino  
*cisplatino*  
*citarabina*  
*clindamicina*  
clofazimina  
*clorambucilo*  
cloranfenicol  
clorfenamina  
clorhexidina  
cloro, compuestos a base de  
cloroquina  
cloroxilenol  
clorpromazina  
cloruro de potasio  
cloruro de sodio  
cloxacilina  
codeína  
colecalfiferol  
*concentrado de complejo del factor IX*  
*(factores de la coagulación, II, VII, IX y X)*  
*concentrado de factor VIII*  
*dacarbazina*  
*dactinomicina*  
dapsona  
*daunorubicina*  
deferoxamina  
dexametasona  
diazepam  
didanosina (ddI)  
*dietilcarbamazina*  
digoxina  
diloxanida  
dimercaprol  
ditranol  
*dopamina*  
doxiciclina  
*doxorubicina*  
efavirenz (EFV o EFZ)  
eflornitina  
emtricitabina (FTC)  
epinefrina (adrenalina)  
eritromicina  
*espirolactona*  
estavudina (por4T)  
estavudina + lamivudina + nevirapina  
estibogluconato de sodio



estreptomina		lopinavir + ritonavir (LPV/r)
etambutol		<i>Lugol, solución de</i>
etanol		manitol
<i>etionamida</i>		mebendazol
<i>etopósido</i>		mefloquina
<i>etosuximida</i>		meclumina, antimonioato de
fenitoína		melarsoprol
fenobarbital		<i>mercaptapurina</i>
fenoximetilpenicilina		<i>metformina</i>
fitomenadiona		metilrosanilina, cloruro de (violeta de genciana)
<i>flucitosina</i>		metoclopramida
fluconazol		<i>metotrexato</i>
fluoresceína		metronidazol
fluorouracilo		miconazol
fluoruro de sodio		morfina
<i>fluoxetina</i>		naloxona
<i>folinato de calcio</i>		nelfinavir (NFV)
furosemida		neomicina, sulfato de + bacitracina
gentamicina		neostigmina
gluconato de calcio		nevirapina (NVP)
glucosa		niclosamida
glucosa con cloruro de sodio		nifurtimox
glutaral		nistatina
griseofulvina		nitrofurantoína
haloperidol		<i>ofloxacino</i>
halotano		<i>oxamniquina</i>
<i>heparina sódica</i>		óxido nitroso
<i>hidroclorotiazida</i>		oxígeno
hidrocortisona	3	paracetamol
hidrogenocarbonato de sodio		paromomicina
hidróxido de aluminio		penicilamina
hidróxido de magnesio		pentamidina
hidroxocobalamina		permanganato de potasio
ibuprofeno	2	permetrina
<i>imipenem + cilastatina</i>		peróxido de benzoílo
inmunoglobulina antiponzoñosa		pirantel
inmunoglobulina antirrábica		pirazinamida
inmunoglobulina antitetánica (humana)		<i>piridostigmina</i>
<i>inmunoglobulina humana normal</i>		piridoxina
insulina de acción intermedia		pirimetamina
insulina inyectable (soluble)		podofilo, resina de
isoniazida		povidona yodada
ivermectina		prazicuantel
<i>kanamicina</i>		prednisolona
ketamina		primaquina
lactato de sodio, solución compuesta		<i>procarbazina</i>
lamivudina (3TC)		proguanil
levamisol		prometazina
levotiroxina		<i>propiltiouracilo</i>
lidocaína		propranolol
lidocaína + epinefrina (adrenalina)		<i>protamina, sulfato de</i>

quinina  
ranitidina  
retinol  
ribavirina  
riboflavina  
rifampicina  
rifampicina + isoniazida  
rifampicina + isoniazida + pirazinamida  
ritonavir  
sal ferrosa  
salbutamol  
sales de rehidratación oral  
saquinavir (SQV)  
*selenio, sulfuro de*  
*solución para diálisis intraperitoneal*  
*sulfadiazina*  
sulfadiazina plata  
sulfadoxina + pirimetamina  
sulfametoxazol + trimetoprim  
sulfato de cinc  
suramina sódica  
suxametonio  
tetracaína  
tetraciclina  
tiamina  
tiopental  
triclabendazol  
trimetoprim  
tropicamida  
tuberculina, derivado proteínico purificado (DPP)  
urea  
vacuna antidiftérica

2

vacuna antigripal  
vacuna antineumocócica  
vacuna antiparotidítica  
vacuna antipoliomielítica  
vacuna antirrábica  
vacuna antirruibéolica  
vacuna antisarampionosa  
vacuna antitetánica  
vacuna antitifoidea  
vacuna BCG  
vacuna contra el cólera  
vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b  
vacuna contra la encefalitis japonesa  
vacuna contra la fiebre amarilla  
vacuna contra la hepatitis A  
vacuna contra la hepatitis B  
vacuna contra la meningitis meningocócica  
vacuna contra la tos ferina  
vacuna contra la varicela  
vacuna contra rotavirus  
*vancomicina*  
vecuronio  
*vinblastina*  
*vincristina*  
violeta de genciana (cloruro de metilrosanilina)  
*warfarina*  
yodo  
*yoduro de potasio*  
zidovudina (ZDV o AZT)  
zidovudina + lamivudina  
zidovudina + lamivudina + nevirapina