

PRINCIPIOS DE FARMACOLOGIA PEDIATRICA

CONICET

Facundo Garcia Bournissen. Pediatra, Farmacologo
Servicio de Chagas, Hospital de Niños “R Gutierrez”

¿Por qué farmacología pediátrica?

Grandes avances regulatorios y de la etica de investigacion farmacologica (ej la creacion de la FDA) resultaron de casos (accidentales) de toxicidad severa o inesperada en niños

En muchos de estos casos los niños respondieron a una droga o excipiente de forma diferente que los adultos

Año	Grupo etario	Compuesto	ADR
1937	Niños	Sulfanilamida (dietilenglicol)	Insuficiencia renal
1956	Neonatos	Sulfisoxazol	Kernicterus
1959	Neonatos	Cloranfenicol	Sindrome bebe gris
1961	Fetos	Talidomida	Focomielia
Hoy	Fetos	Isotretinoina	Malformaciones SNC

¿Por qué farmacología pediátrica?

Grandes avances regulatorios y de la etica de investigacion
farmacologica (ej la creacion de la FDA) resultaron de casos
de toxicidad severa o inesperada en niños

LOS NIÑOS NO SON ADULTOS PEQUEÑOS!

Año	Grupo etario	Compuesto	Evento
1937	Niños	Sulfanilamida (dietilenglicol)	Insuficiencia renal
1956	Neonatos	Sulfisoxazol	Kernicterus
1959	Neonatos	Cloranfenicol	Sindrome bebe gris
1961	Fetos	Talidomida	Focomielia
Hoy	Fetos	Isotretinoina	Malformaciones SNC

¿Por qué investigación en pediatría?



Desastres farmacológicos, cuyas víctimas fueron principalmente niños, llevaron a medicamentos mas seguros y efectivos...

para los adultos

Los niños en general fueron privados de los beneficios de dichos avances
(las embarazadas y los ancianos tambien...)

¿Por qué investigación en pediatría?



Los niños no son adultos pequeños...
pero son humanos!

**Y merecen la misma consideración que
otros humanos, incluyendo el acceso a
medicamentos seguros y efectivos**

¿Por qué los niños son diferentes?



Los niños no son adultos en miniatura:

- Compliance
- Falta de formulaciones adecuadas
- Diferencias en farmacocinética (ADME)
- Diferencias en farmacodinamia:
 - Enfermedades diferentes
 - Respuestas diferentes
 - Eventos adversos diferentes

Categorías ICH-11

ORIENTATIVAS (y arbitrarias)!

- Recién nacido pretérmino
- Recién nacido término (0-27d)
- Infantes (infants and toddlers) (28d-23m)
- Niños (2-11a)
- Adolescentes (12-16/18a)*

* Depende de la region

ICH Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population; note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99). [Http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/271199EN.pdf](http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/271199EN.pdf)



Farmacocinética

(lo que el organismo le hace a la droga)

Formulaciones y compliance



- Las formulaciones pediátricas son escasas
- La falta de formulaciones adecuadas dificulta la administración de medicamentos a los niños, especialmente los más pequeños
- El desarrollo de formulaciones pediátricas es una deuda enorme de la industria farmacéutica con los niños

Formulaciones y compliance



“Drugs don’t work in patients who don’t take them”

(Los medicamentos no funcionan en los pacientes que no los toman)...

(C. Everett Koop, MD – Surgeon general USA 1982)

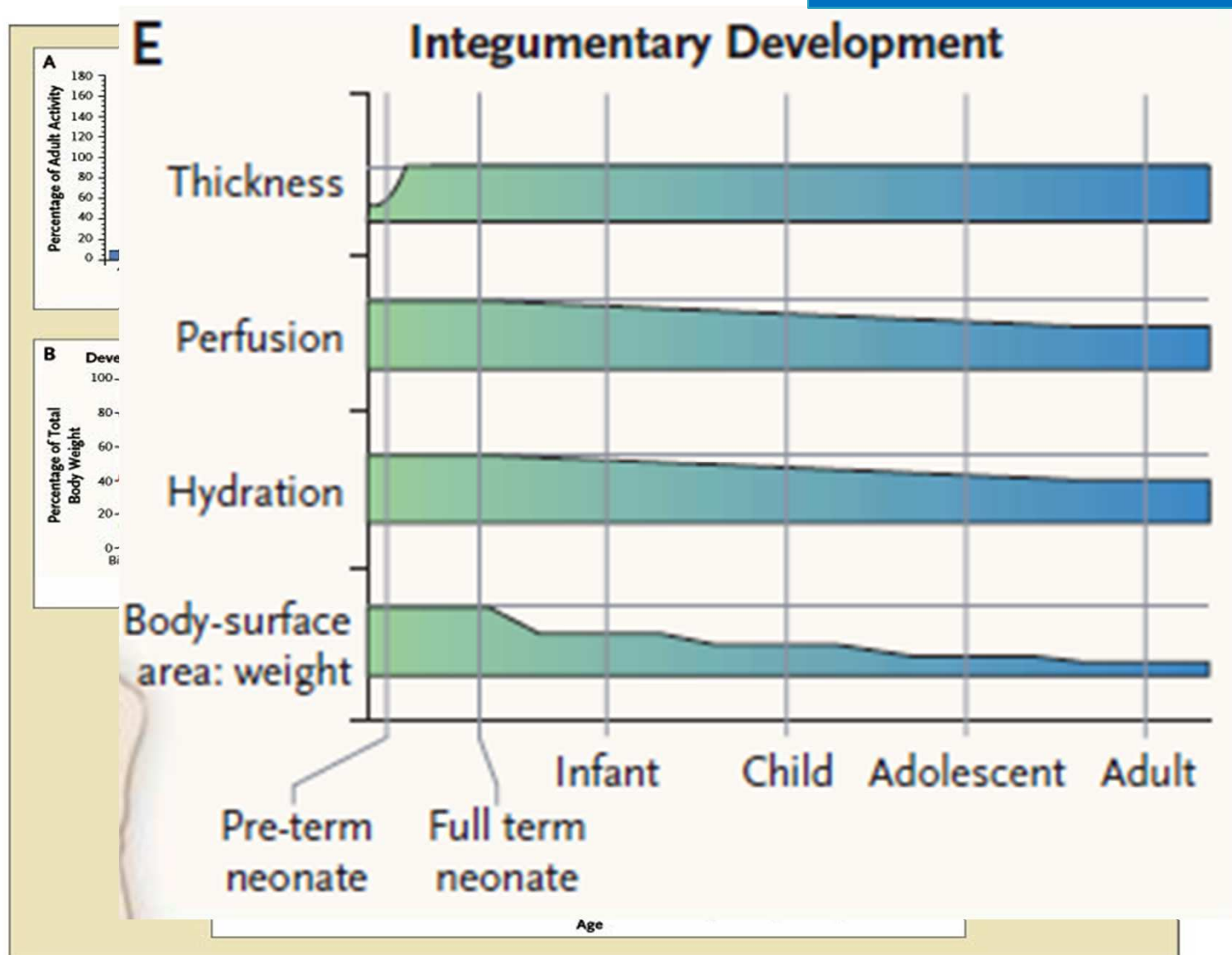


**Over the
counter**



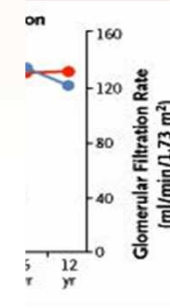
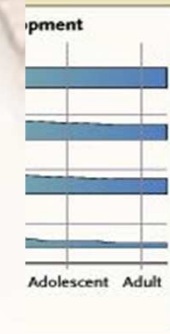
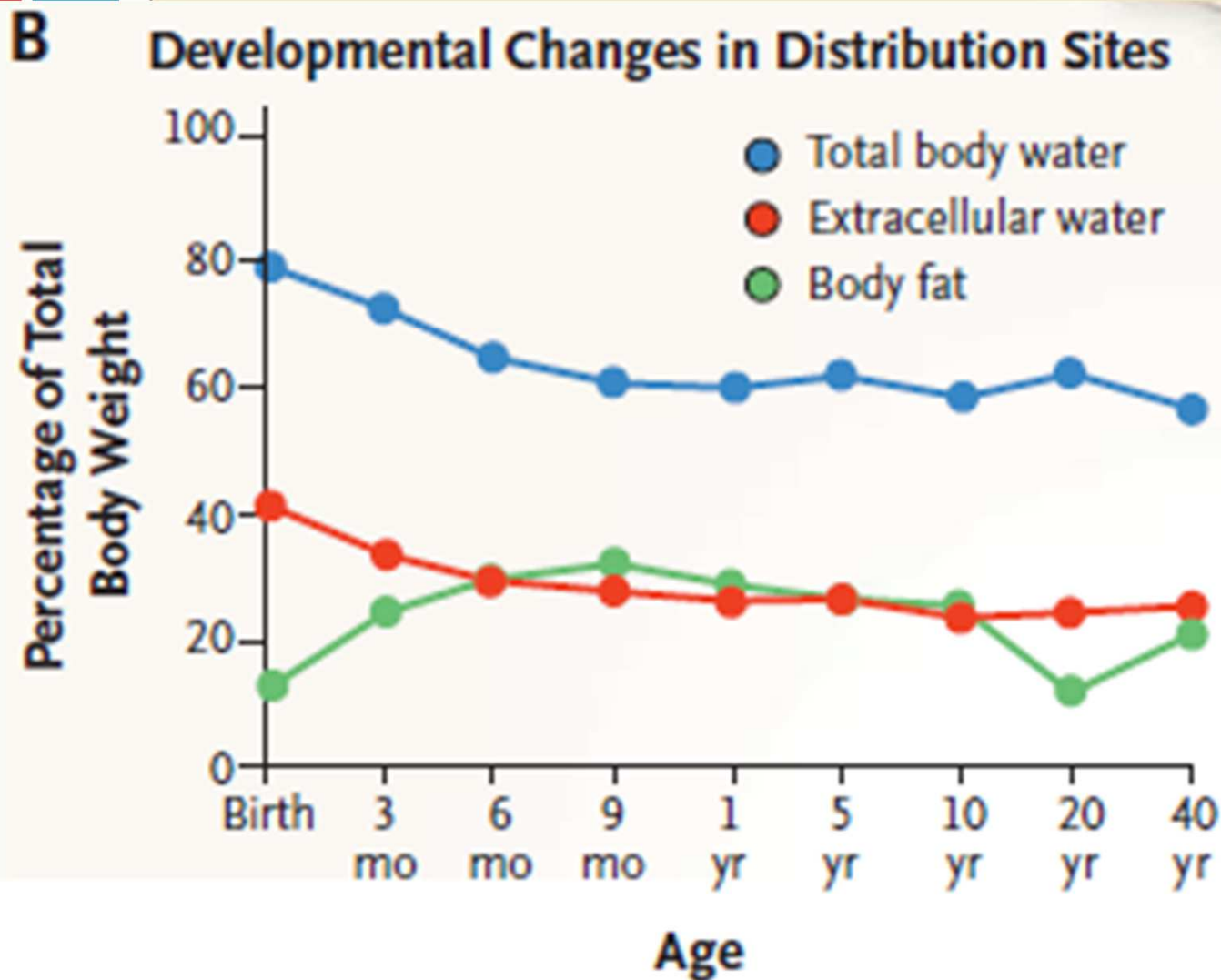
Absorción

Absorción



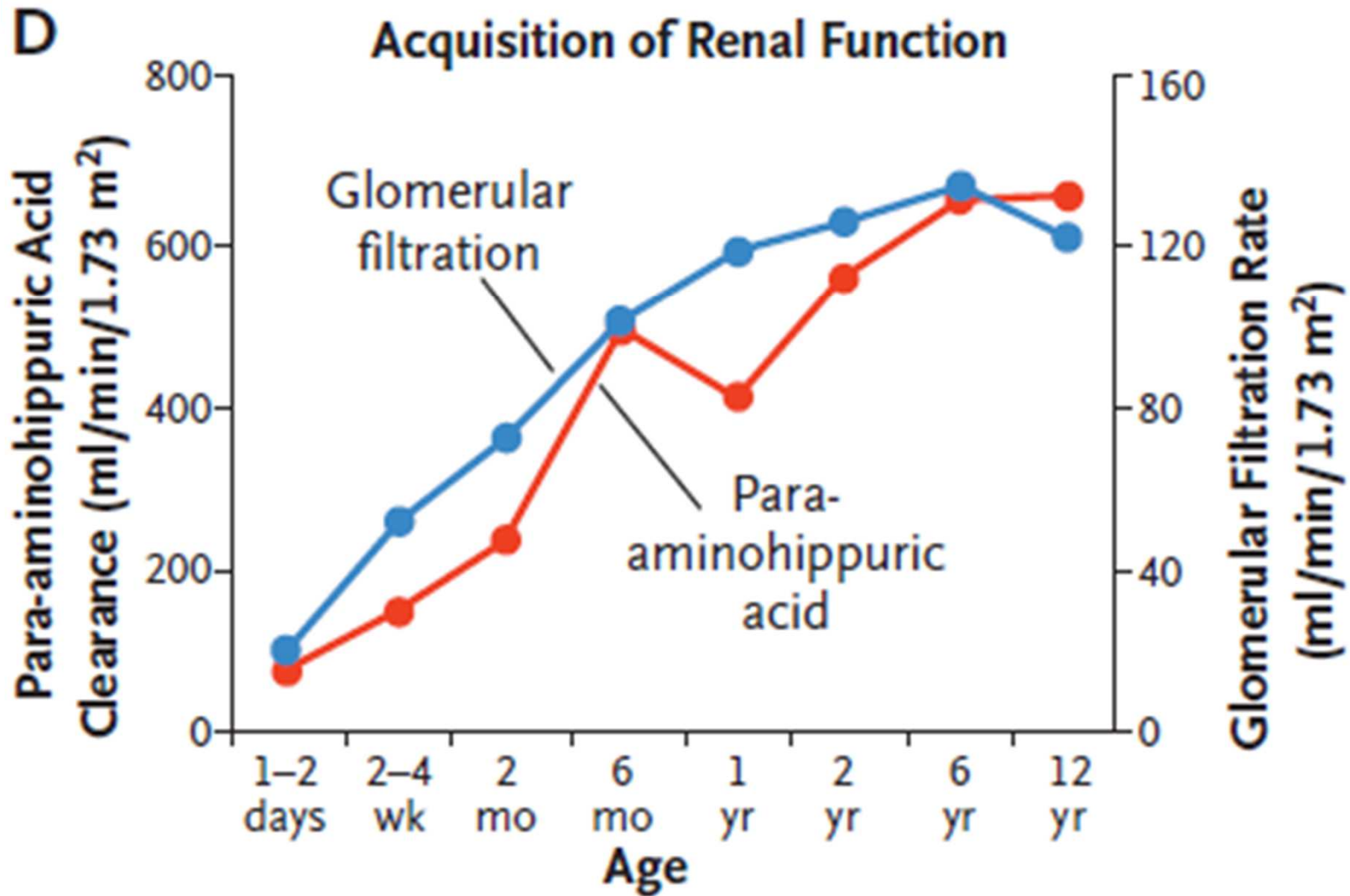
Distribución

Distribución



Ontogenia renal

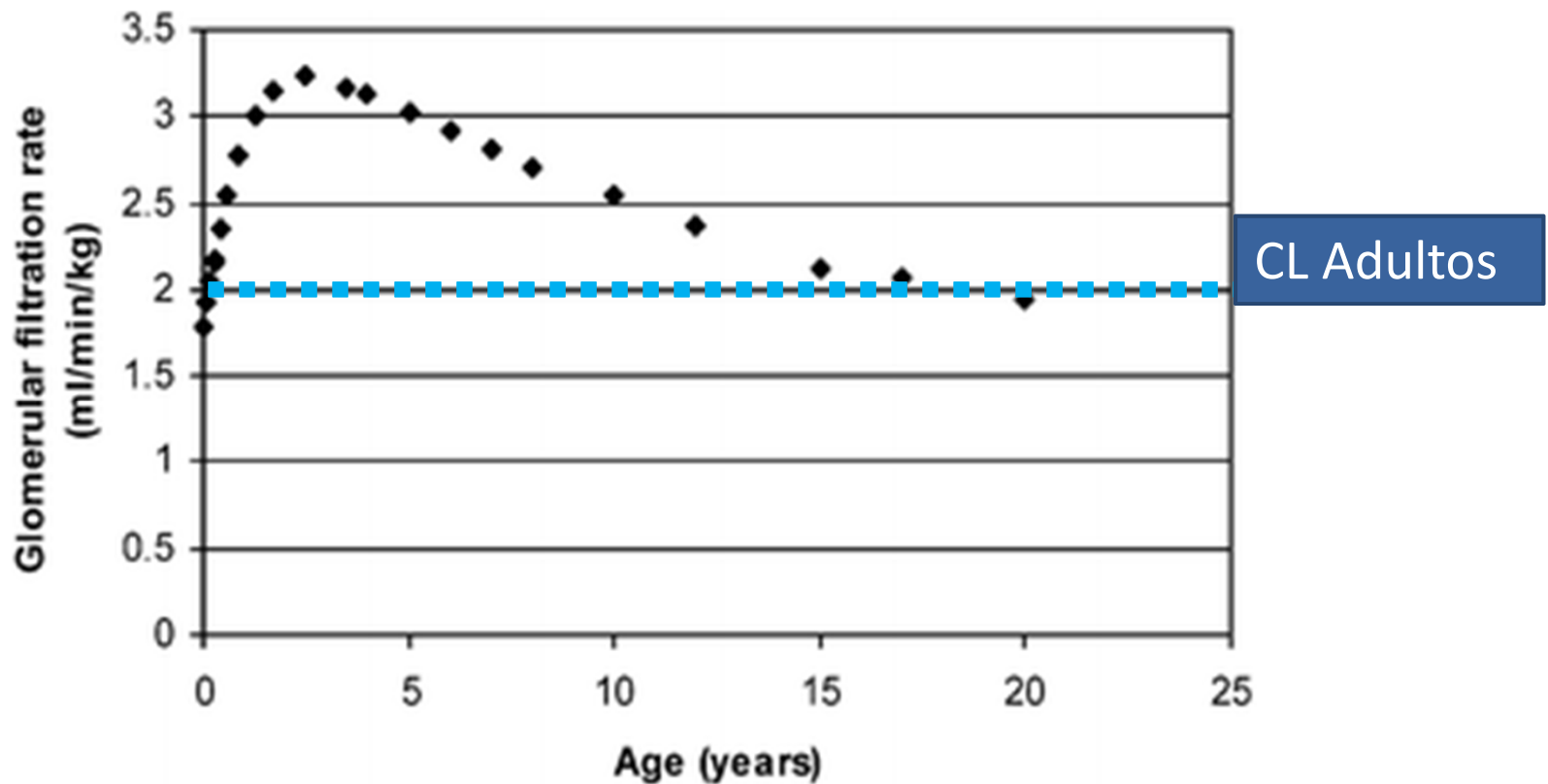
Eliminación Renal



Ontogenia renal

- Filtrado glomerular
 - Bajo al nacimiento
 - Recien nacido de término - 10-15 ml/min/m²
 - Prematuro - 5-10 ml/min/m²
 - El filtrado se duplica a la semana de vida
 - Valores adultos a los 6-12 meses (~70ml/min/m²)
- Función (secreción) tubular
 - Baja al nacimiento
 - Valores adultos al año de vida

Filtrado glomerular



Chen et al, Pediatr Nephrol (2006) 21: 160-168

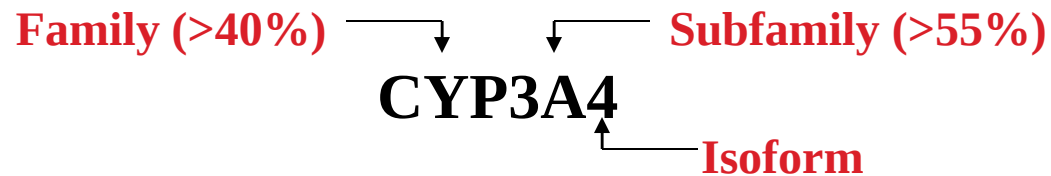
Eliminación hepática



- **Fase 1** (oxidación, hidrólisis, reducción, demetilación)
 - Baja actividad al nacimiento
 - Velocidad de maduración variable
 - Actividad en niños (3 – 6 a) excede la de los adultos
- **Fase 2** (glucuronidación, acetilación, metilación)
 - Glucuronidación ↓ al nacimiento
 - Sulfatación ~ al nacimiento
 - Acetilación ↓ al nacimiento; fenotipo adulto (lento o rápido) a los 12 – 15 meses

Enzimas Citocromo P450 (CYP)

- Superfamilia de enzimas fase 1 (oxidacion, demetilacion)



- 17 Familias, 39 subfamilias en humanos
- CYP1, CYP2, CYP3 principales metabolizadores de drogas
- La mitad de las drogas: metabolizada por CYP3A
- CYP3A4 es la CYP hepatica mas abundante; metaboliza mas de 50 drogas

CYP

VIDA FETAL

CYP3A7*

CYP1A1

CYP3A5

POSTNATAL

CYP2D6

CYP3A4*

CYP2C9

CYP2C18/19

CYP2E1

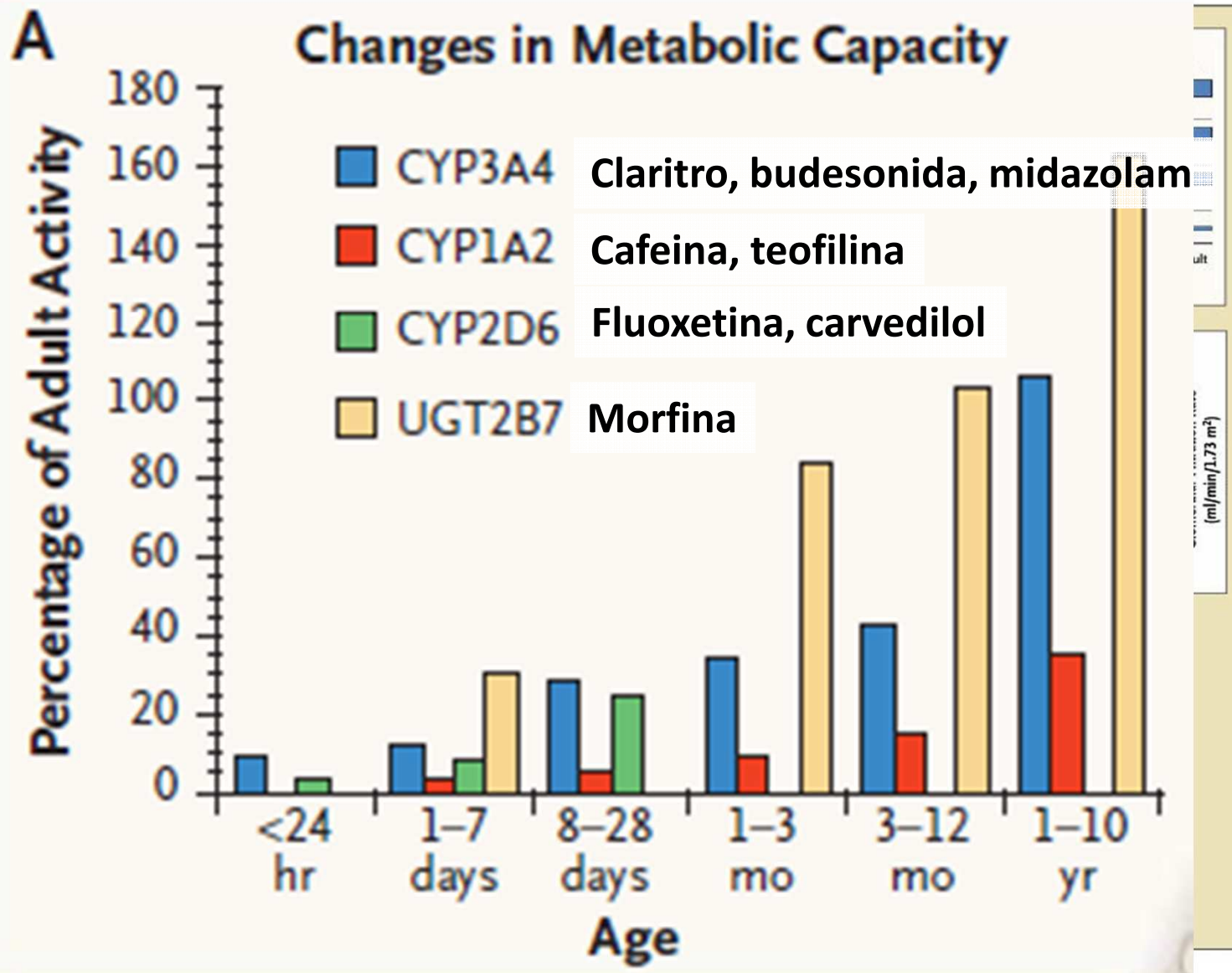
>3 MESES

CYP1A2

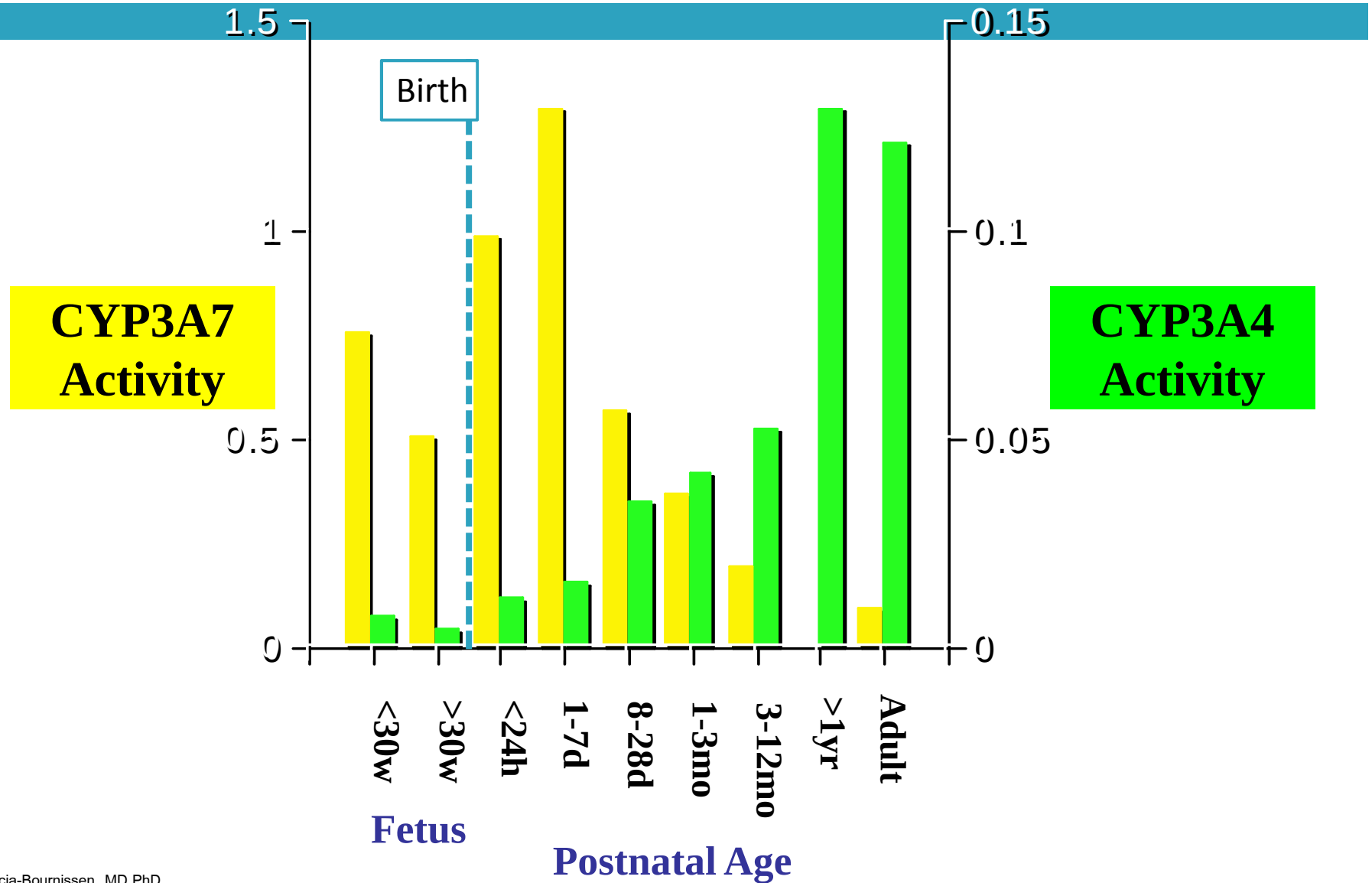


Ontogenia CYPs

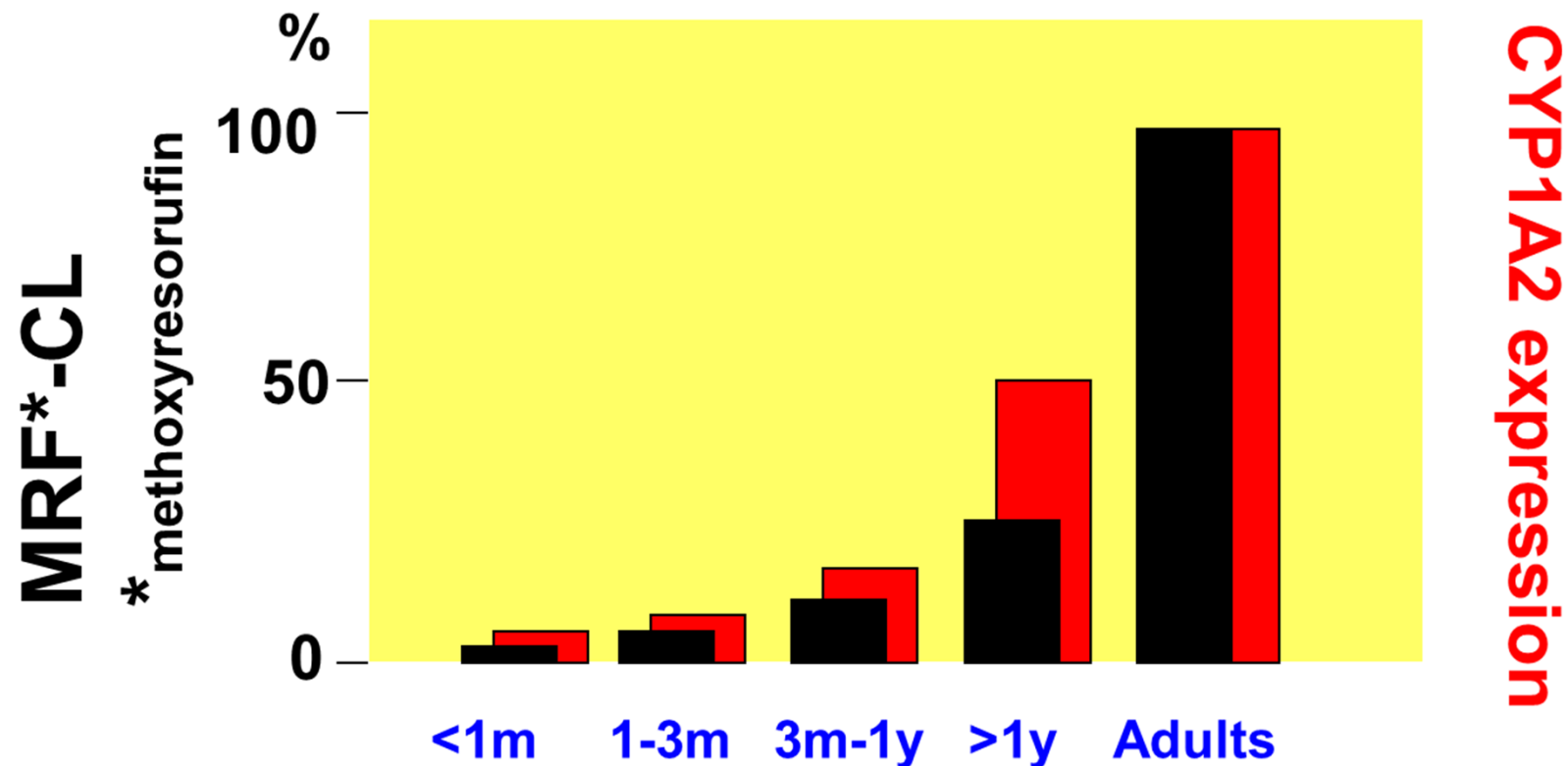
Eliminación Hepática



Ontogenia CYPs (CYP 3A7 → 3A4)

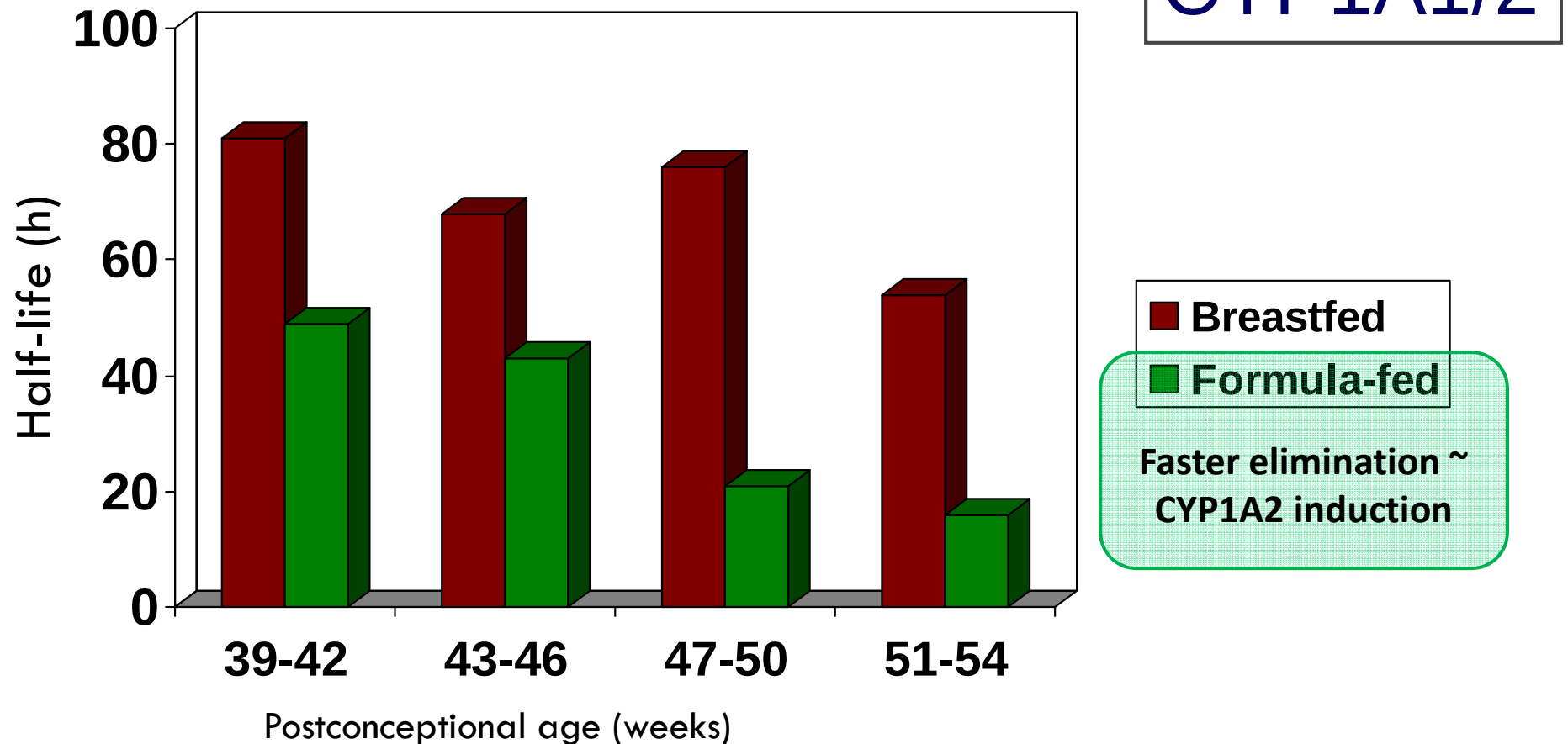


CYP1A2 (metab cafeina, teofilina)



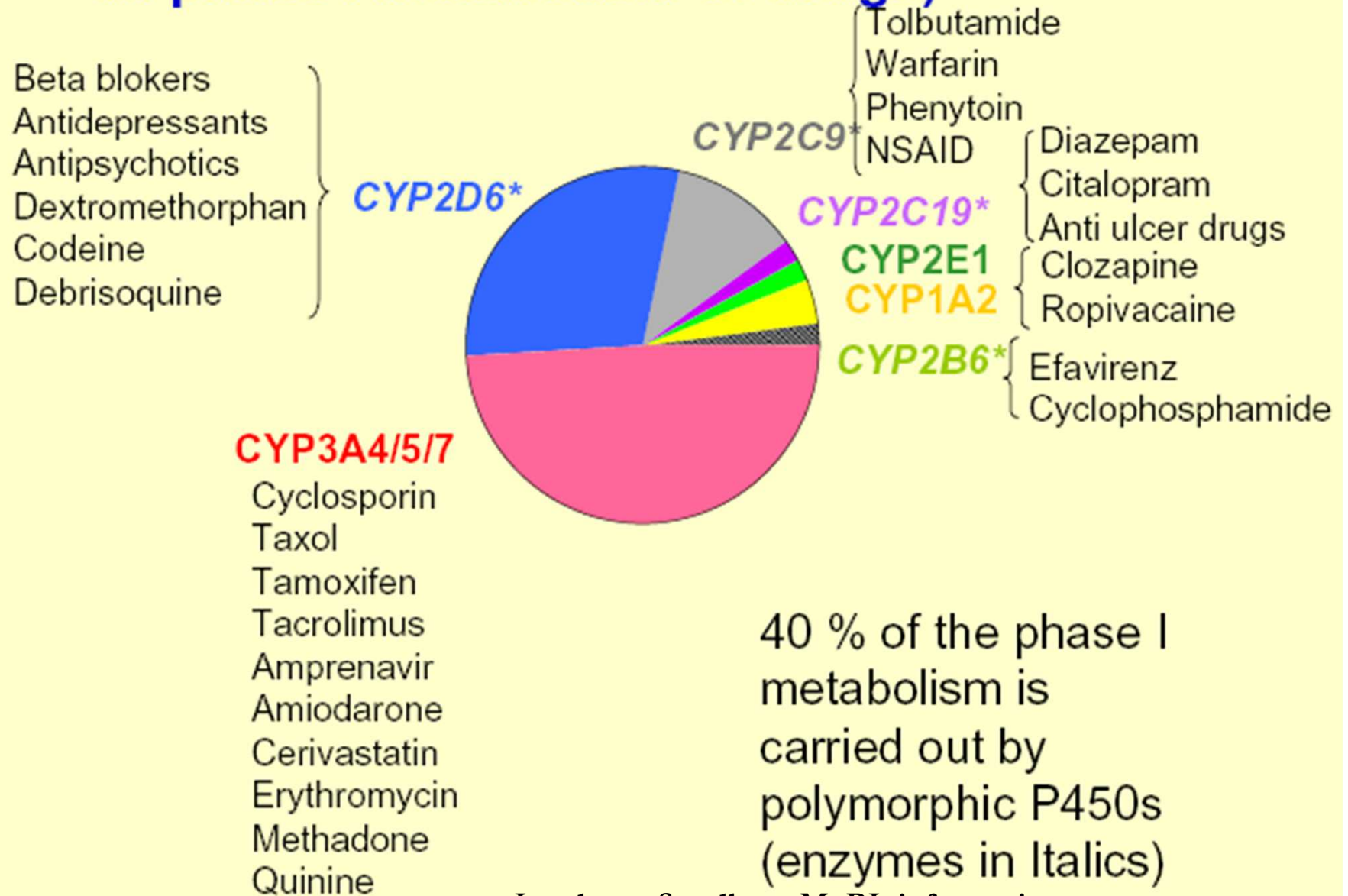
Sonier and Cresteil 1998

Slow caffeine elimination in infants



Le Guennec and Billon. *Pediatrics* 1987;79:264-8

CYP dependent metabolism of drugs (80 % of all phase I metabolism of drugs)



Inhibidores e inductores metabolismo de drogas

Inhibidores

- ❑ Claritromicina
- ❑ Eritromicina
- ❑ Quinidina
- ❑ Azoles (e.g ketoconazol)
- ❑ Isoniazida
- ❑ Ciprofloxacina
- ❑ Jugo de pomelo
- ❑ Amiodarona

Inductores

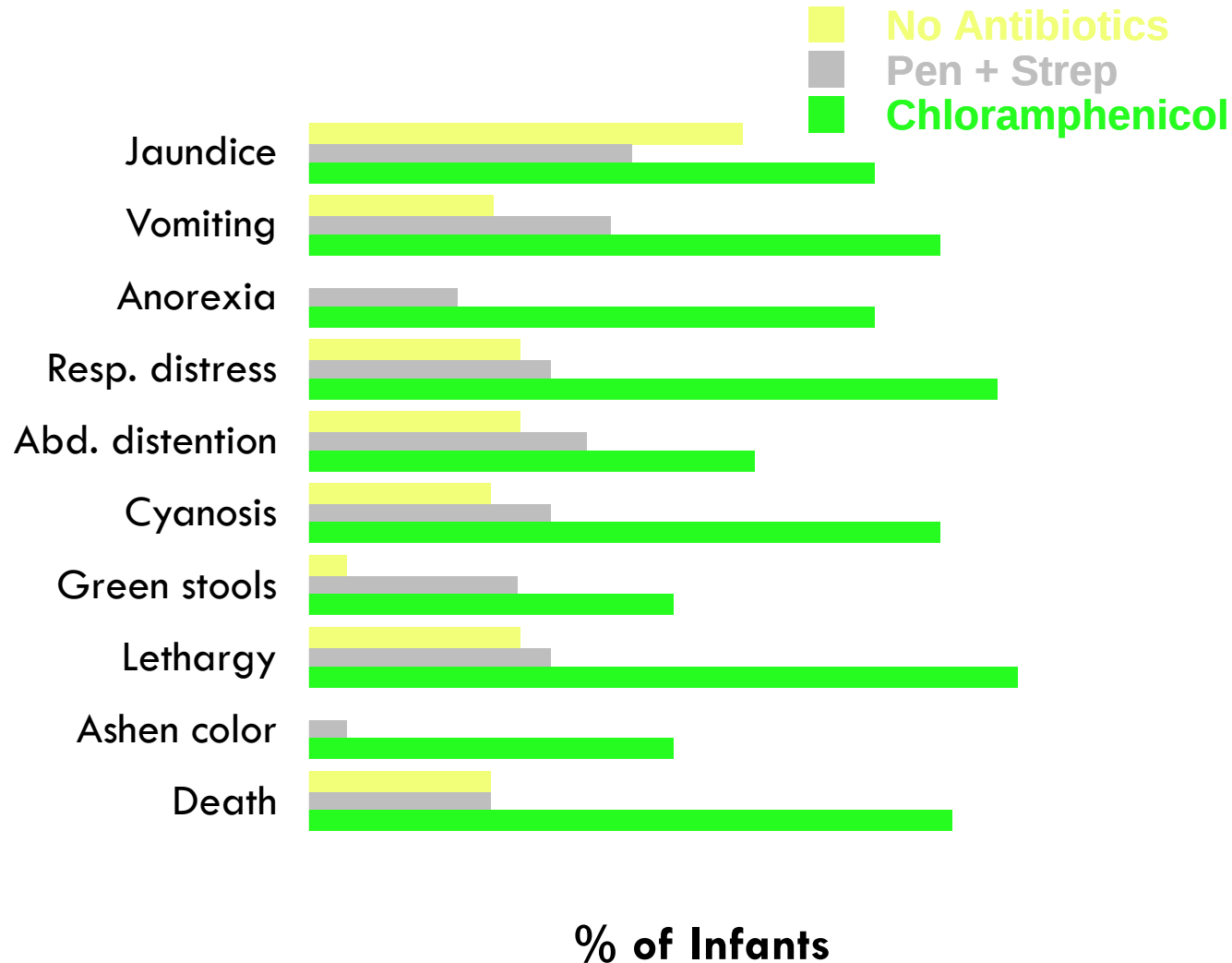
- ❑ Rifampicina
- ❑ Rifabutina
- ❑ Fenobarbital
- ❑ Carbamazepina
- ❑ Fenitoina
- ❑ Cimetidina
- ❑ Omeprazol
- ❑ Fluoxetina

Chloramphenicol in Premature Infants

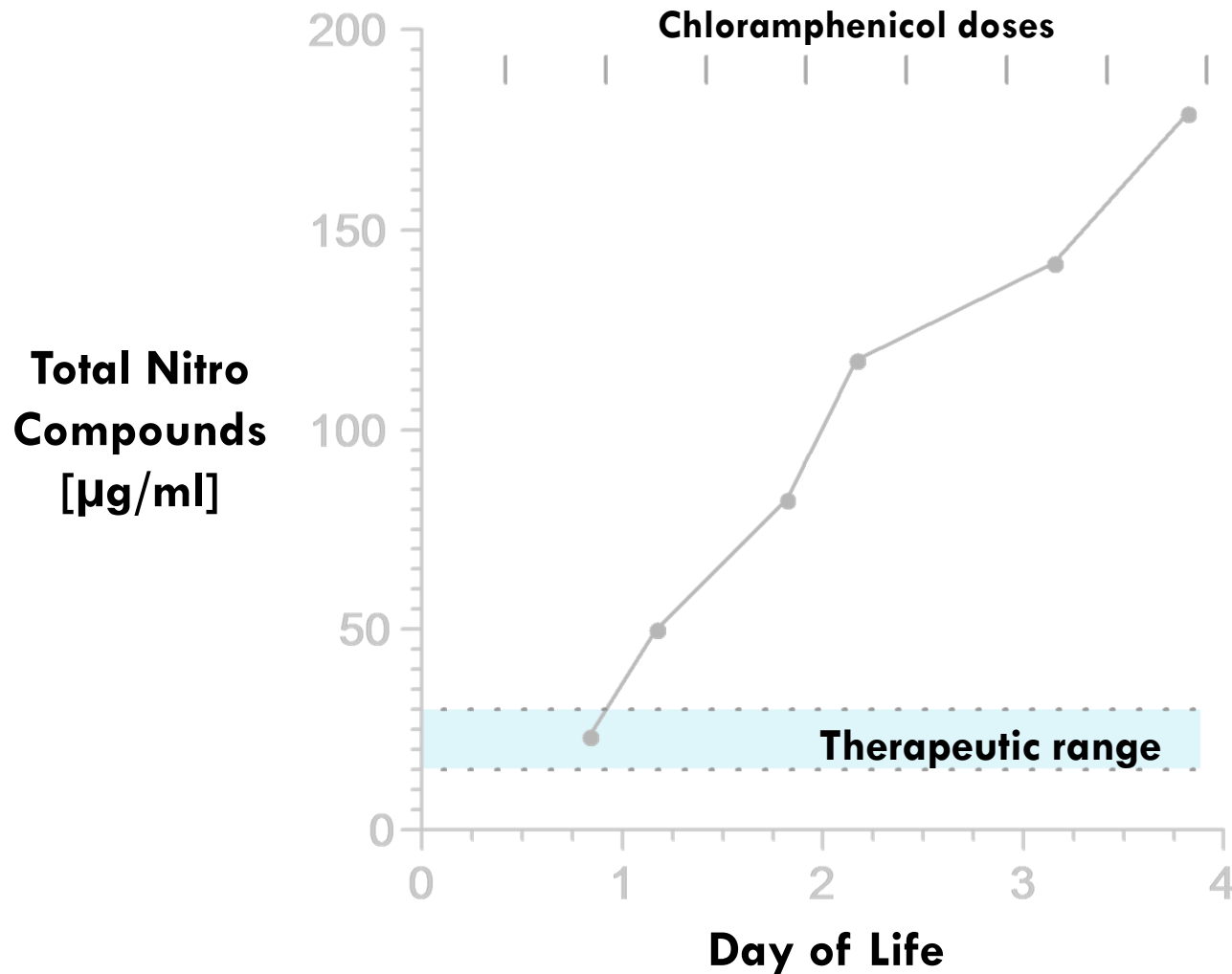
Premature infants born ≥ 24 hrs after ROM

	All Infants		2001-2500 gm	
	n	Deaths	n	Deaths
No antibiotics	32	6	17	1
Pen + strep	33	6	24	0
Chloramphenicol	30	19	16	8
Pen + strep + chloramphenicol	31	21	15	6

Gray Baby Syndrome

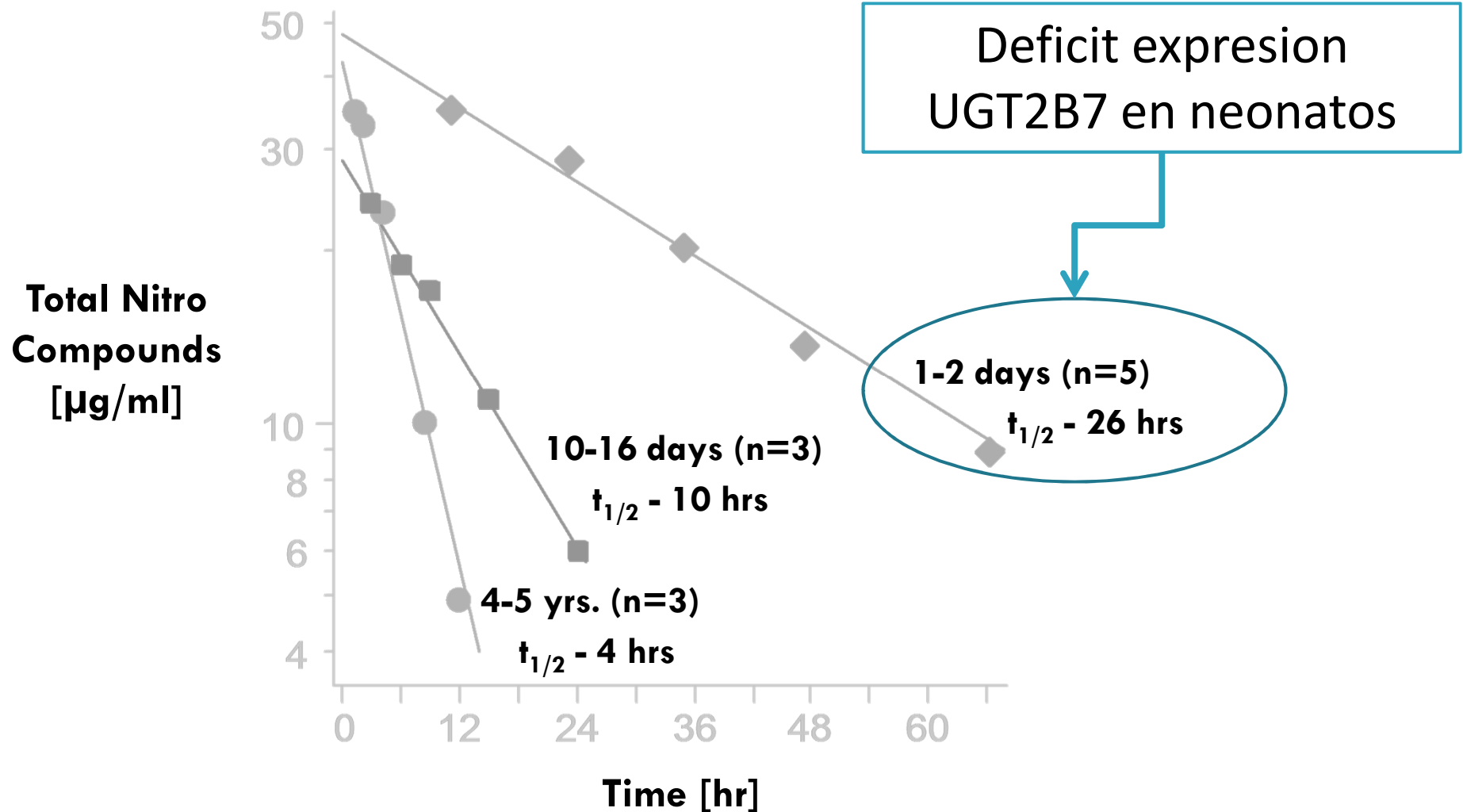


Chloramphenicol Blood Levels



Burns et al., NEJM 261:1318-21, 1959

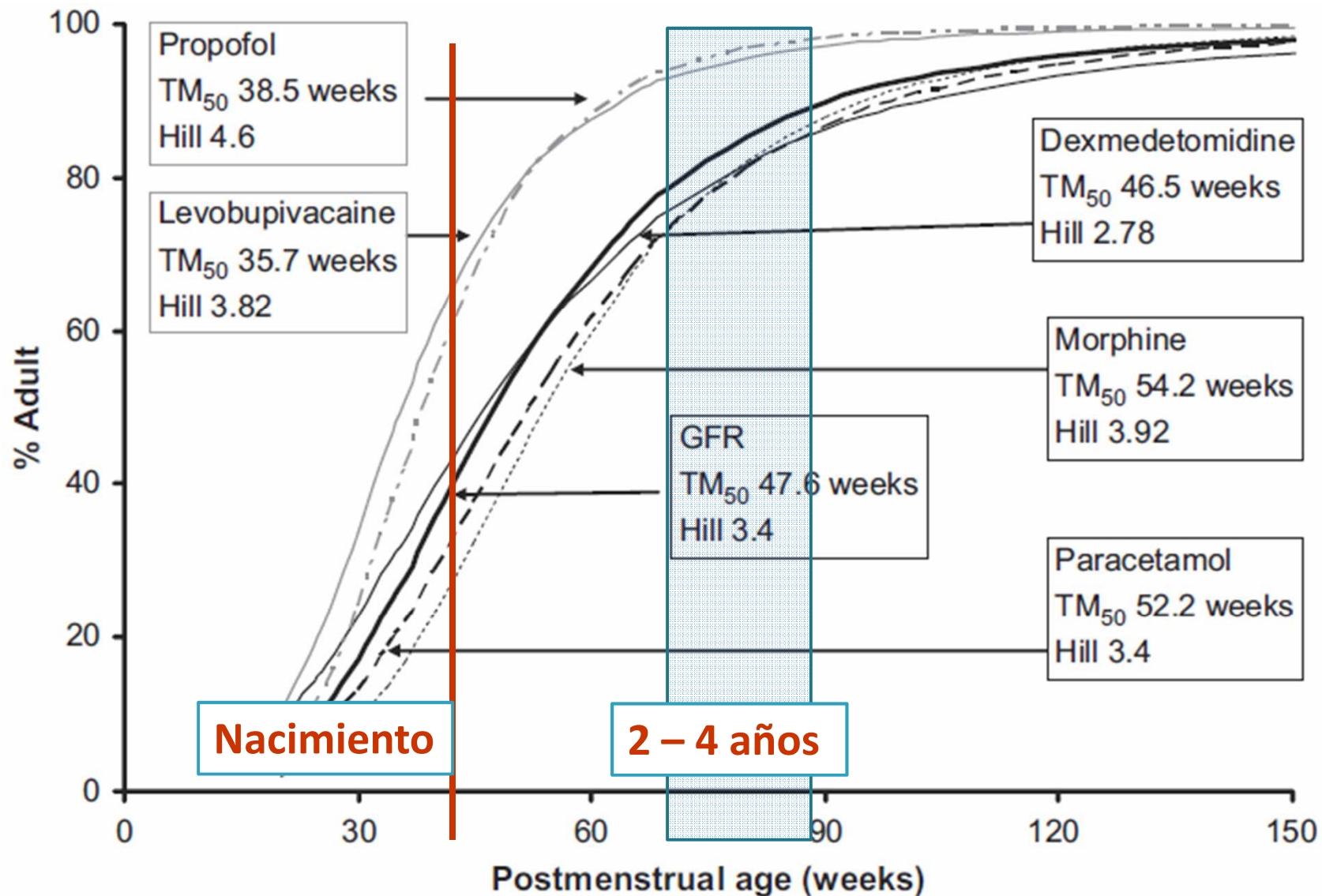
Chloramphenicol Pharmacokinetics

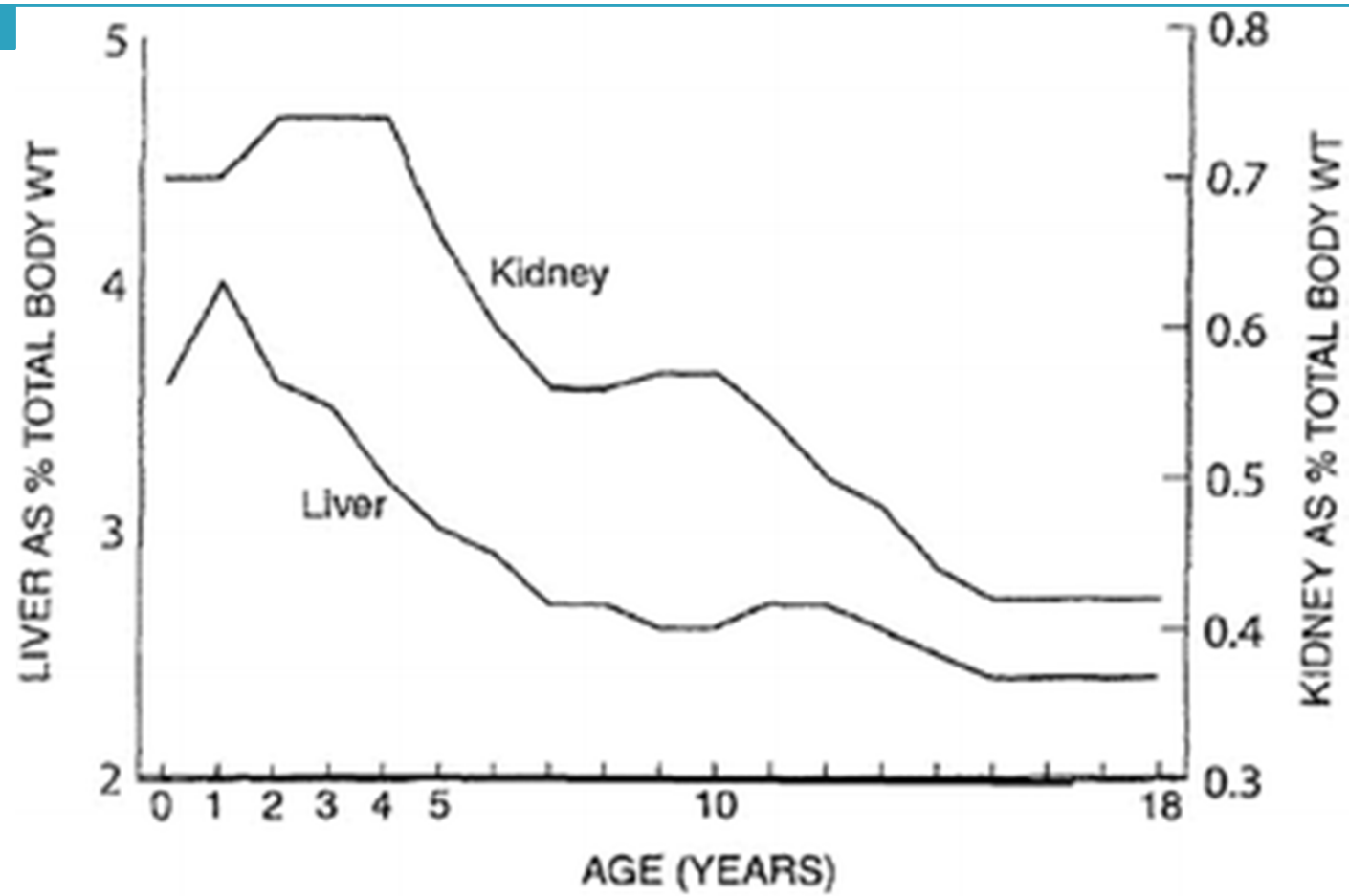


Farmacocinética - Clearance

- La eliminación de la mayor parte de las drogas no alcanza los niveles adultos hasta el final de la infancia (2 – 3 años)
- Se debe anticipar diferencias en la eliminación de la mayor parte de las drogas, sobre todo en niños pequeños
- El uso de dosis extrapoladas de los adultos sin tomar en cuenta la maduración del clearance puede llevar a errores en dosificación (como mínimo...)

Maduración del clearance





Chen et al, Pediatr Nephrol (2006) 21: 160-168

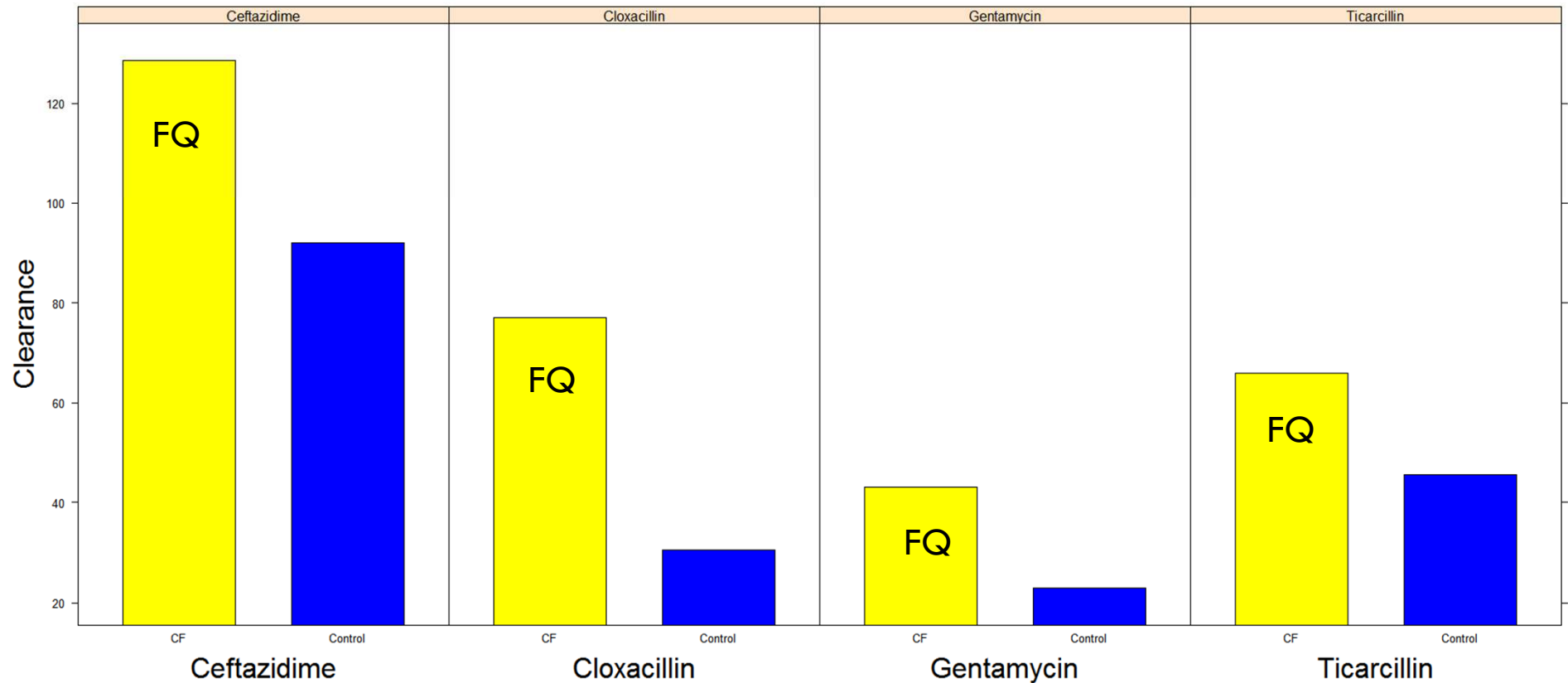
Farmacocinética - Clearance



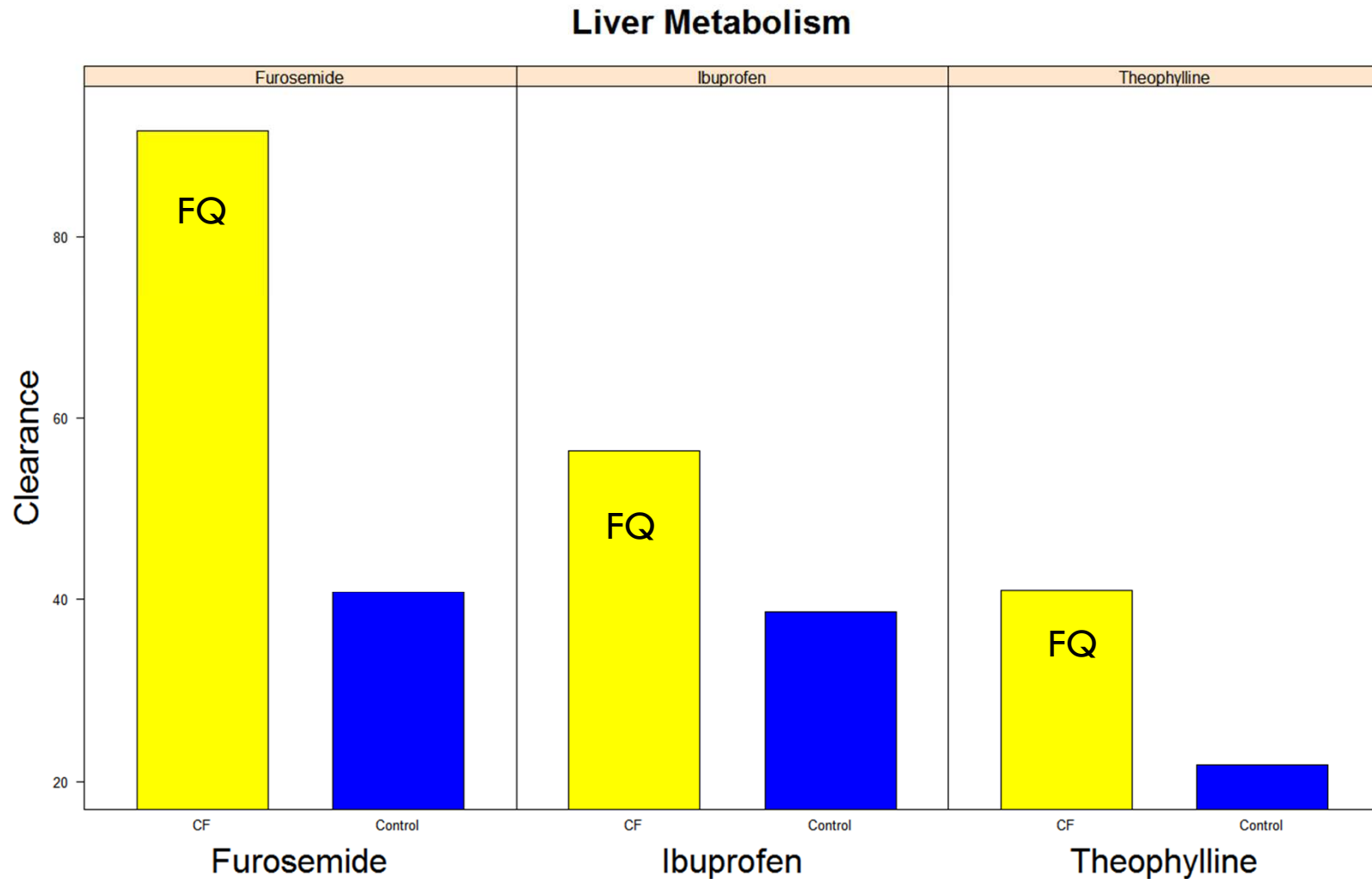
- La dosis adulta, corregida por el peso (e.g. mg/kg) lleva a sobreexposición a menores de 2 años
- En algunos casos, la dosis por peso lleva a exposición subterapéutica en niños 3-6a
- Los efectos de la enfermedad sobre la farmacocinética en niños no está estudiada en casi ningún caso

Clearance renal en fibrosis quística

Renal Elimination



Clearance hepatico en fibrosis quistica



Y?

Pediatric Pulmonology 44:148–154 (2009)

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Linezolid in Children With Cystic Fibrosis

Roberto P. Santos, MD,^{1*} Claude B. Prestidge, MD,² Michael E. Brown, MD,²

cohort study; medical records of children with MRSA-associated pulmonary exacerbations treated with linezolid (10 mg/kg/dose IV every 8h) were reviewed. Linezolid peak and trough

effect. No patient achieved the target PD ratio of $AUC/MIC > 80$. MRSA persisted in sputum or throat culture after treatment with linezolid. Conclusions: Additional PK and PD data are needed to optimize linezolid therapy in children with cystic fibrosis; it is likely that higher doses will be needed.

Y?

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Apr. 2011, p. 1684–1692
0066-4804/11/\$12.00 doi:10.1128/AAC.01308-10
Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 55, No. 4

Emergence of Linezolid-Resistant *Staphylococcus aureus* after Prolonged Treatment of Cystic Fibrosis Patients in Cleveland, Ohio[▽]

Andrea Endimiani,^{1,2,3} Martha Blackford,⁴ Elliot C. Dasenbrook,^{1,5} Michael D. Reed,⁴

Farmacocinética - conclusión



- Los niños pequeños tienen una capacidad limitada para eliminar las drogas
- Se debe anticipar los efectos de la ontogenia sobre la disposición de las drogas en base a mecanismos y ruta de eliminación
- Son indispensables estudios sistemáticos de la farmacocinética de las drogas en niños pequeños



Farmacogenética

Table 1. Pharmacogenetics of Phase I Drug Metabolism.*

Drug-Metabolizing Enzyme	Frequency of Variant Poor-Metabolism Phenotype	Representative Drugs Metabolized	Effect of Polymorphism
Cytochrome P-450 2D6 (CYP2D6)	6.8% in Sweden 1% in China ¹⁷	Debrisoquin ¹⁵ Sparteine ¹⁶ Nortriptyline ²³ Codeine ^{27,28}	Enhanced drug effect Enhanced drug effect Enhanced drug effect Decreased drug effect
Cytochrome P-450 2C9 (CYP2C9)	Approximately 3% in England ²⁹ (those homozygous for the *2 and *3 alleles)	Warfarin ^{29,30} Phenytoin ^{31,32}	Enhanced drug effect ²⁹⁻³²
Cytochrome P-450 2C19 (CYP2C19)	2.7% among white Americans ³³ 3.3% in Sweden 14.6% in China ¹⁷ 18% in Japan ³³	Omeprazole ^{34,35}	Enhanced drug effect ^{36,37}
Dihydropyrimidine dehydrogenase	Approximately 1% of population is heterozygous ³⁸	Fluorouracil ^{39,40}	Enhanced drug effect ^{39,40}
Butyrylcholinesterase (pseudocholinesterase)	Approximately 1 in 3500 Europeans ⁴¹	Succinylcholine ^{9,41}	Enhanced drug effect ^{9,41}

Table 2. Pharmacogenetics of Phase II Drug Metabolism.*

Drug-Metabolizing Enzyme	Frequency of Variant Poor-Metabolism Phenotype	Representative Drugs Metabolized	Effect of Polymorphism
N-Acetyltransferase 2	52% among white Americans ¹⁰ 17% of Japanese ⁵⁸	Isoniazid ¹⁰ Hydralazine ¹¹ Procainamide ¹²	Enhanced drug effect ¹³
Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1 (TATA-box polymorphism)	10.9% among whites ⁵⁹ 4% of Chinese ⁶⁰ 1% of Japanese ⁶⁰	Irinotecan ⁶¹ Bilirubin ⁶²	Enhanced drug effect ⁶³ Gilbert's syndrome ⁶²
Thiopurine S-methyltransferase	Approximately 1 in 300 whites ^{50,57} Approximately 1 in 2500 Asians ⁵⁷	Mercaptopurine ⁵¹ Azathioprine	Enhanced drug effect (toxicity) ^{51,53}
Catechol O-methyltransferase	Approximately 25% of whites ^{51,64}	Levodopa ^{51,65}	Enhanced drug effect ^{51,65}

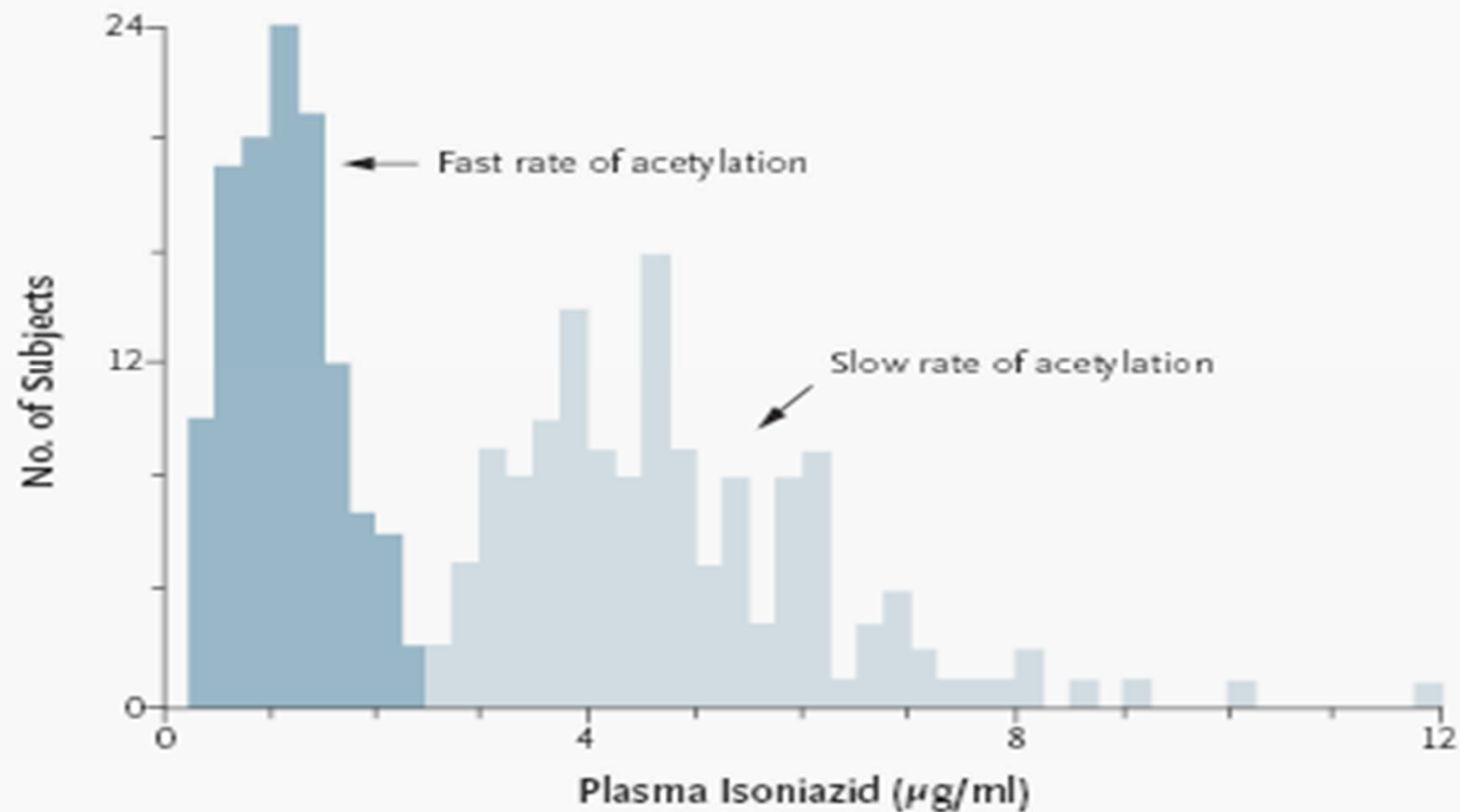
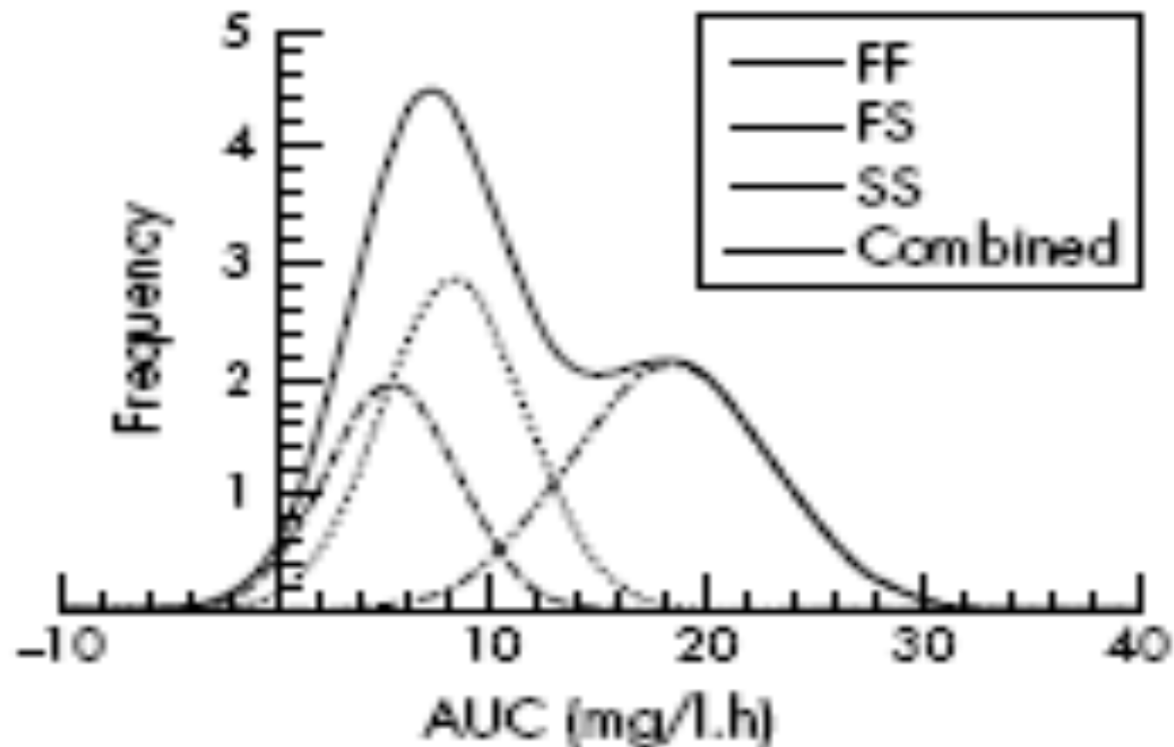


Figure 2. Pharmacogenetics of Acetylation.

Plasma isoniazid concentrations were measured in 267 subjects six hours after an oral dose. The bimodal distribution in the rate of acetylation is due to genetic polymorphisms within the *N*-acetyltransferase 2 gene. Modified from Price Evans et al.¹⁰ with the permission of the publisher.

N-acetyltransferase 2 (NAT2)

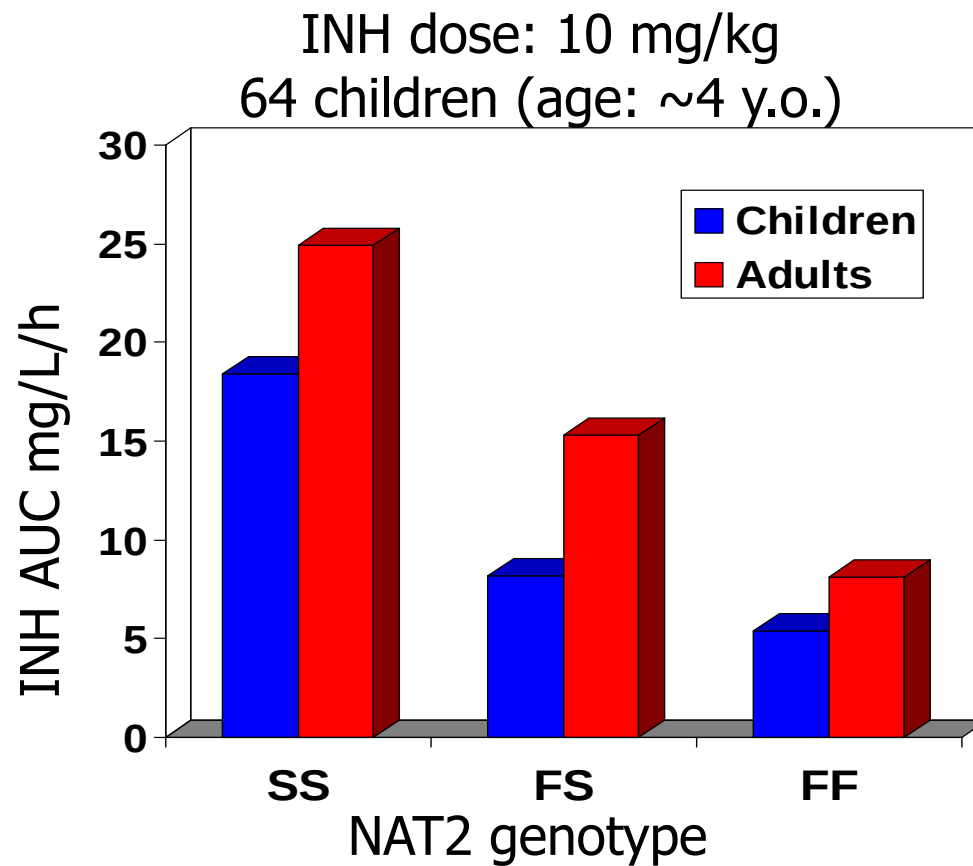
Isoniazid PK in children: NAT2 genotype defines
INH PK in 64 children (~4 y.o)



Schaaf et al. Arch Dis Child 2005

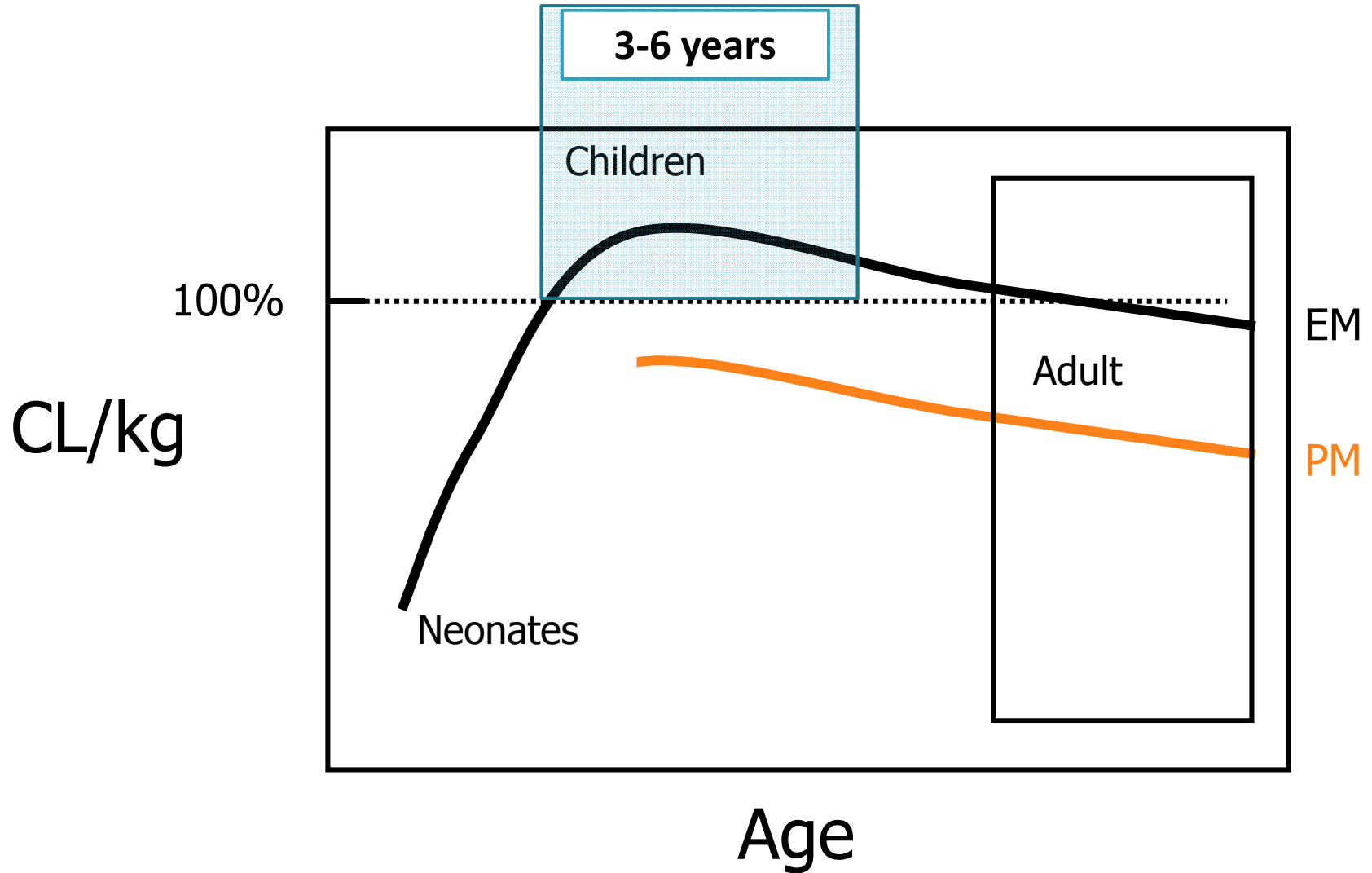
Cranswick and Mulholland. Arch Dis Child 2005

Genotipo NAT2 define PK INH niños

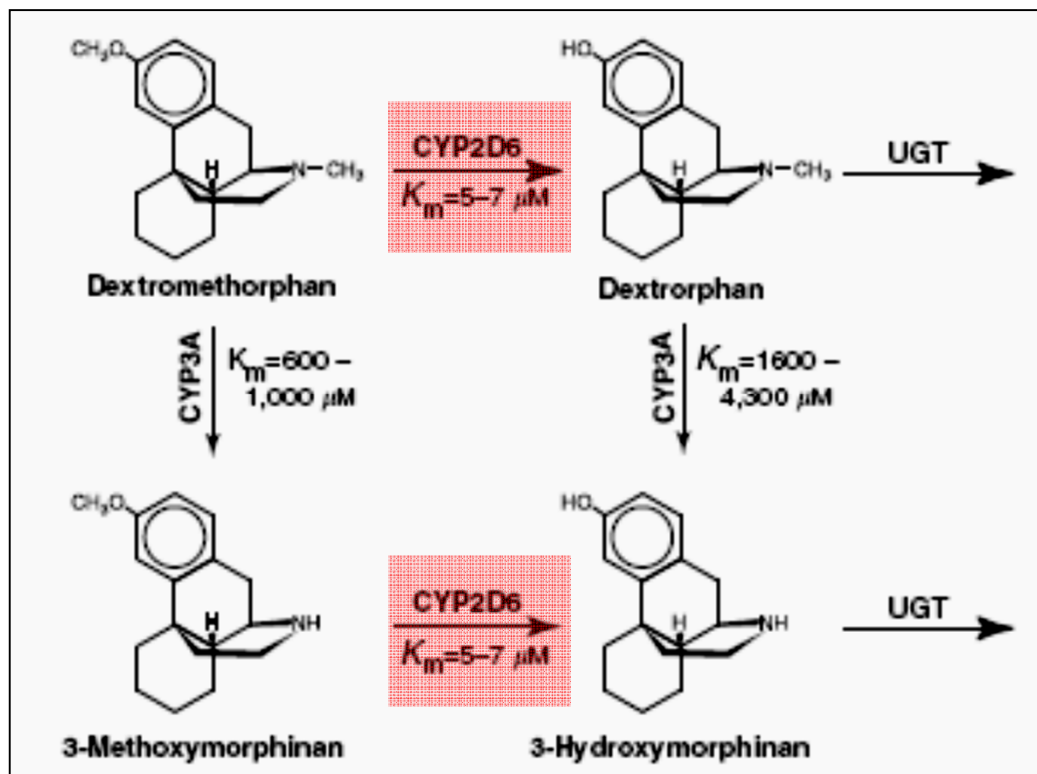


Schaaf et al. Arch Dis Child 2005

Ontogenia NAT2

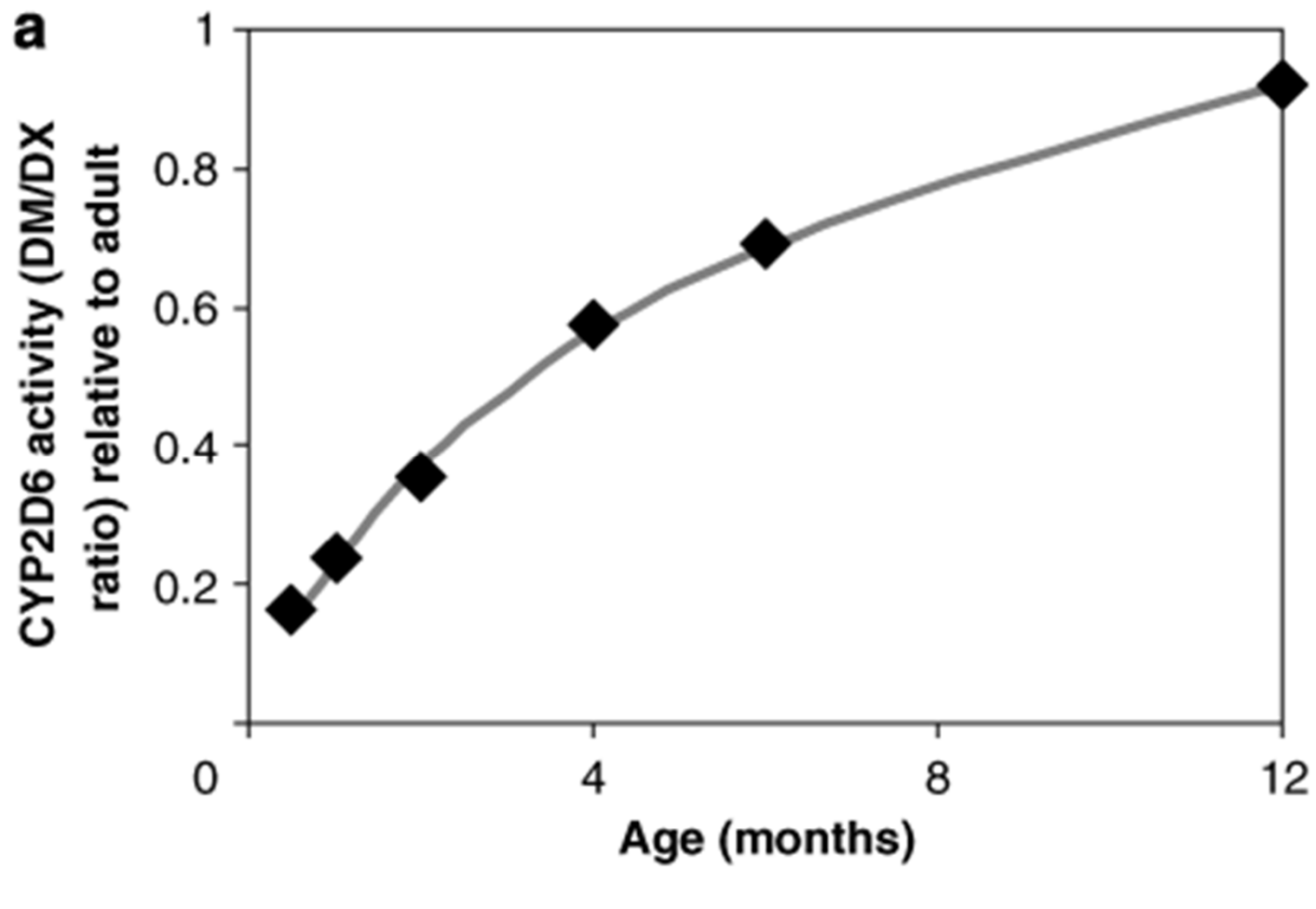


CYP2D6: dextrometorfano



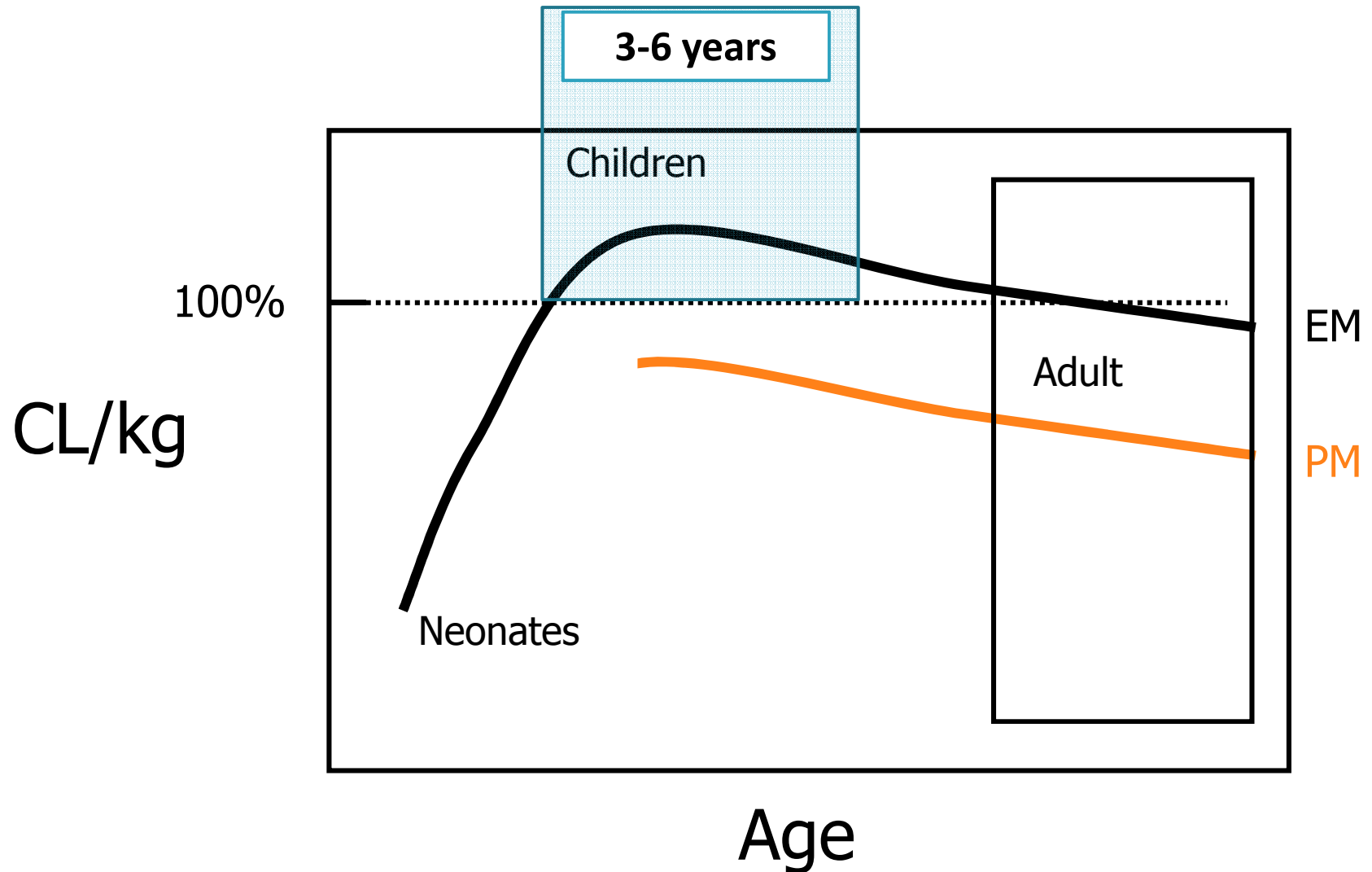
Blake et al. Clin Pharmacol Ther 2007

Genotipo CYP2D6 define DM PK niños



Johnson et al. Clin Pharmacol Ther 2008

Ontogenia CYP2D6



Farmacogenetica

- Los polimorfismos de expresion de enzimas del metabolismo ya se expresan en la infancia, y pueden tener significado clinico.
- Los polimorfismos en la expresion de los CYP se manifiestan durante la infancia temprana, pero su ontogenia no esta claramente definida aun
- Se piensa que los recién nacidos son metabolizadores lentos en su mayor parte
- El verdadero fenotipo se expresa durante el primer año de vida para la mayor parte de los CYPs



FARMACODINAMIA

(Lo que la droga le hace al organismo)

Diferencias en farmacodinamia



Los niños tienen diferencias farmacodinámicas con los adultos:

- Enfermedades diferentes
- Respuestas diferentes
- Eventos adversos diferentes

Diferencias en farmacodinamia



- Muchas enfermedades en niños son diferentes de los adultos (leucemia, HIV, infecciones, HTA, etc)
- Ciertas enfermedades son prevalentes en niños (e.g. neuroblastoma, sd Kawasaki, BQL, FPQ, etc)
- La farmacodinamia de algunas drogas (por lo menos) difieren entre adultos y niños (y neonatos)
- Algunas enfermedades de la infancia desarrollan complicaciones severas en la adultez

En que son diferentes los niños?



- Riesgo de eventos adversos (EA)
 - EAs desconocidos / inesperados
 - Severidad de EAs
- Riesgo de menor eficacia
 - Dosis subterapéuticas
 - Uso de drogas mejor conocidas (mas viejas) pero con menor eficacia

Eventos adversos específicos niños

Droga	Efecto (ADR)
Aspirina	Síndrome de Reye
Alcohol Bencílico	Acidosis metabólica neonatos (gaspig syndrome)
Cloranfenicol	Síndrome del bebé gris
Digoxina	Resistencia a ADR
Etanol	Toxicidad aumentada
Gentamicina	Menor nefrotoxicidad
Sulfonamidas	Kernicterus
Tetraciclina	Descoloración dental
Acido Valproico	Daño hepático (<4 a)

Farmacodinamia



No es ético realizar estudios de farmacocinética en niños sin estudiar también la farmacodinamia

Dr Nick Holford

Conclusión



La falta de estudios farmacológicos pediátricos adecuados expone a los niños a eventos adversos inesperados o severos ya que los medicamentos se usan con información limitada

Conclusión



La falta de estudios farmacológicos pediátricos también priva a los niños de medicamentos útiles, por información insuficiente o sesgada (por ej, provenientes de adultos o animales)

Ejs (hay muchos!):

- Fluoroquinolonas
- AZT
- Benznidazol / nifurtimox
- medicacion psiquiatrica (antidepresivos, etc)
- (etc, etc, etc...)

¿Por qué investigación en pediatría?



**Los niños no son adultos pequeños...
pero son humanos!**

**Y merecen los mismos derechos que
otros humanos, incluyendo el acceso a
medicamentos seguros y efectivos**

American Academy of Pediatrics



Es un **imperativo moral** estudiar formalmente las drogas en niños de manera que puedan tener acceso igualitario tanto a los agentes terapéuticos existentes como a los nuevos

AAP Committee on Drugs. *Guidelines for the Ethical Conduct of Studies to Evaluate Drugs in Pediatric Populations* - Pediatrics 1995;95:286



PREGUNTAS?

RECREO!!!



Investigacion en pediatria

Uso “off label”

- <40% de los medicamentos en uso en pediatría se estudiaron en niños
(Solo se estudiaron en adultos)
- Pero sin información de estudios pediátricos, la única forma de dosificar es ajustar la dosis de los adultos (por ej, por kg de peso)
- Es posible que la dosis ajustada sea inefectiva, o incluso peligrosa

El uso “off label” es terapia “de segunda mano”

Obstáculos a estudios pediátricos



La única forma correcta de tener
medicamentos aprobados en pediatría es...

**estudiándolos en esa población
de manera segura, ética y controlada**

Es etico hacer estudios pediatricos?

Sin estudios pediatricos, como sabemos?:

- Cual droga usar?
- Si es segura?
- Si es efectiva?
- **Que dosis?(!!)**
- Que eventos adversos esperar?



Investigacion en pediatria



¿Es etico *NO* realizar
investigacion en la
poblacion pediatrica?

Obstáculos a estudios pediátricos



La única forma correcta de tener
**o acaso es más ético usar drogas en niños
solo basándose en la información de los
adultos? (off label!)**



Investigacion en pediatria



Hacer estudios pediatricos permite:

- Identificar la dosis optima para la poblacion pediatrica
- Generar formulaciones pediatricas para cada edad, que sean seguras y efectivas
- Encontrar tratamientos para enfermedades exclusivamente pediatricas, o que son diferentes en los niños
- Entender como pueden afectar los medicamentos el desarrollo

Investigacion en pediatria



Hacer estudios pediatricos permite a los participantes:

- Ayudar a otros niños (altruismo), incluyendo a los de las generaciones futuras (por ej, vacunas)
- Acceder a tratamientos nuevos
- Ser monitoreados mas de cerca
- Tener acceso a medicina de punta y a personal medico / cientifico de primer nivel

Estudios clinicos pediatricos



Deben ser:

- Eticamente aceptables
- Diseñados para responder la pregunta cientifica planteada, y con **poder adecuado**
- Solo utilizar placebo cuando **no exista** un control activo apropiado
- Utilizar instrumentos y “outcomes” validados y apropiados para la edad
- Ser apropiados para el grupo etario a incluir
- Utilizar diseños adecuados para pequeñas muestras*

Un buen estudio pediatrico

- Es un avance (ej. terapeutico) importante
- Incluye numero minimo de sujetos necesario (pero suficientes!)
- Representa un beneficio para los participantes
- No incluye estudios innecesarios
- Realizado por personal bien entrenado (enfermeras ***pediatricas***, extraccionistas ***pediatricos***, investigadores clinicos ***pediatras***)
- Minimiza tiempo que el niño esta alejado de sus actividades habituales (escuela, juego, flia, etc)

Obstáculos a estudios pediátricos



- Los medios suelen presentar el estudio de medicamentos no aprobados (experimental) como ilegal o subestándar
- El termino “experimento” se usa en un contexto peyorativo, implicando que los sujetos expuestos estan siendo explotados
- Es imprescindible educar a los padres y a los medios (y a los medicos...) sobre los aspectos del proceso de desarrollo de medicamentos

Necesidad: EDUCACION!

- Mucha gente (adultos, medicos, periodistas) no parece darse cuenta que los niños se enferman, y **requieren tratamiento**
- El tratamiento farmacológico ocurrirá con o sin:
 - Conocimiento claro de las dosis óptimas
 - Seguimiento del resultado y consecuencias de la farmacoterapia
 - Informe de los resultados a otros

Toda nueva droga efectiva en adultos eventualmente sera probada en niños

Cambios debido a investigacion



Ejemplos:

- Tamoxifeno: Nenas 2-10a con Sd McCune-Albright (pubertad precoz)
- Pravastatina, atorvastatina, simvastatina: OK niños con hipercolesterolemia familiar
- Atomoxetina: OK ADHD desde 6a
- Vinorelbine: Inutil para tumores solidos pediatricos
- Betametasona crema: NO RECOMENDADA para aplicacion topica en pacientes <12a; riesgo aumentado de supresion del eje, y atrofia dermica

Conclusión



Los niños no son adultos pequeños...

PERO SON HUMANOS!



Principios prescripcion pediatrica

Administracion medicamentos niños



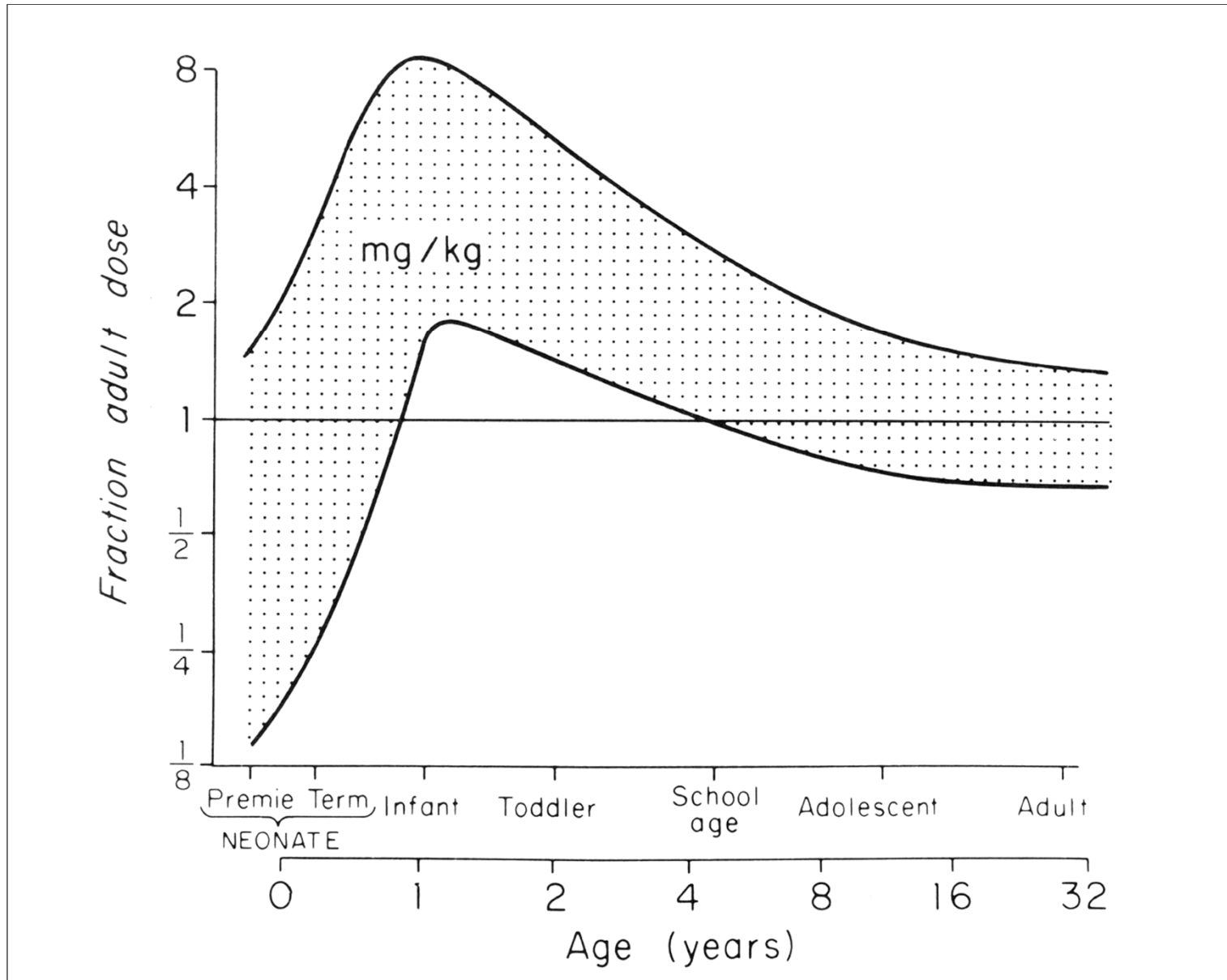
Limitada por la disponibilidad de formulaciones:

- Formulaciones liquidas
 - Administracion con jeringa, o cuchara o vaso medidor
- Tabletas, capsulas
- Supositorios
- Inhalables
- Topicos (cremas, etc)

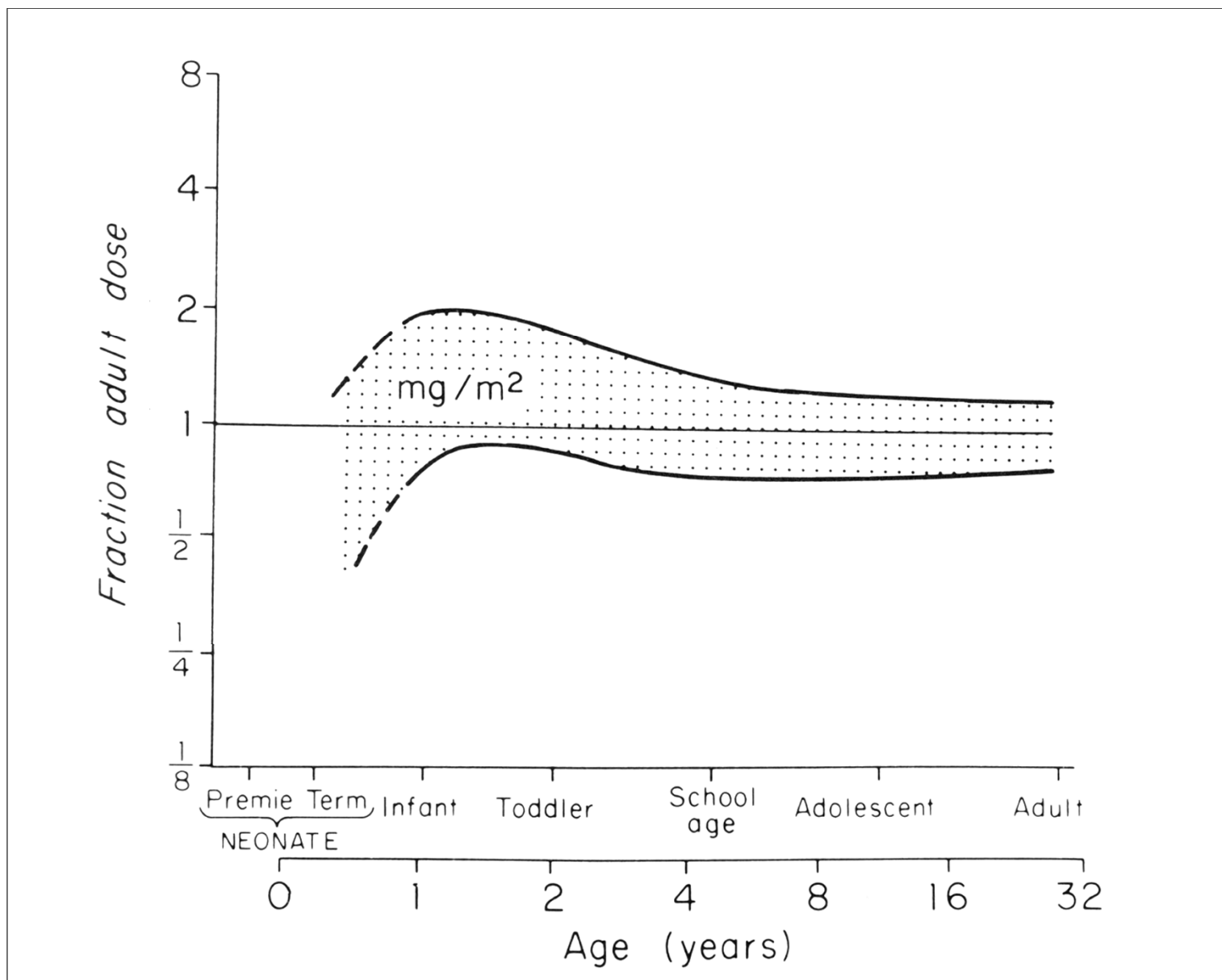
Dosificación pediátrica

Debe tener en cuenta:

- Tamaño del paciente
 - mg/kg
 - mg/m²
 - Otros (...)
- Desarrollo
 - Grupos etarios
 - Grupos desarrollo (e.g. neonatos pretermino, termino, etc)
 - Unico principio activo vs combinaciones
- Limitada por formulaciones disponibles



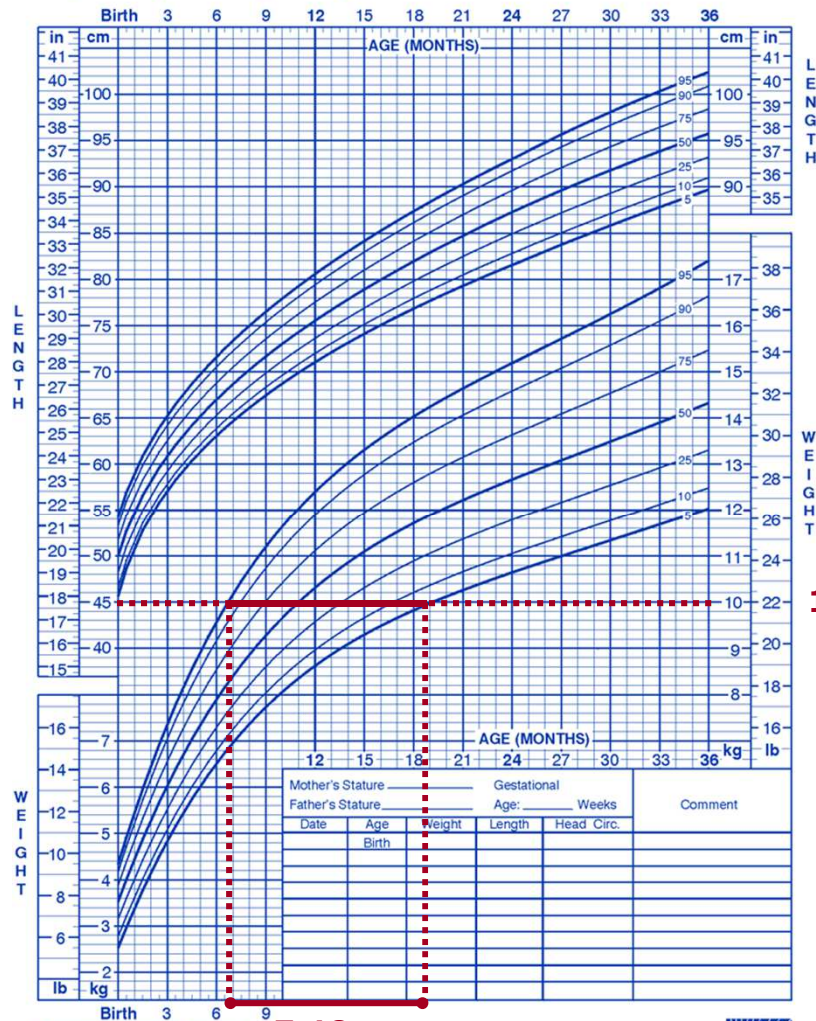
Bleyer W. Antineoplastic agents. In: Yaffe SJ, editor. Pediatric pharmacology. Therapeutic principles in practice. 1 ed. New York: Grune & Stratton; 1980. p. 349-77.



Bleyer W. Antineoplastic agents. In: Yaffe SJ, editor. Pediatric pharmacology. Therapeutic principles in practice. 1 ed. New York: Grune & Stratton; 1980. p. 349-77.

Birth to 36 months: Boys
Length-for-age and Weight-for-age percentiles

NAME _____ RECORD # _____



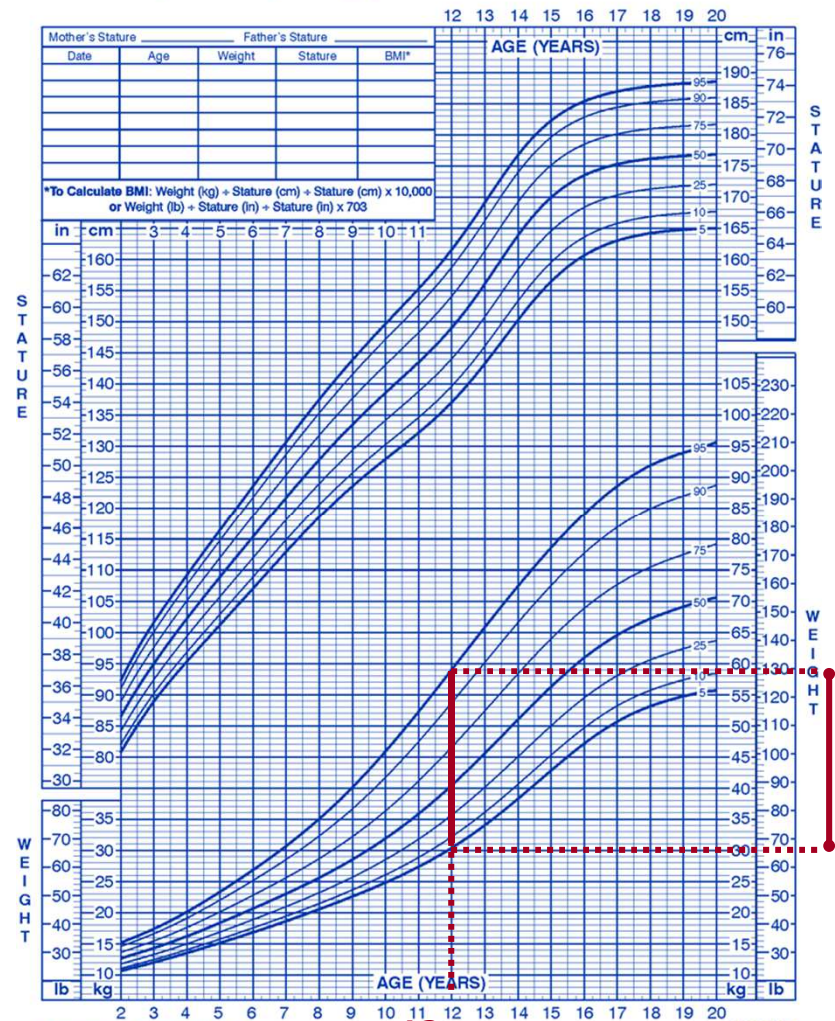
Published May 30, 2000 (modified 4/20/01).
SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

2 to 20 years: Boys
Stature-for-age and Weight-for-age percentiles

NAME _____ RECORD # _____



Published May 30, 2000 (modified 11/21/00).
SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

Edad como marcador desarrollo



- La edad no es un buen marcador de desarrollo
- Etapas importantes:
 - RN prematuro (varios grupos...)
 - RN termino
 - Pubertad
 - Fin pubertad
- Las etapas del desarrollo raramente se utilizan para determinar dosificación (aunque se debería...)

Dificultades con la dosificación

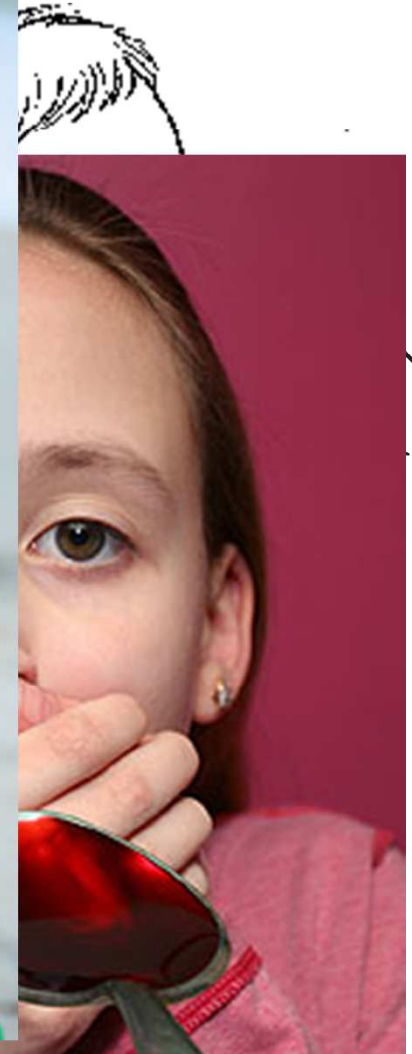
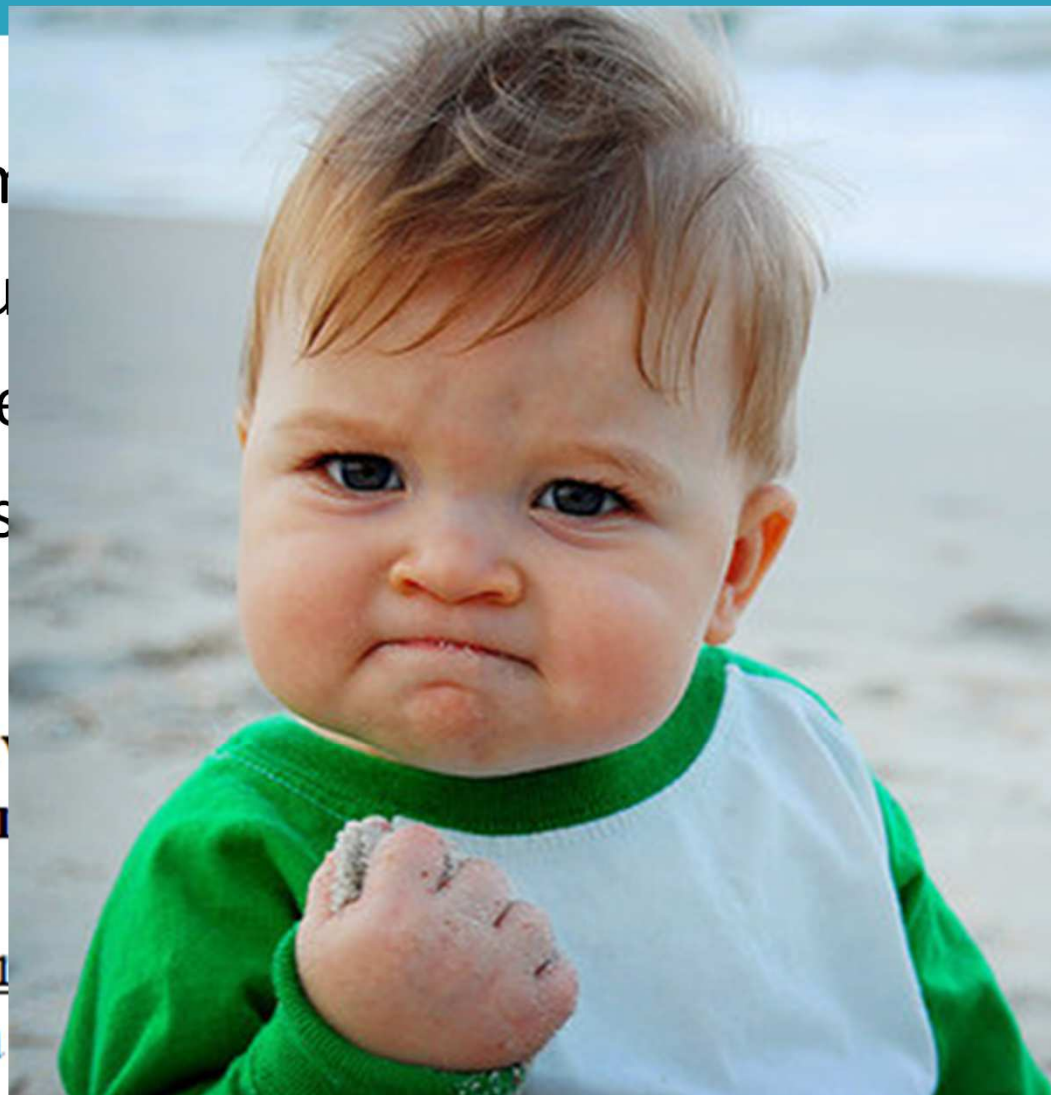
- Errores / problemas de dispensación:
 - Rango limitado de formulaciones
 - Rango de dosis 0,1 mL – 10 mL
 - Fraccionamiento de tabletas
- Pequeños volúmenes
 - Confusion (1/100 vs 1/10 o 1/1000)
(*“tenfold errors”*)
 - Ej. 0,03mL -> administración de 0,3ml
- Posibilidad de preparación por farmacia

Como toma el niño la droga?

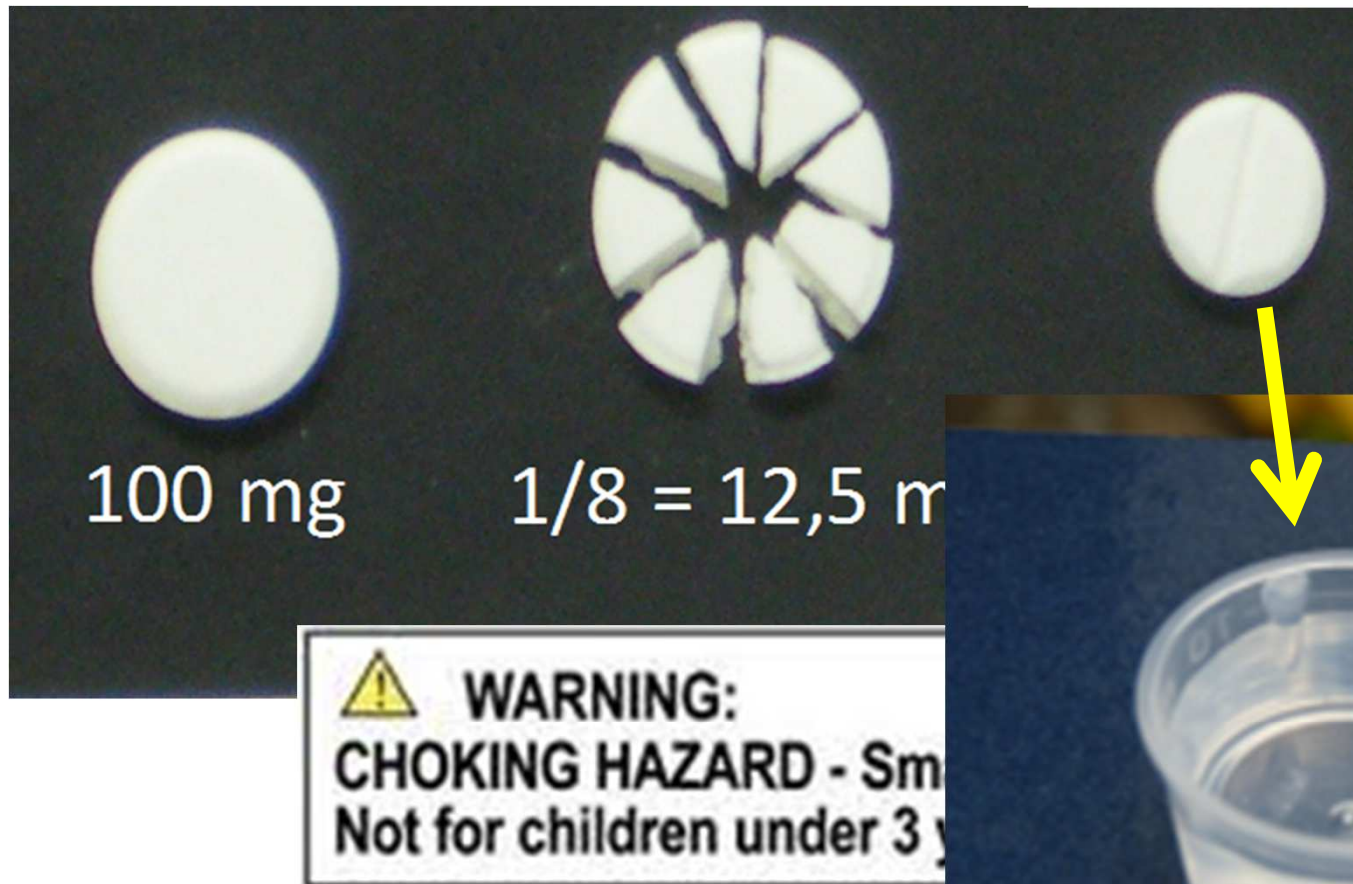
- Con con
- Con liqu
- Como se
- Que pas

170. Bioav
Human

Yazdani-B
Tanoshima



Ej. Formulacion problematica



**Benznidazol: primera linea para
Chagas pediatrico**



Recien nacidos

- **Administracion oral**
 - Falta de formulaciones adecuadas
 - Poco confiable (transito intestinal lento)
 - Dificil (y peligrosa en algunos casos)
- **IM**
 - Poca masa muscular (especialmente prematuros!)
- **IV**
 - Compleja
 - Riesgo de errores de dosificacion (*“tenfold errors”*)
 - Sobrecarga volumen
 - Velocidad infusion limitada

Recien nacidos



Contraindicaciones y precauciones

- Basadas en informacion? (mas comunmente, en la **falta** de informacion!)
 - Uso Off-label vs. “*Off-knowledge*”
 - NO uso x miedo (por falta de informacion o sesgo) (ej. quinolonas...)
- Contraindicaciones y precauciones generales (igual a adultos)
- Contraindicaciones y precauciones especificas pediatria
 - Efectos sobre crecimiento y desarrollo
 - Excipientes toxicos (ej. Alcohol benzilico – gasping sd)
 - Riesgo aspiracion (<3a)

Dosis en pediatria

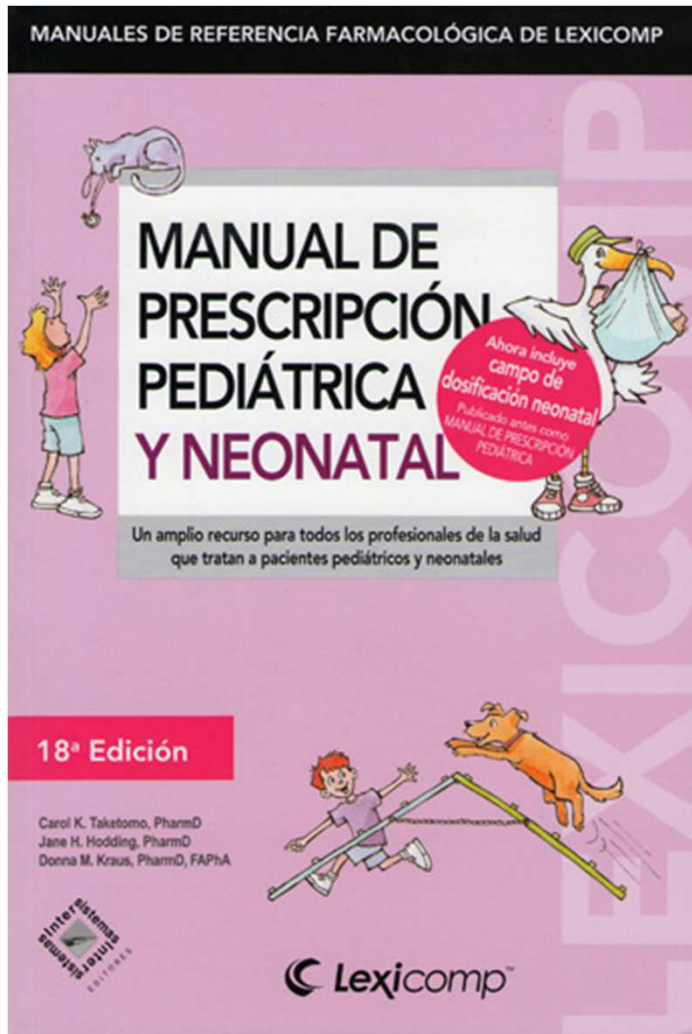
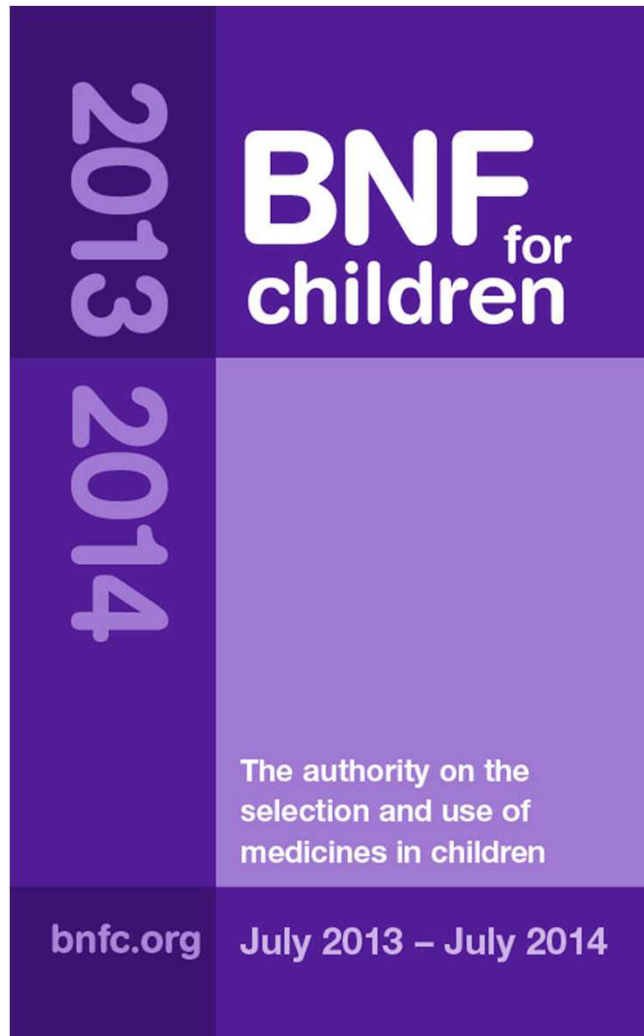


Table 1 Dosage and clearance of renally excreted drugs in children and adults

Drugs	Pediatric dosage ^a	Adult dosage ^c	Clearance (pediatric)	Clearance (adult)
Digoxin	P.O. 30–40 ug/kg/day I.V. 25–35 ug/kg/day	P.O. 8–12 ug/kg/day	Clr: 140 ml/min/1.73m ² [69] Cl _{tot} : 5.8 ml/min/kg [52]	Clr: 1.71 ml/min/kg [76] Clr: 87±17 ml/min/1.73 m ² [74] Cl _{tot} : 2.51 ml/min/kg [76] Cl _{tot} : 1.317 ml/min/kg [59]
Gentamicin	1 month–10 years: IV 7.5 mg/kg/day	IV 3–6 mg/kg/day	Cl _{tot} : 5.106 ml/min/kg [62]	
Tobramycin	IV 1–5 years: 9 mg/kg/day	IV 3 mg/kg/day	Cl _{tot} : 123.5±10.2 ml/min/ 1.73 m ² [73]	Cl _{tot} : 43.5±13.5 ml/min/ 1.73 m ² [58]
Cefixime (cephalosporins)	P.O. 8 mg/kg/day	P.O. 6 mg/kg/day	Cl _{tot} : 21.04 L/h [70]	Clr: 5.76 l/h [80]
Ceftazidime	IV 150 mg/kg/day	IV 42–63 mg/kg/day [10]	Cl _{tot} : 4.74 ml/min/kg [53]	Clr: 3.47 ml/min/kg [72]
Amphotericin B	IV 5 mg/kg/day	IV 5 mg/kg/day	Cl _{tot} : 43.2 ml/h/kg [63]	Cl _{tot} : 9 ml/h/kg ^c
Ibuprofen	P.O. 10 mg/kg/dose	P.O. 4.3–5.7 mg/kg/dose	Cl _{tot} : 0.078 l/kg/h [71]	Cl _{tot} : 0.0308 l/kg/h [60]
Indomethacin	P.O. 1.5–3 mg/kg/day	P.O. 0.75 mg/kg/day	Cl _{tot} : 0.192 l/kg/h [77]	Cl _{tot} : 0.0959 l/kg/h [61]
Ranitidine	IV. 0.75–1 mg/kg q12 h [10]	IV. 0.7 mg/kg q 6–8 h [10]	Clr: 0.5348 l/kg/h ^b	Clr: 0.4629 l/kg/h [79]
Captopril	Hypertension: Initial: 0.1–0.3 mg/kg/dose PO tid Maintenance: 0.3–4 mg/kg/day PO ÷ tid CHF: Initial: 0.1 mg/kg/dose PO tid Maintenance: 1.5–6 mg/kg/day PO ÷ bid-tid	Hypertension: Initial: 0.12 mg/kg/dose PO tid Maintenance: 0.70 mg/kg/day PO ÷ tid CHF: Initial: 6.25–12.5 mg tid. (0.03–0.06 mg/kg/dose)	Cl _{tot} : 1.74±1.17 l/h/kg [75]	Clr: 0.187 l/kg/h (elderly healthy volunteers) [64] Cl _{tot} : 0.690 l/h/kg (hypertensive patients) [78] Cl _{tot} : 0.76±0.08 l/h/kg [65]
Enalapril	Hypertension and CHF: Initial: 0.1 mg/kg/day Maintenance: 0.1–0.5 mg/kg/day	Hypertension: Initial: 0.07 mg/kg/day Maintenance: 0.42–0.57 mg/kg/day CHF: 1.25–2.5 mg bid	Clr: 4.82 ml/min/kg (children with Alport syndrome) [54]	Clr: 3.27 ml/min/kg [55]
Propranolol	P.O. 0.5–1 mg/kg/day I.V. 0.01–0.1 mg/kg/day	P.O. 0.85–4.57 mg/kg/day	Clr: 2.289±0.902 l/h/kg (66±26 ml/min/1.73 m ²) [57]	Clr: 1.226±0.415 l/kg/h [68]
Nadolol	P.O. 1 mg/kg/day	P.O. 1.14 mg/kg/day	Cl _{tot} : 0.0841 l/h/kg (children with supraventricular tachycardia) [67]	Clr: 2.007 ml/min/kg (131–150 ml/min) [56] Cl _{tot} : 0.0658 l/h/kg (patients with mild hypertension) [66]

^a Formulary of pediatric dose from The Hospital of Sick Children, Toronto, Ontario. ^b Neonatal and pediatric pharmacology: therapeutic principles in practice. Appendix A2: pediatric drug formulary, Table A2.1. ^c Referenced from Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (2004). *Clr* renal clearance; *Cl_{tot}* total clearance

Eventos adversos



- Especificos pediatria
 - Crecimiento y desarrollo
 - A largo plazo (infertilidad, retraso madurativo, otros)
- Relevancia de eventos adversos de adultos
 - Los niños pueden no expresar los mismos sintomas (y aun asi tenerlos...)
 - Cefalea, reflujo, mareos, temblor, inestabilidad, debilidad, cansancio, vision borrosa, somnolencia, etc...

Eventos adversos

- Especificos pediatria

- **Los niños no expresan facilmente algunos eventos adversos...**

No hay que esperar, hay que buscar!!

debilidad, cansancio, vision borrosa, somnolencia, etc...

Eventos adversos



OTALGIA

...abundante,
...omnolencia,

MAREO



R

FIEBRE

Ejemplo – retraso puberal

Pubertal delay in male nonhuman primates (*Macaca mulatta*) treated with methylphenidate

Donald R. Mattison^{a,1}, Tony M. Plant^b, Hui-Min Lin^c, Hung-Chia Chen^c, James J. Chen^c, Nathan C. Twaddle^c, Daniel Doerge^c, William Slikker, Jr.^c, Ralph E. Patton^d, Charlotte E. Hotchkiss^e, Ralph J. Callicott^e, Steven M. Schrader^f, Terry W. Turner^f, James S. Kesner^f, Benedetto Vitiello^g, Dayton M. Petibone^c, and Suzanne M. Morris^c

PNAS | September 27, 2011 | vol. 108 | no. 39 | 16301–16306

Efecto dosis dependiente de metilfenidato sobre tiempo de descenso testicular en monos

Growth and pubertal development of adolescent boys on stimulant medication for attention deficit hyperactivity disorder

Conclusions: Prolonged treatment (more than 3 years) with stimulant medication was associated with a slower rate of physical development during puberty. To maintain adequate height velocity during puberty, we recommend keeping the dose as low as possible.

Chris T Cowell
MB BS, FRACP,
Professor of Paediatrics
and Child Health²

Louise A Baur
MB BS, PhD, FRACP,
Professor of Paediatrics
and Child Health²

Simon Clarke
MB BS, FRACP, FCP,
Medical Director,
Department of
Ine²

Alison S Poulton
MA, MB BChir, MD,
Clinical Senior Lecturer¹

Elaine Melzer
RN, RM, OAM,
Research Associate,
Department of Paediatrics
and Child Health¹

Paul R Tait
MB BS, FRACP,
Paediatrician²

Sarah P Garnett
BSc, MNutrDiet, PhD,
Senior Research Fellow,
Department of Paediatrics
and Child Health²

Sobredosis

- Riesgo permanente de la administracion “off-label”, con formulaciones de adultos
 - La dosis puede ser alta para el estadio del desarrollo (ej. prematuros)
 - Error de calculo o de formulacion (ej uso de jarabe 4% en vez de 2%; comprimidos 1gr en vez de 250 mg)
- Intoxicacion severa
 - Rara con medicamentos pediatricos
 - Generalmente por uso formulaciones para adultos

Medicamentos de alto riesgo



- Opioides
- Quimioterapia
- MTX
- Anticoagulantes
- Insulina
- Drogas cardiovasculares (betabloqueantes, inhibidores canales calcio, antiarrítmicos, etc)
- Antipalúdicos – inmunomoduladores
- HIERRO!
- Hipoglucemiantes orales



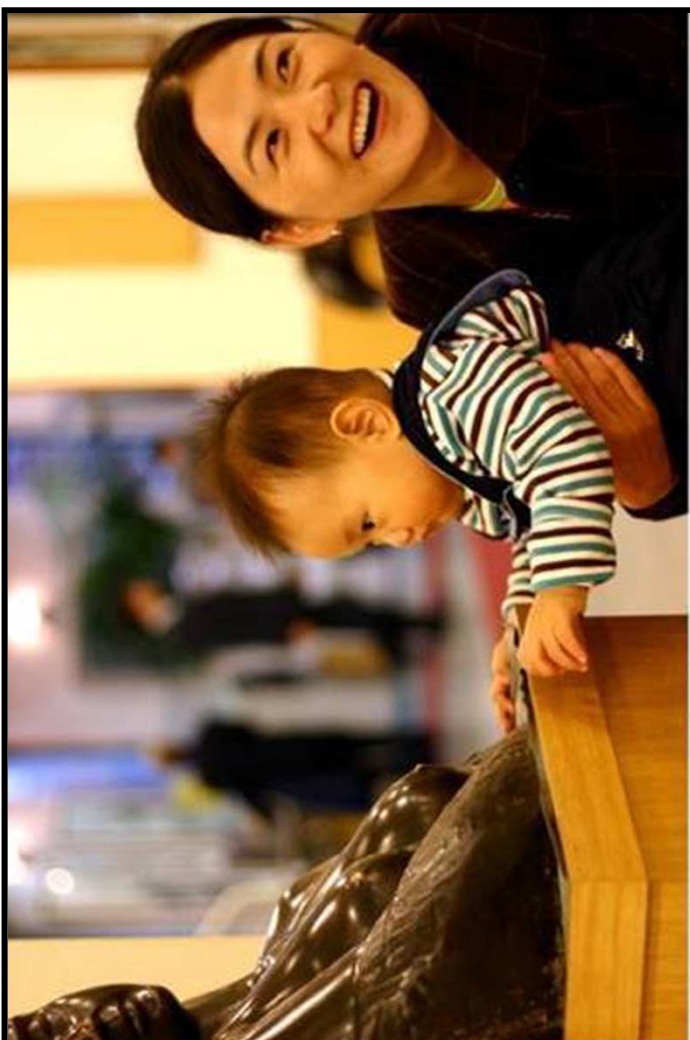
Drogas y Lactancia

Muy brevemente....

NO Contraindica Lactancia



- Cafeina
- **Tabaco**
- **Alcohol (limitado)**
- **La mayor parte de los medicamentos**
- Hepatitis B
- Hepatitis C
- Citomegalovirus
- Fiebre materna



Drogas “Contraindicadas”



- La opinion actual es que no hay **casi ninguna droga** formalmente contraindicada en la lactancia
- Para todo tratamiento se deben evaluar los **riesgos** y los **beneficios** del medicamento, **y de la lactancia**, para la **madre** y para el **bebe**
- No se debe olvidar los **beneficios de la lactancia**
- Tampoco se debe olvidar los **riesgos de no tratar** a la madre
- Sin embargo, hay algunas drogas que no son la mejor idea durante la lactancia...

Drogas “Contraindicadas” - ejs

- Compuestos radioactivos (iodo especialmente)
- Bromocriptina: Suprime lactancia...
- Ergotamina: Puede suprimir lactancia... (poco claro)
- Litio: Pasa a leche (poco...)
- Ciclofosfamida: Pocos datos, pasa a leche
- Amiodarona: Pocos datos, pasa a leche, T½ larguísima
- Codeína: Depresión respiratoria (en casos raros)
- Atenolol: Hipotensión (en casos raros)

**No se puede hacer recomendaciones universales ...
Depende de cada caso en particular**

Evaluacion de Riesgo



Factores farmacocineticos madre

- la droga pasa a la leche?
- como?, cuanto?, cuando?

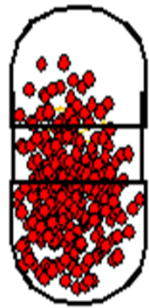
Factores farmacocineticos bebe

- Se absorbe por tubo digestivo la droga en la leche?
 - Si el bebe absorbe la droga, como la elimina?

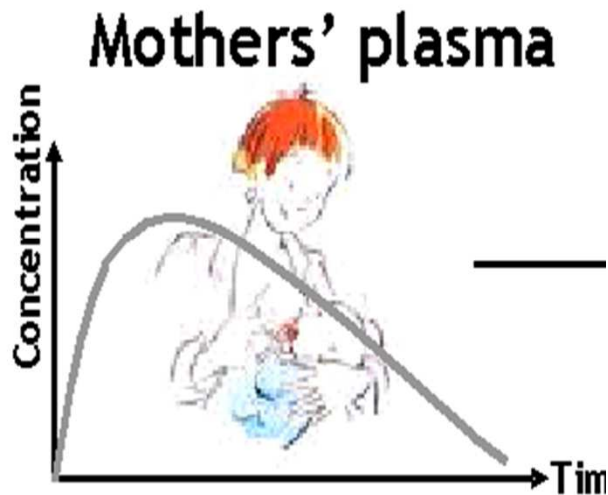
Factores farmacodinamicos

- Cuales son los efectos esperables en el bebe?

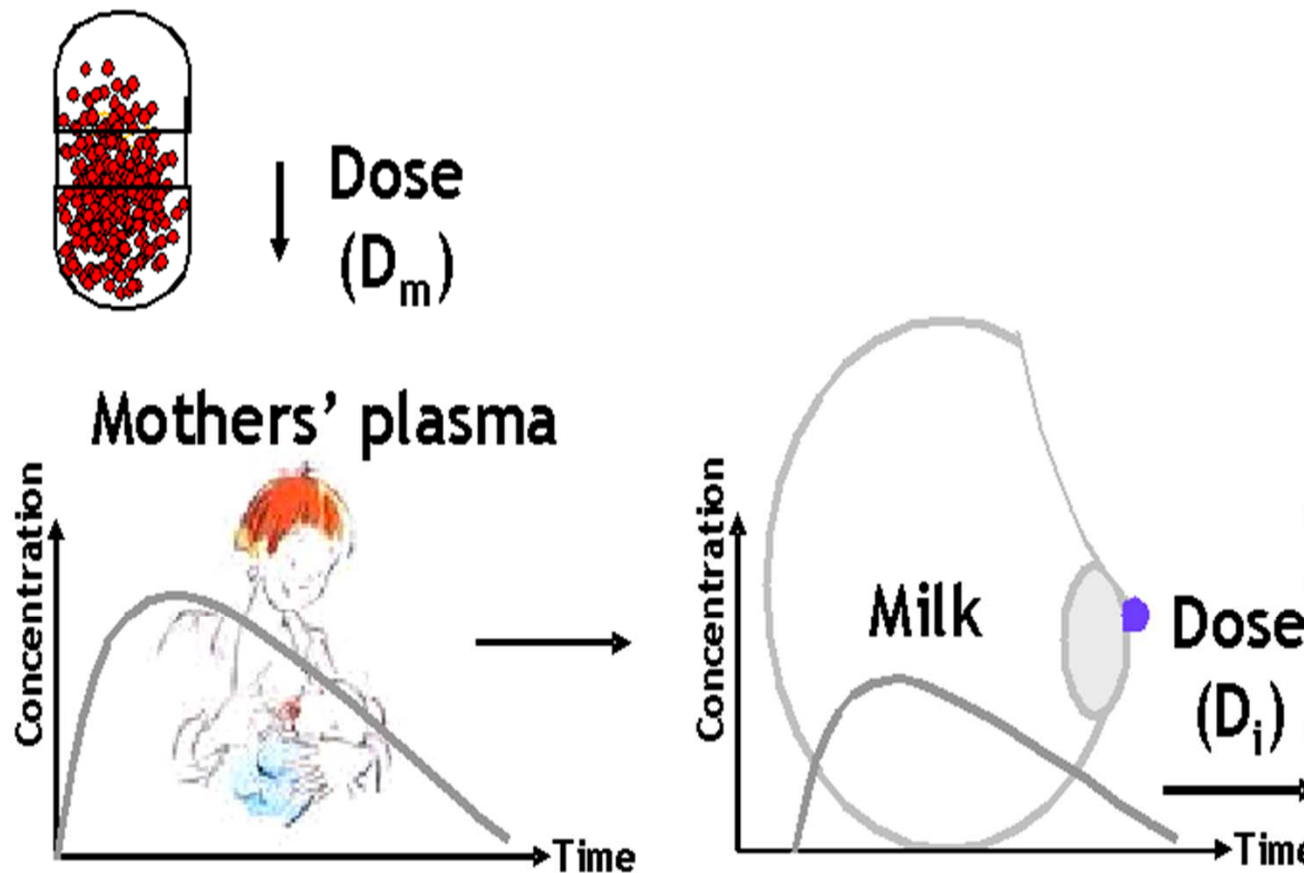
Exposicion del Bebe



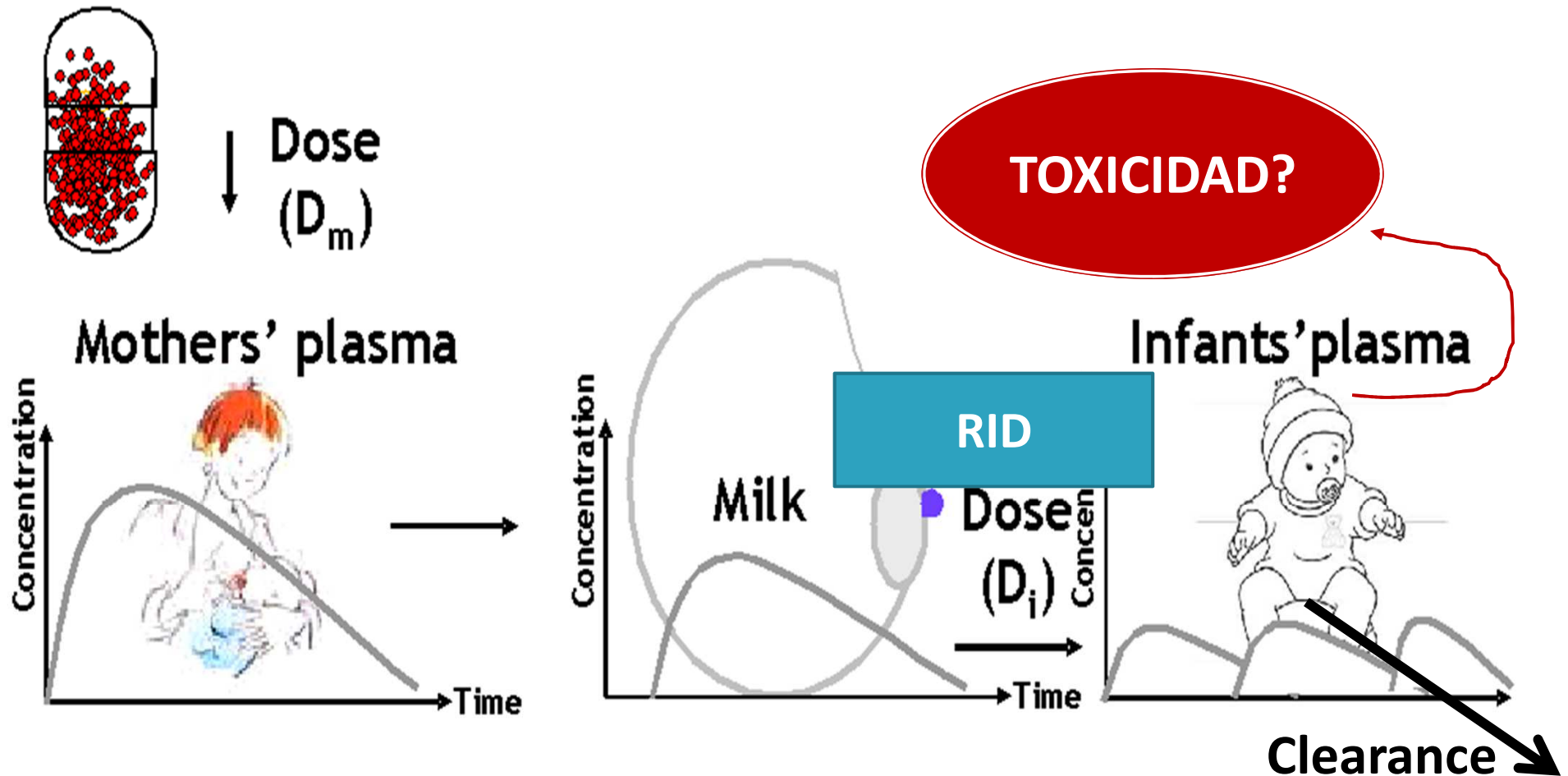
Dose
(D_m)



Exposicion del Bebe



Exposicion del Bebe



Principios



- No todas las drogas se absorben, y muchas se absorben poco (ej. Aaglc, mebendazol, vanco, insulina)
- **La mayor parte de las drogas no tienen toxicidad en el bebe**

Fuentes de Informacion



- LactMed: www.lactmed.nlm.nih.gov
- Red Lactancia Materna (Hospital Marina Alta, Alicante): <http://www.e-lactancia.org/>
- Medications and Mothers' Milk. Dr Thomas Hale: www.iBreastfeeding.com
- Drugs in Pregnancy in Lactation. Briggs, MD
- AAP Breastfeeding Policy Statement

Principios



- De las disponibles, elegir la droga mas segura
- **Revisar Lactmed antes de usar...**
- Usar los medicamentos por el periodo mas corto necesario (pero no menos!)
- Cuanto mas corta la vida media, mejor
- Amamantar antes de tomar la droga
- **MONITOREAR AL BEBE**
- **INFORMAR SI HAY EVENTOS ADVERSOS**

Drugs and Lactation Database (LACTMED) (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT>)

Breastfeeding and Human Lactation Study Center, University of Rochester, NY

Hale T. *Medications and Mothers' Milk* 2010, 14th ed.

Briggs, Freeman, and Yaffe: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 9th Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2011.

PREGUNTAS?

RECREO!!!



CASOS CLINICOS



Cefalosporinas y alergia penicilina

Caso clinico

Cefalosporinas y alergia penicilina

Caso:

- Un paciente de 5 años con infeccion en piel (impetigo) recibe una prescripcion para cefalexina
- La madre recuerda posteriormente que tuvo una reaccion alergica a la penicilina a los 18 meses



Cefalosporinas y alergia penicilina

- La reactividad cruzada de >10% entre penicilina y cefalosporinas es un **MITO**

(en parte porque las preparaciones de penicilina solian estar contaminadas con cefalosporinas)

- El riesgo de **reactividad cruzada es mayor** (~5-7%) si la cefalosporina tiene la misma cadena lateral que penicilina (o amoxi) -> cefalosporinas de primera generacion (**cefalotina, cefalexina, cefazolina y cefadroxilo**)

Cefalosporinas y alergia penicilina

- Cefalosporinas: en 1–3% of patients: rash (no-prurítico, no-urticariano) ***independientemente de antecedentes de rash x peni***
- **Estas reacciones NO son contraindicación para futuro uso de cefalosporinas**
- Reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas de segunda o tercera generación es mínima (no mayor que con otras drogas)
- Los pacientes con alergia a la penicilina tienen 3 veces más riesgo de reacciones a otras drogas (independientemente de la clase de drogas)

Cefalosporinas y alergia penicilina

- Anafilaxis x cefalosporinas:
 - 0,0001% - 0,1% (1/1.000.000 to 1/1.000 tratamientos)
- Anafilaxis x penicilinas:
 - 0,004% - 0,015% (1/25.000 to 1,5/10.000 tratamientos)
- La anafilaxis x cefalosporinas no parece ser mas frecuente en pacientes con historia de alergia a la penicilina
- Ej: Incidencia de muertes x anafilaxia (x meds) en UK:
 - ~1/30.000.000/año (12 en ~6a)

Cefalosporinas y alergia penicilina

- La reactividad cruzada de >10% entre penicilina y cefalosporinas es un **mito**
- Las cefalosporinas de primera generacion cefalosporinas de primera generacion (cefalotina, cefalexina, cefazolina y cefadroxilo) tienen mas riesgo de reactividad cruzada (~5%)
- Cefuroxima, cefprozil, cefpodoxima, ceftriaxona, cefdinir y ceftazidime (y siguen las firmas...) **NO tienen** reactividad cruzada y **su uso es aceptable** en pacientes con antecedentes documentados de alergia a la penicilina

Entonces?

- Asegurarse que realmente es alergico (la inmensa mayoría no lo son!)
- Si la reaccion previa fue mediada por IgE (anafilaxis, hipotension, edema laríngeo, sibilancias, broncoespasmo, angioedema o urticaria), evitar las cefalosporinas de primera generacion (o sea, cefalexina, en este caso)
- Si la reaccion fue no relacionada a IgE (rash no-prurítico, no urticariano, o tardío con respecto al tratamiento), se puede utilizar cefalosporinas



Antiparasitarios

Casos clinicos

Antiparasitarios

- Una niña de 2 años, con síndrome de Down, presenta abundantes lesiones pruriginosas en el torso, miembros, manos y cara
- Con un diagnóstico de escabiosis, se discute el tratamiento tópico (permetrina), o sistémico (ivermectina)



Antiparasitarios - ivermectina



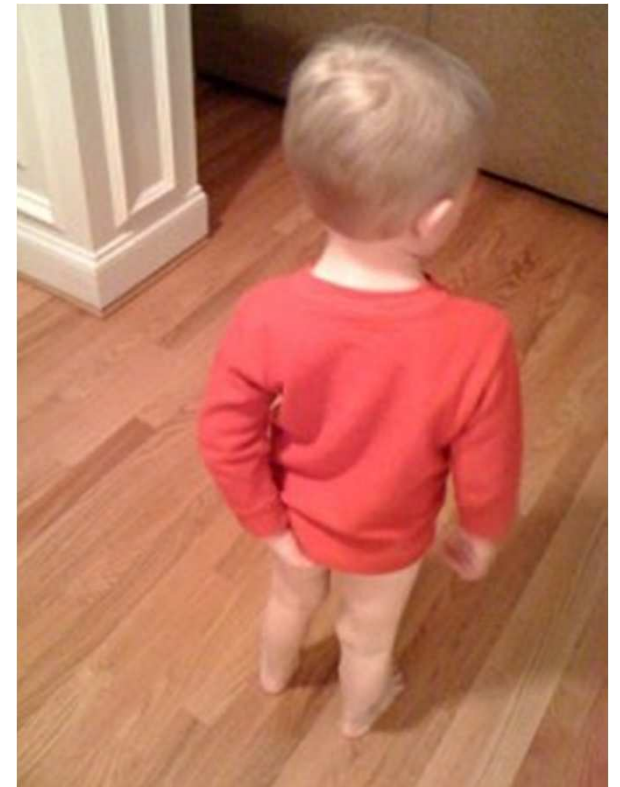
- Mecanismo de acción: Evita el cierre de canales de cloro glutamato sensibles -> hiperpolarización células nerviosas y musculares -> parálisis
- Humanos protegidos por la barrera hematoencefalica
- Actividad: amplio espectro contra nematodes, filariasis, ectoparásitos
- Farmacocinética: Buena biodisponibilidad; Vida media: ~60 hs; Metabolismo hepático (CYP3A4)

Antiparasitarios - ivermectina

- Eventos adversos: escasos. Somnolencia, mareo, molestias abdominales, rash, prurito;
- Raros: convulsiones, hipotensión, aumento enzimas hepáticas, crisis asmáticas, leucopenia, SJS
- Precauciones:
 - Escasa información en embarazo y lactancia
 - Niños menores de 2 años (barrera hematoencefálica incompletamente desarrollada)
 - Uso concomitante de medicamentos depresores del SNC (benzodiazepinas, alcohol, antihistamínicos, barbitúricos, etc), **o inhibidores CYP3A**

Antiparasitarios II

- Un niño de 3 años, sin antecedentes patológicos, salvo prurito nocturno, observa eliminación en la materia fecal de parásitos pequeños, blancos y finos
- Con un diagnóstico de oxiuriasis (*enterobius vermicularis*), se le indica tratamiento con mebendazol, 1 dosis seguida de una segunda dosis 2 semanas después



Antiparasitarios - mebendazol

- Mecanismo de acción: Se une a la β -tubulina -> Inhiben polimerización (Especificidad: Mucha mayor afinidad por tubulina del parásito que la tubulina humana)
- Actividad: Ascaris, Uncinarias, Enterobius y Trichuris
- Actividad predominantemente luminal
- Farmacocinética: Pobre biodisponibilidad (<25%) x baja absorción y alto primer paso hepático; Alta unión proteínas plasmáticas (~95%); Vida media: 3-8hs. Principalmente eliminado en heces

Antiparasitarios - mebendazol

- Eventos adversos: infrecuentes. Malestar gastrointestinal, vómitos, cefalea, mareos
- Raros (y casi siempre transitorios): Rash, prurito, alopecia, leucopenia, anemia, aumento enzimas hepáticas
- Interacciones poco relevantes
- Precauciones: Primer trimestre embarazo
- Lactancia: <10% de la dosis cruza a la leche materna (**compatible**)

Antiparasitarios - nitazoxanida

- Actividad: Protozoos (Giardia, Cryptosporidium, Blastocystis, Microsporidia), cestodes (T. saginata, H. nana, etc) y nematodes (Ascaris, T. trichura, Uncinarias, Oxiurus, Strongyloides)
- Mecanismo de acción: altera metabolismo celular anaerobio
- Farmacocinética: Buena absorción oral (> con alimentos)
- Metabolito activo: tizoxanida; Excreción en orina (32%) y bilis -> heces (66%)
- Tizoxanida: alta unión a proteínas (99%); vida media: 7 hs.

Antiparasitarios - nitazoxanida



Eventos adversos: en general bien tolerada

- Molestias gastrointestinales (diarrea, vomitos), cefalea, mialgias, coloracion de la orina (amarillo), prurito, rash, aumento de las enzimas hepaticas

Precauciones:

- No hay estudios en embarazadas, aunque no es embriotoxica en animales
- No hay estudios sobre lactancia
- Administrar con comida para disminuir irritacion gastrica



Corticoides y broncodilatadores

Casos clínicos

Corticoides y broncodilatadores

- Una paciente de 12 años, con historia de asma con mala adherencia al tratamiento, ingresa a la emergencia con un cuadro de dificultad respiratoria aguda moderada
- Se diagnostica crisis asmática y se administra un broncodilatador nebulizado, oxígeno y corticoides orales
- ¿Cuáles son las drogas de elección y las dosis adecuadas?

Corticoides y broncodilatadores

- Tratamiento inicial: Depende de la severidad
 - Como minimo: Salbutamol + Corticoides (orales o IV segun severidad)
 - Raramente: ipratropio, sulfato de magnesio, otros
- Corticoides:
 - metilPrednisona: 1-2 mg/kg/d (≤ 40 mg)
 - Otros (betametasona, dexametasona: 0.1-0.2 mg/kg/d)
 - Hidrocortisona IV: 4 mg/kg/dosis c/6hs

Corticoides y broncodilatadores



- Una vez estabilizada, la paciente es dada de alta con corticoides orales, salbutamol, y la indicación de concurrir a su pediatra para re-comenzar con tratamiento preventivo
- Cual es la mejor opción para este tratamiento?

Corticoides y broncodilatadores



- Mala adherencia -> una de la principales razones de falla del tratamiento...

“Las drogas no funcionan en los pacientes que no las toman”

Corticoides y broncodilatadores

- Tratamiento inicial: Depende de la severidad
- En general: Corticoide inhalado + agonista b2 a demanda
- Corticoide:
 - Budesonida: 100-400 mcg c/12 hs (puede ser c/24hs)
 - Fluticasona: <16a: 50-100 mcg c/12hs
 - Beclometasona: 100-200 mcg c/12 hs
 - Mometasona: >12a; 200-400 mcg/dia
- Agonista beta 2:
 - Salbutamol: 100 mcg c/>10-20 min
 - Nebulizado: <5a: 2.5mg (~10 gotas); 5-12a: 2.5-5mg; >12a: 5mg

Corticoides y broncodilatadores



Eventos adversos:

- Corticoides inhalados: disfonia, candidiasis oral, disminucion de velocidad de crecimiento (poco); raramente ansiedad, depresion, afectacion eje hipotalamo-hipofiso-adrenal
- Salbutamol: temblor, palpitaciones, taquicardia, cefealea, nauseas. Hipokalemia, arritmias (muy raramente y dosis altas)



Otros

Casos clínicos

Otras consultas

- Intervalo entre dosis de amoxicilina pediátrica (Ej: 500-750-850 mg)
- Dosificación de corticoides de las especialidades medicinales en gotas (ver que el tamaño de gota no es igual en todas las especialidades que hay en el mercado)
- Cuando se administra un antibiótico por vía oral y produce diarrea como efecto adverso, el cambio de vía por ejemplo de oral a parenteral puede ser una opción?
- La dosificación de las gotas oftálmicas para conjuntivitis es diferente en el niño respecto del adulto?



Farmacogenetica opioides

Casos clinicos

Lancet 2006; 368:704

Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother

Gideon Koren, James Cairns, David Chitayat, Andrea Gaedigk, Steven J Leeder

- Un bebe varon de termino consulto por somnolencia y mala actitud alimentaria (lactancia) desde los 7d
 - Dia 11: Consulta pediatrica de control -> recupero peso nacimiento
 - Dia 12: madre nota caida en ingesta y mal estado general
 - Dia 13 -> bebe encontrado muerto
 - Evaluacion post-mortem -> morfina 70 ng/ml
- (concentraciones tipicas en bebes amamantados por madres tomando codeina -> 0 – 2 ng/ml)

Lancet 2006; 368:704

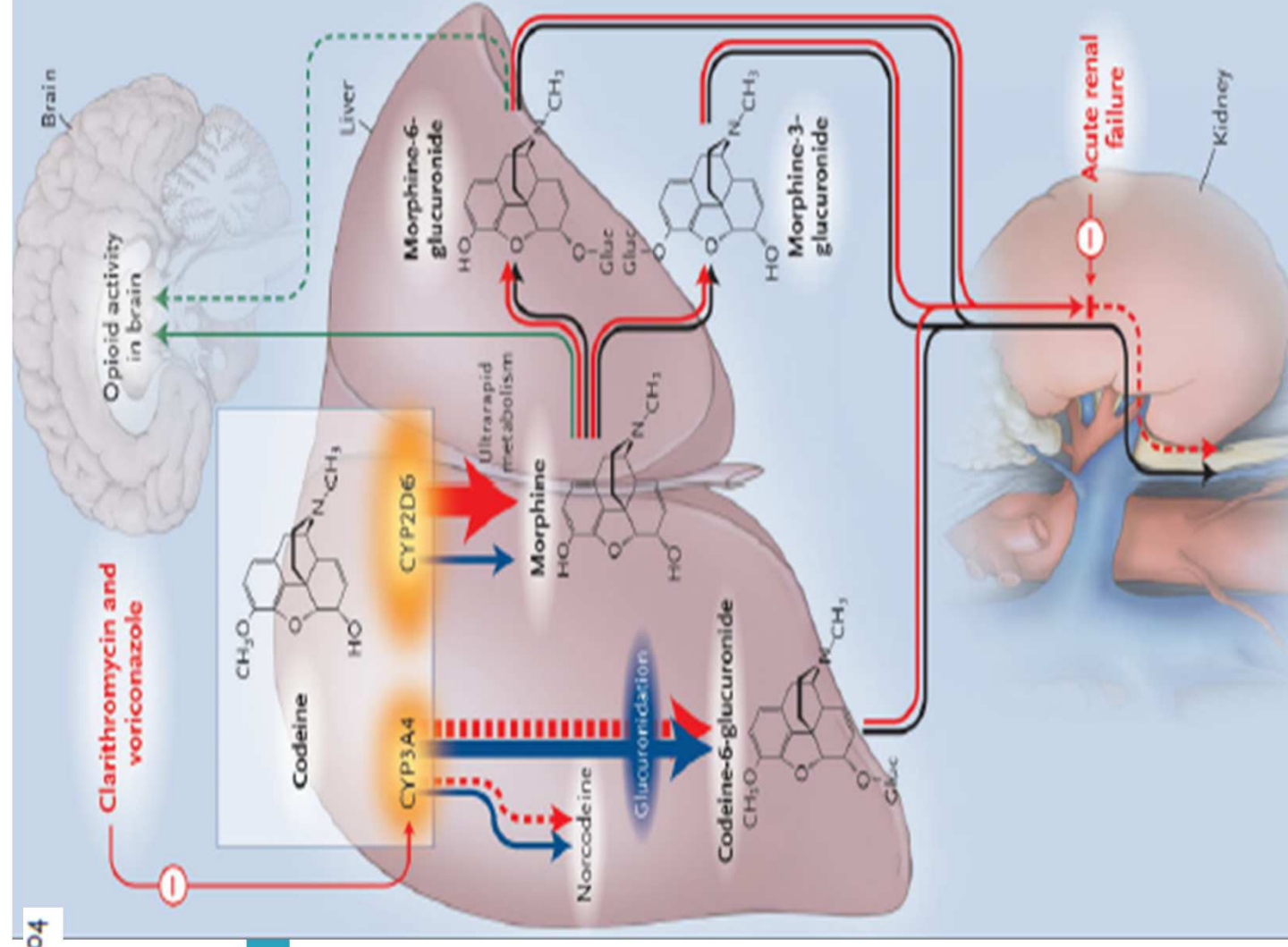
Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother

Gideon Koren, James Cairns, David Chitayat, Andrea Gaedigk, Steven J Leeder

- Madre tomaba codeína desde parto (13 días) por dolor por episiotomía (dosis 60 mg c/12hs)
 - Leche materna (guardada día 10) -> 87 ng/ml morfina (rango esperado para esta dosis codeína -> 2 – 20 ng/ml)
 - Genotipo madre -> CYP2D6 *2A; Duplicación CYP2D6*2x2
- > Metabolizadora ultrarapida

Codeine Intoxication Associated with Ultrarapid CYP2D6 Metabolism

Yvan Gasche, M.D., Youssef Daali, Pharm.D., Ph.D., Marc Fathi, Ph.D.,
Alberto Chiappe, Silvia Cottini, M.D., Pierre Dayer, M.D.,
and Jules Desmeules, M.D.



Codeine, Ultrarapid-Metabolism Genotype, and Postoperative Death

Ciszkowski C, Madadi P, Phillips MS, Lauwers AE, Koren G.

- Un paciente varon de 2a (13kg) con una historia de apnea obstructiva e hipertrofia adenoidea fue operado en forma electiva (adenoidectomia)
- Alta 6 hs post cirugia con codeina 12,5mg c/4 – 6hs
- 36hs post cirugia -> paciente fallece durante la noche
- Morfina post-mortem: 32 ng/ml (depresion respiratoria ocurre con >20ng/ml)
- Genotipo: metabolizador ultra-rapido CYP2D6

Fatal Hydrocodone Overdose in a Child: Pharmacogenetics and Drug Interactions

AUTHORS: Parvaz Madadi, PhD,^a Doris Hildebrandt,^b
Inna Y. Gong, BSc,^c Ute I. Schwarz, MD,^c Catherine
Ciszkowski, BSc,^c Colin J. D. Ross, PhD,^{d,e} Johanna
Sistonen, PhD,^{d,e} Bruce C. Carleton, PharmD,^{e,f,g}
Michael R. Hayden, MD, PhD,^{d,e} Albert E. Lauwers, MD,^h
and Gideon Koren, MD, FRCPC, FACMT^{a,c}

- Una paciente mujer de 5a con retraso madurativo leve en tratamiento con ácido valproico desde el nacimiento recibió claritromicina por una OMA + hidrocodona (como antitusivo!)
- 36 hs (6 dosis de hidrocodona) más tarde, la paciente fue encontrada en apnea, y no pudo ser resucitada
- El metabolito de hidrocodona (hidromorfona) fue encontrado en concentraciones inesperadamente bajas en sangre
 - Genotipo: CYP2D6*2A/*41
 - CYP2D6*41->inactivo

Fatal Hydrocodone Overdose in a Child: Pharmacogenetics and Drug Interactions

AUTHORS: Pervaz Madadi, PhD,^a Doris Hildebrandt,^b
Inna Y. Gong, BSc,^c Ute I. Schwarz, MD,^c Catherine
Ciszkowski, BSc,^c Colin J. D. Ross, PhD,^{d,e} Johanna
Sistonen, PhD,^{d,e} Bruce C. Carleton, PharmD,^{e,f,g}
Michael R. Hayden, MD, PhD,^{d,e} Albert E. Lauwers, MD,^b
and Gideon Koren, MD, FRCP(C), FACMT^{a,e}

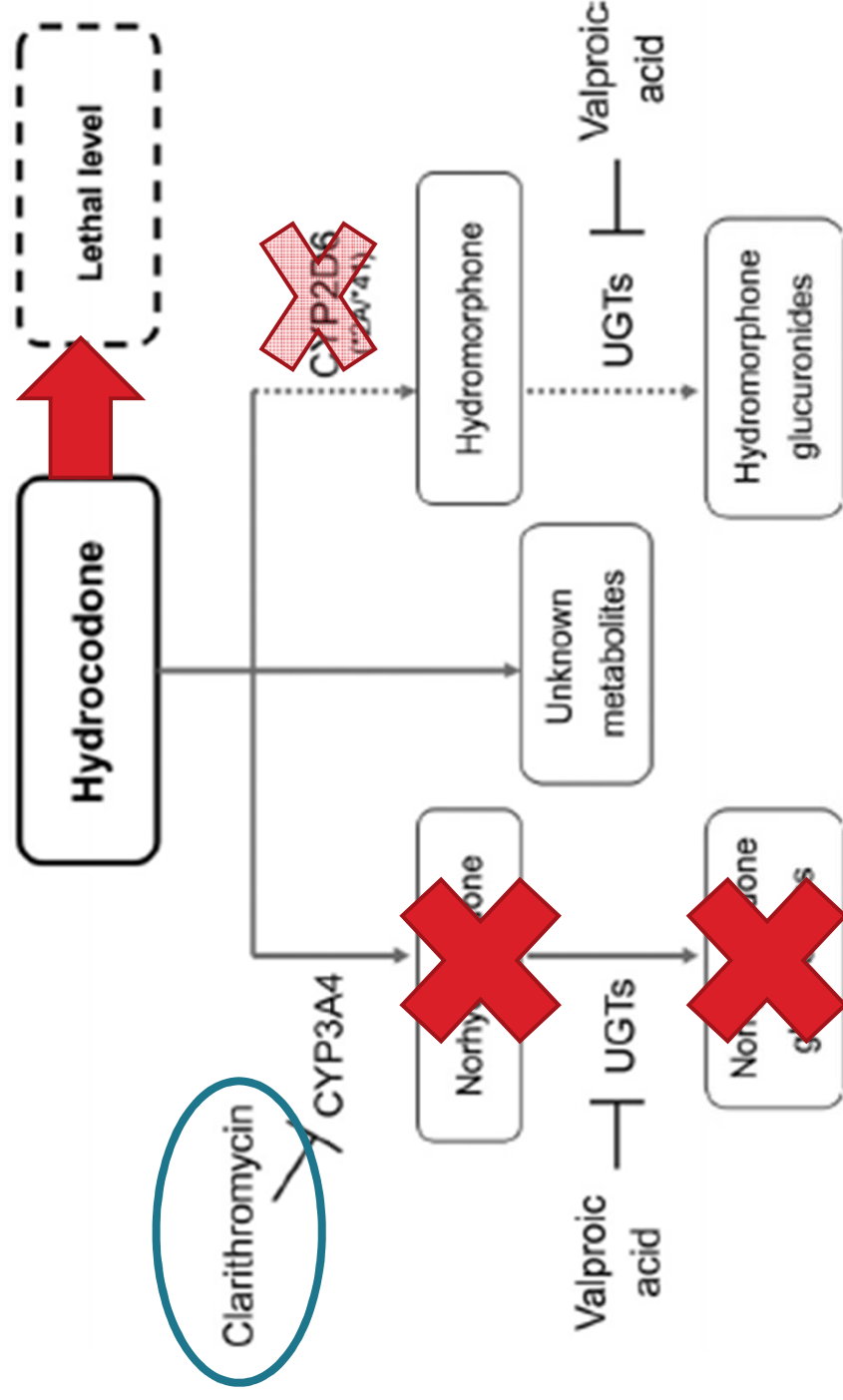


FIGURE 1

Metabolic pathway of hydrocodone metabolism and overview of drug-drug interactions with concomitant medications (clarithromycin and valproic acid).



CASOS CLINICOS - lactancia

Caso Clínico: Paroxetina



- ❑ Madre de 40 años, bebe 4 meses, con historia de depresión moderada y frecuentes ataques de pánico
- ❑ Recibió intermitentemente benzodiazepinas y antidepresivos previamente. Psiquiatra cree que la paroxetina sería útil para esta paciente
- ❑ Ud que opina?
- ❑ (paroxetina → vida media larga, acción en sistema nervioso central, alta lipofiliidad)

Caso Clinico: Paroxetina



- La concentracion plasmatica es baja en la madre -> concentracion en leche es baja, a pesar de la alta lipofilicidad
- RID <5%
- En casi ninguno de los bebes en que se busco se pudo medir paroxetina en sangre
- COMPATIBLE! (uno de los SSRI mas estudiados, y uno de los favoritos en la lactancia)

Caso Clinico: Atenolol



- ❑ Madre 35 años comienza con atenolol por hipertension postparto. Bebe 5 dias, sano
- ❑ Es seguro recibir atenolol durante la lactancia?

Caso Clinico: Atenolol

- Atenolol es hidrosoluble, eliminado principalmente por el riñon
- Existen casos de bebes con signos de toxicidad (bradicardia, cianosis) y concentraciones moderadamente altas de atenolol en sangre
- Los betabloqueantes hidrosolubles (atenolol, acebutolol, nadolol, sotalol) deberian evitarse durante la lactancia, especialmente durante las primeras semanas de vida del bebe (el riñon del bebe no puede eliminar las drogas facilmente los primeros dias)

Caso Clinico: Marihuana



- Una madre de 20 años, con un bebe de 4 meses (lactancia exclusiva) e historia de uso de marihuana
- La asistente social sospecha que la madre fuma marihuana en forma regular (3 veces por semana)
- Que implicancia tiene esto para el bebe?

Caso Clinico: Marihuana



- Primero que nada: el pediatra debe ver al bebe... lo mas probable es que no encuentre nada fuera de lo normal
- La evidencia (mas alla de que es una droga ilegal, y nadie deberia utilizarla, especialmente si tiene que cuidar un bebe), no es muy concluyente...
- El THC pasa a la leche, y es probable que pase al bebe (el test de orina ha dado positivo en bebes en algunas ocasiones)
- Mejor evitar... pero el riesgo no es claro

Caso Clínico: Alcohol



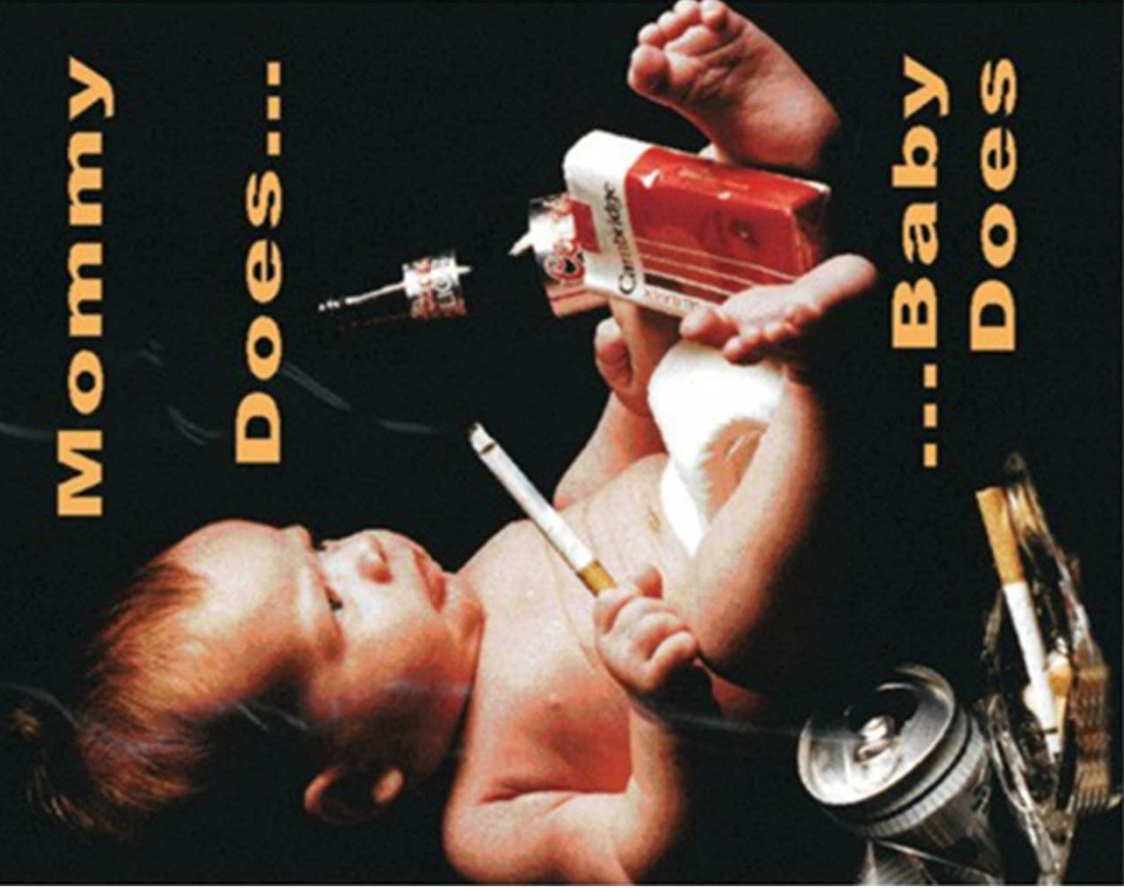
- Una madre de 28 años, con un bebé de 3 meses (lactancia exclusiva) pregunta si está mal tomar un vaso de vino con las comidas
- Hay que llamar a la policía?

Caso Clínico: Alcohol

- ❑ La ingesta de bebidas alcohólicas debe ser minimizada durante la lactancia
- ❑ No se debe superar los 0.5 g alcohol por kg de peso (~60 kg -> approx 2 cervezas o 1 vaso de vino)
- ❑ Deben pasar >2 horas antes de amamantar para minimizar la exposición
- ❑ No parece tan grave, pero hay que tener cuidado! El alcohol pasa a la leche y se absorbe del tubo digestivo del bebé

**What
Mommy
Does...**

**...Baby
Does**





Muchas gracias!

Facundo Garcia Bournissen, MD PhD

Email: facugb1@gmail.com

CONICET. Servicio de Parasitología y Chagas,
Hospital de Niños R. Gutiérrez, Buenos Aires