

FARMACOLOGÍA DEL PACIENTE PEDIÁTRICO

PHARMACOLOGY IN THE PEDIATRIC PATIENT

Q.F. CLAUDIO GONZÁLEZ (1)

(1) Hospital Exequiel González Cortés. Santiago, Chile

Email: claudio.gonzalezm@redsalud.gov.cl

RESUMEN

La ciencia llamada farmacología pediátrica estudia los fármacos usados en estas poblaciones etarias, donde se observan diferencias importantes con los adultos en la farmacocinética (FC) y la farmacodinamia (FD). Otros problemas habituales de la pediatría son el uso de formulaciones no aptas para niños, la falta de evidencia científica en cuanto a eficacia/seguridad para muchos medicamentos, el uso de medicamentos no aprobados por autoridades regulatorias y la influencia de otras patologías sobre el comportamiento FC. Estas condicionantes hacen que encontrar la dosis óptima de un medicamento en un niño, sea un reto en muchas terapias. Es fundamental conocer el comportamiento de los medicamentos en un organismo en constante desarrollo y maduración para lograr una terapéutica efectiva, segura y racional. Algunas herramientas como la farmacovigilancia y el monitoreo terapéutico de fármacos podrían ayudar a optimizar terapias en este escenario de incertidumbre.

Palabras clave: Pediatría, farmacología, farmacocinética.

SUMMARY

Pediatric pharmacology studies the drugs used in children, where significant differences are observed with adults in the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (FD). Other common problems of pediatrics are the use of unsuitable formulations, the lack of scientific evidence for efficacy/safety for many drugs, the use of drugs not approved by

regulatory authorities and the influence of other pathologies on PK. These conditions make hard to find the optimal dose of a drug in a child. It is essential to learn how drugs behave in an organism in constant development and maturation for effective, safe and rational therapy. Some tools such as pharmacovigilance and therapeutic drug monitoring could help optimize therapies in this scenario of uncertainty.

Keywords: Pediatrics, pharmacology, pharmacokinetics.

INTRODUCCIÓN

En el último siglo nuestro país redujo en forma importante la tasa de mortalidad infantil, mediante un cúmulo de acciones que han ido fortaleciendo nuestra salud pública (1). Si bien se han producido muchos avances en el conocimiento del funcionamiento de los medicamentos en el paciente pediátrico, aún existen brechas en relación a los adultos. La farmacología pediátrica es una ciencia que estudia los fármacos usados en pediatría y abarca aspectos relacionados con su acción, forma de administración, indicaciones terapéuticas y acciones tóxicas (2). A pesar de los avances en farmacología pediátrica ocurridos en los últimos años los niños siguen siendo "huérfanos terapéuticos", expresión utilizada en los años 60' por el Dr. Harry Shirkey para referirse a la falta de recursos terapéuticos en esta población (3). El objetivo de este artículo es introducir a nuestros lectores en la farmacología pediátrica, enfatizando la problemática desde una perspectiva práctica.

EDAD PEDIÁTRICA

Los niños conforman una población única, con diferencias fisiológicas y de desarrollo definidas con respecto a los adultos. Además, no son un grupo homogéneo, ya que estas mismas características son muy diferentes en distintos tramos de la edad pediátrica (4):

Neonatos: es el recién nacido hasta la 4ª semana de vida.

Lactante: desde el mes de vida hasta los 2 años.

Preescolar: desde los 2 años hasta 6 años.

Escolar: desde los 6 años hasta los 12 años.

Adolescente: desde los 12 años hasta los 18 años.

En pediatría no se trata de prescribir ajustando proporcionalmente las dosis del adulto según el peso o la superficie corporal del niño; se requiere del conocimiento de la farmacocinética y la farmacodinamia en un organismo en constante desarrollo y maduración para una terapéutica efectiva, segura y racional (5). Por ello es importante entender la relación entre dosis, concentración y efecto, y cómo se afectan durante la edad pediátrica (Figura 1).

FARMACOCINÉTICA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

El constante desarrollo del organismo a través de las edades pediátricas impacta en la disposición de los fármacos. Estos eventos están relacionados con los cambios en la composición del cuerpo y la función de los órganos más importantes en el metabolismo y la excreción (6). Durante la primera década de vida, estos cambios son dinámicos y pueden no ser lineales, haciendo que la

estandarización de dosis, mediante los mg/kg/dosis o la superficie corporal, sea inadecuada para asegurar la efectividad y seguridad de un fármaco en la infancia [4]. Históricamente el uso de dosis similares, en mg/kg, para distintas edades pediátricas ha estado asociado a algunas tragedias, como por ejemplo el síndrome del “bebé gris” por cloranfenicol en 1959 (7). En dicha instancia, los niños al poco tiempo de haber iniciado una terapia con cloranfenicol comenzaron a desarrollar distensión abdominal, vómitos, cianosis, colapso cardiovascular y finalmente la muerte. Tiempo después, estudios farmacocinéticos en el neonato mostraron la acumulación tóxica de cloranfenicol en el plasma, debido a una inmadurez de la actividad de la enzima glucoroniltransferasa, que impedía que el fármaco fuera metabolizado. Debido a esta situación se determinaron requerimientos de dosis edad-dependientes para cloranfenicol en infantes (8).

Para entender cómo el desarrollo afecta la farmacocinética de los medicamentos es necesario conocer la influencia de la edad pediátrica en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME).

Absorción: La absorción de un fármaco hacia el organismo depende en gran medida de la vía de administración. En pediatría la mayoría de los fármacos son administrados por vía oral, por lo que es necesario considerar cómo cambian distintos elementos de la absorción oral de acuerdo a la edad pediátrica, los cuales podemos apreciar en la Tabla 1 (9, 10).

FIGURA 1. RELACIÓN ENTRE DOSIS, CONCENTRACIÓN Y EFECTO

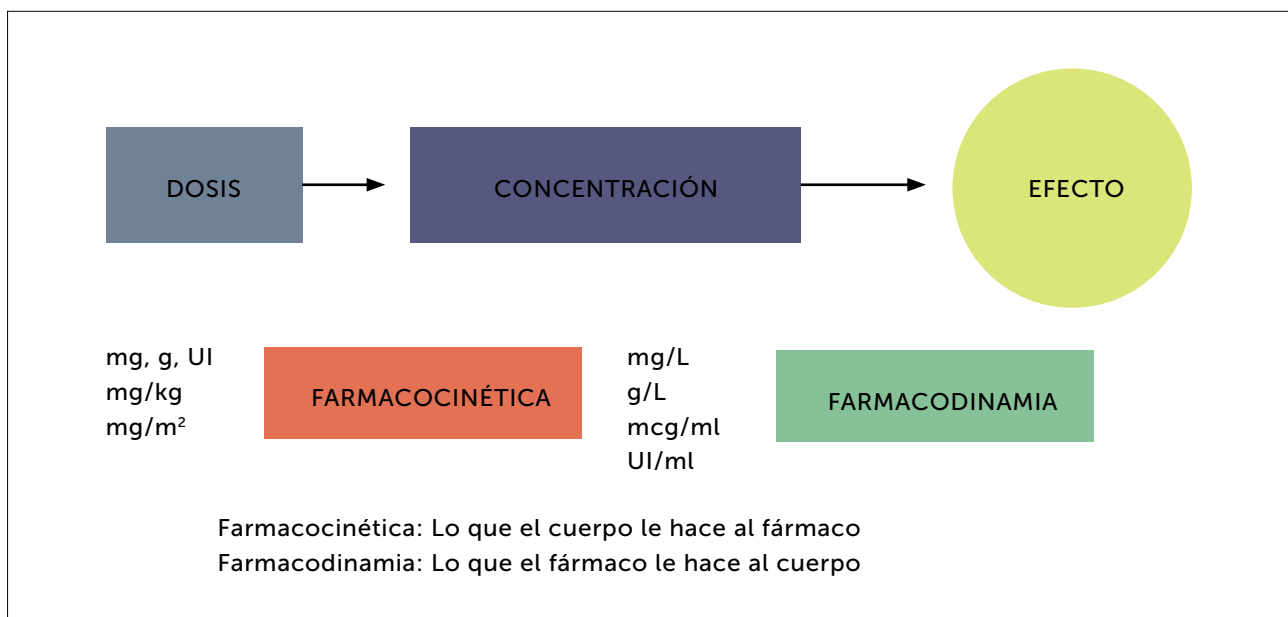


TABLA 1. CAMBIOS EDAD-DEPENDIENTES RELACIONADOS A LA ABSORCIÓN ORAL DE MEDICAMENTOS

DIFERENCIAS OBSERVADAS	DESCRIPCIÓN
Cambios en el pH intraluminal gástrico	En los primeros momentos después del nacimiento se produce falta de ácido clorhídrico, que mantiene el pH estomacal en rangos de 6 a 7. A medida que se van pasando los días el pH va normalizándose.
Vaciamiento gástrico más lento	El vaciamiento es errático y prolongado durante el período neonatal, alcanzando los valores del adulto a los 6-8 meses. En muchos casos la velocidad de absorción de los medicamentos es más lenta en neonatos y lactantes, que en niños más grandes, es decir para algunos medicamentos mientras menor sea la edad los tiempos necesarios para alcanzar niveles plasmáticos máximos van a ser más extensos.
Cambios en la flora bacteriana del intestino	El tracto gastrointestinal es estéril durante la vida fetal y tras el nacimiento se produce la colonización bacteriana a las pocas horas de vida. La flora bacteriana metaboliza algunos fármacos y puede influir en su absorción; por ejemplo, los lactantes tienen problemas para biotransformar la digoxina a nivel intestinal, ya que su flora no está desarrollada completamente y recién en la adolescencia se alcanzan los niveles metabólicos del adulto.
Cambios en la función biliar	La función biliar es inmadura en el neonato con escasa secreción biliar, lo que podría producir alteración en la absorción de medicamentos liposolubles.

Algunos medicamentos interactúan con los componentes de los alimentos (11), por ello es necesario tener presente la influencia de la nutrición enteral sobre la absorción de medicamentos en la edad pediátrica.

La administración por piel provee de mayor absorción en las primeras edades de la infancia, en comparación a los adultos, lo que puede ser explicado por la presencia de un estrato corneo más delgado y por el mayor grado de difusión cutánea e hidratación de la epidermis (12). Por ejemplo, la exposición sistémica de corticoides o antisépticos tópicos en niños podría ser más alta que los adultos (13).

En el caso de la absorción por vía intramuscular se considera variable y, en general pobre, debido a un flujo sanguíneo relativamente bajo y por la poca masa muscular que presentan los niños pequeños (14).

Otra vía de administración utilizada habitualmente en pediatría es la rectal, sin embargo no hay estudios que manifiesten diferencias importantes en la absorción por esta vía en los niños respecto al adulto.

Distribución: Luego de que el fármaco ingresa a la sangre, una parte se une a proteínas y el resto circula en forma libre, esta última fracción es la que llega al sitio de acción donde producirá el efecto farmacológico.

En el proceso de distribución, cambios edad-dependientes en la composición corporal alteran los espacios fisiológicos en los que un fármaco puede ser distribuido (15). Para muchos fármacos el valor del volumen aparente de distribución (Vd) difiere significativamente entre la población pediátrica y la adulta. Estas diferencias se deben a las modificaciones que se producen con la edad en:

a) Contenido corporal de agua: La fracción de agua corporal total es muy alta en el feto y se va reduciendo a partir del nacimiento (15,16), en paralelo al aumento del porcentaje de grasa corporal.

b) Concentración de proteínas plasmáticas: La unión a proteínas se encuentra reducida en neonatos porque la concentración total de proteínas es menor y adicionalmente se observa una menor capacidad de unión a fármacos (17). Esto se podría traducir en un aumento de

los volúmenes de distribución de los medicamentos con alta unión a proteínas y subsecuentemente una reducción de las concentraciones plasmáticas.

c) Permeabilidad de las membranas: La barrera hemoencefálica, que determina la distribución del fármaco en el cerebro, se considera más permeable en recién nacidos que en niños mayores (18), lo que genera un espacio adicional para distribuirse.

El incremento en la composición acuosa observada en la edad pediátrica afecta el comportamiento de los medicamentos solubles en agua. Por ejemplo, la gentamicina (un antibiótico hidrosoluble) se distribuye ampliamente en el agua corporal, por lo que es posible observar concentraciones máximas más bajas en los neonatos en comparación a niños más grandes (19,20). La situación se complica por las variaciones propias del paciente en su balance hídrico, como por ejemplo en sepsis (21), lo que se traduce en alta variabilidad observada para las concentraciones máximas alcanzadas para el grupo de los aminoglicósidos. La problemática del volumen de distribución es de una de las razones que argumentan el uso de monitoreo terapéutico de aminoglicósidos en la pediatría (22,23).

Metabolismo: Los fármacos para ser eliminados del organismo deben ser transformados en compuestos más polares e hidrosolubles, los que llamamos metabolitos. Aunque este proceso puede ocurrir en una diversidad de tejidos, la mayor parte de las biotransformaciones se producen en el hígado (24). Las reacciones de transformación metabólica pueden dividirse en dos grupos (25): reacciones de fase I, en las cuales se introducen grupos polares en las moléculas mediante reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis; y reacciones de fase II o de conjugación por medio de las cuales el fármaco se une de manera covalente con una sustancia de origen endógeno (ácido glucurónico, glicina, glutatión, sulfato, entre otros).

Las reacciones de fase I son realizadas por un grupo de enzimas llamadas citocromos P450, las cuales a su vez se subdividen en isoformas. La isoforma más importante dentro de los citocromos es la CYP3A4, seguida por CYP2D6. La capacidad metabólica de los citocromos se va desarrollando en forma lenta a partir del nacimiento y por ello está reducida en el recién nacido. En la edad preescolar algunas isoformas de citocromo incrementan su capacidad metabólica, en relación a otras edades pediátricas, fenómeno que se va atenuando a medida que se alcanza la pubertad (26). Con respecto a las reacciones de fase II, como la sulfatación, existe un buen desarrollo en el recién nacido; sin embargo, las de

conjugación con glucurónido alcanzan valores de adulto cerca de los 2 a 4 años, por ello las drogas que necesitan este proceso tienden a acumularse en los primeros meses de vida (26).

Excreción: Los fármacos deben ser eliminados del organismo, siendo el principal órgano excretor el riñón. En los procesos de eliminación de medicamentos juega un rol clave la filtración del medicamento a través del glomérulo, y los procesos que ocurren en el túbulo: reabsorción y secreción. La maduración de la función renal es un proceso dinámico que comienza durante la organogénesis fetal y se completa en la infancia. La tasa de filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal son más bajos en el recién nacido en comparación a niños más grandes (27), y alcanzan los valores del adulto entre los 6 meses y el año de vida (17). Por esta razón, la capacidad de eliminación renal de medicamentos, que está relacionada con la capacidad de filtración glomerular, va estar afectada en neonatos, sobre todo en los prematuros (13). Los procesos de secreción tubular también podrían estar inmaduros y normalizarse recién al año de vida (13).

FARMACODINAMIA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

La farmacodinamia, definida como lo que el fármaco le hace al organismo, debe ser considerada en el escenario cambiante del paciente pediátrico. Sin embargo, a pesar de la importancia del comportamiento farmacodinámico de los fármacos en niños, los datos son escasos. En la edad pediátrica algunos medicamentos tienen un comportamiento farmacodinámico distinto a los adultos, lo que determina particularidades en sus efectos terapéuticos, como por ejemplo los sedantes (28) y los anticoagulantes (29). Además, las reacciones adversas sobre el crecimiento ocurren en esta edad, como por ejemplo los efectos deletéreos de los corticoides sobre el crecimiento (30), las alteraciones en el crecimiento óseo por las tetraciclinas (31) o sobre el cartílago por fluoroquinolonas (32).

DOSIS EN PEDIATRÍA

La farmacoterapia logra sus resultados a través de una selección idónea de la dosis para el paciente. Un método habitual para seleccionar la dosis pediátrica de un nuevo medicamento es la normalización de la dosis de adulto a peso corporal (mg/kg peso), asumiendo una relación lineal entre peso y dosis. Otra forma de dosificar es por edad, dividiendo a la población pediátrica en subcategorías (por ejemplo preescolares, escolares, adolescentes, etc.) y usando una dosis determinada de acuerdo al rango de edad. Ambos métodos tienen sus problemas, usar una

estimación de mg/kg para todas las edades pediátricas o usar una dosis para todo un rango etario nos privan de asumir que las propiedades farmacocinéticas - farmacodinámicas de un medicamento en pediatría cambian de forma continua, y no escalonadamente, a través de las distintas edades pediátricas. Podríamos estar dosificando un paciente de 10 años con dosis de mg/kg y estar frente a un comportamiento farmacocinético de un adulto, lo que produciría quizás altas concentraciones y toxicidades en ese niño. A otro paciente de 2 meses le iniciaremos la misma dosis de un medicamento A, en mg/kg, que a otro niño de 6 meses, ya que el rango etario para la dosificación es de 1 mes a 1 año nos sugiere similar dosis. Resulta que el paciente de 2 meses tiene una actividad metabólica reducida, por lo que acumulará más medicamento que el paciente de 6 meses, y probablemente ese pequeño paciente se nos intoxique.

Además de la imprecisión entregada por los cambios farmacocinéticos observados en la población pediátrica, la influencia de la patología de base produce un mayor riesgo de no seleccionar la dosis adecuada. Por ello debemos tener en cuenta otras covariables relacionadas a las características fisiopatológicas de los pacientes. Entre ellas la presencia de:

Sepsis/schock séptico: El uso de fluidos para la resucitación predispone al aumento del volumen de distribución para medicamentos hidrosolubles (33). Otro fenómeno observado es un aumento en el aclaramiento de medicamentos durante la fase hiperdinámica de la sepsis, en un fenómeno que se conoce como *Augmented Renal Clearance* (34).

Cáncer: Para algunos medicamento se observan aclaramientos más rápidos y volúmenes de distribución más grandes (35).

Fibrosis quística: En esta patología se observan altos volumen de distribución y aclaramientos aumentados en varios medicamentos (36).

Insuficiencia renal: Para medicamentos con aclaramiento renal importante debemos esperar acumulación y necesidad de ajustar dosis (37).

Adicionalmente, es necesario considerar otras situaciones como la presencia de obesidad (38), interacciones medicamento-medicamento (39), entre otras. La complejidad aumenta en el caso de combinaciones de estas condiciones, lo que nos brinda incertidumbre adicional si dejamos dosis habituales para la pediatría.

MONITOREO TERAPÉUTICO DE FÁRMACOS: UNA HERRAMIENTA ÚTIL PARA REDUCIR LA IMPRECISIÓN

El monitoreo terapéutico de fármacos (TDM, por su significado en inglés, *Therapeutic drug Monitoring*), es una práctica en la que se miden las concentraciones de fármacos con el objetivo de optimizar la farmacoterapia, maximizando la eficacia terapéutica, y minimizando la ocurrencia de reacciones adversas, permitiendo a la vez individualizar la terapia de cada paciente. Por las particularidades propias de la pediatría es recomendado el uso de TDM para fármacos seleccionados (14) y puede ser una herramienta útil para reducir la variabilidad en determinadas situaciones clínicas (14,40,41).

FALTA DE INVESTIGACIÓN: UN PROBLEMA PARA OBTENER DOSIS EFECTIVAS Y SEGURAS EN PEDIATRÍA.

En muchos de los medicamentos disponibles para la pediatría, razones éticas y legales explican la falta de ensayos clínicos, pero también existen razones económicas, ya que los niños implica una cuota de mercado pequeña para la mayor parte de los medicamentos (42). En muchos casos, los resultados obtenidos en investigaciones con adultos no son extrapolables a niños y jóvenes, o algunas enfermedades ocurren sólo en la infancia por lo que fármacos específicos para dichas enfermedades no pueden ser ensayados. A pesar de las ventajas que pueda ofrecer una investigación clínica para estudiar la eficacia y seguridad de un medicamento en niños, resulta inevitable la exposición a sufrir algún daño como consecuencia de su participación en el estudio, aun cuando sus resultados sean beneficiosos (43).

En las últimas décadas los países desarrollados han introducido cambios legislativos para favorecer la investigación de medicamentos en niños. Por ejemplo en EE.UU, la *Food and Drug Administration* (FDA) premia a laboratorios con la prolongación de la patente si promueven ensayos en población pediátrica para ciertos medicamentos (44). Esto da una luz de esperanza y ha contribuido a mejorar el conocimiento y la dosificación de muchos nuevos fármacos (45). Lamentablemente, la mayor cantidad de fármacos son aquellos que ya fueron introducidos hace muchos años y la información disponible es variable y en su mayor parte, escasa.

La próxima vez que esté frente a un paciente pediátrico y deba seleccionar una dosis, intente hacer un pequeño ejercicio: busque la evidencia científica detrás de la dosificación seleccionada, puede que tenga suerte y exista un gran peso de la evidencia, pero lo más probable es que se decepcione y se dé cuenta que su dosificación es más empírica que científica.

USO NO AUTORIZADO DE FÁRMACOS EN PEDIATRÍA

Como se ha planteado a lo largo del texto, la poca evaluación científica de los fármacos habitualmente usados en pediatría es un problema frecuente. Como consecuencia, quienes administran o prescriben fármacos en niños se ven obligados a utilizar medicamentos en condiciones que no están aprobadas por las autoridades sanitarias. Estas condiciones se conocen como uso "off-label", término utilizado para la utilización de fármacos en casos específicos, al margen de un ensayo clínico, especialmente formas farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas por agencias regulatorias de medicamentos (46,47). Existen distintas categorías de uso off-label (48), algunas de las cuales se aprecian en la Tabla 2. Para obtener resultados terapéuticos adecuados en pediatría es necesario acceder a medicamentos con formulaciones estables, apropiadas para cada edad, efectivas y bien toleradas (49). Muchas veces esto no es posible y por ello un uso off-label habitual en pediatría es la producción de preparaciones extemporáneas, definidas como aquella que se lleva a cabo en el momento exacto de su uso (50). Por ejemplo, la manipulación de un comprimido de sildenafil 50 mg para obtener una dosis de 3 mg, a falta de una suspensión o solución magistral, no nos deja más opción que disolver el comprimido en agua y extraer el volumen que corresponde; práctica que por más aberrante que parezca, es el día a día en el mundo pediátrico hospitalario. El uso bajo estas condiciones requiere de especial vigilancia en busca de efectos adversos o falta de efectividad, ya que si la dosificación del medicamento original tenía poco respaldo, el uso de esta formulación extemporánea lo tendrá mucho menos.

El propósito de autorizar el uso en niños de un fármaco es para asegurar que los medicamentos sean eficaces, seguros y de calidad. Por lo tanto, se podría esperar que el uso *Off-Label* pudiera estar asociado a un mayor riesgo de complicaciones. Aunque no se ha establecido una relación clara, hay estudios que muestran que los pacientes pediátricos que ocupan fármacos *Off-Label* tienen mayor riesgo de aparición de reacciones adversas a medicamentos (RAM) (51,52). Por otro lado, las consecuencias sobre la efectividad o el incremento de errores de medicación, o los aspectos judiciales del uso *Off-Label* han sido poco abordadas.

FARMACOVIGILANCIA EN PEDIATRÍA

La farmacovigilancia (FV) es la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos. Si bien las actividades de FV son similares, independiente de la edad de los pacientes estudiados, es preciso centrar la atención en la epidemiología de las RAM en la población infantil, ya que por un lado, la infancia constituye un grupo heterogéneo de edades que determina comportamiento farmacocinético impredecible a veces y por otra parte, sólo un pequeño porcentaje de medicamentos usados en niños han sido objeto de estudios clínicos rigurosos (53,54).

Un metaanálisis realizado por Impicciatore y cols. (55) determinó una incidencia de RAM en pacientes pediátricos hospitalizados de 9.5%, mientras que Aagaard y cols. encontraron una prevalencia promedio de 24.0% (rango: 1-72%)(56). Asimismo, Smyth y cols. encontraron una tasa de incidencia entre 0.6 y 16.8% en niños expuestos a un

TABLA 2. CATEGORÍAS DE USO OFF-LABEL

CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN
Edad	Uso de fármaco no recomendado en el FIP bajo una edad determinada
Peso	Uso de fármaco no recomendado en el FIP bajo un cierto peso
Ausencia/Deficiencia de información pediátrica	Uso de fármaco con muy poca información pediátrica o sin mención de datos en el FIP
Contraindicación	Uso de fármaco con contraindicación en el FIP
Indicaciones	Uso de fármaco prescrito para indicaciones fuera del FIP
Ruta de administración	Uso de fármaco para rutas no autorizadas en el FIP

FIP: folleto de información al profesional

fármaco durante la hospitalización (57). Estos datos revelan que las RAM son un problema habitual en la pediatría y por ello a nivel mundial se han establecido varias iniciativas para promover y mejorar la seguridad de los medicamentos en niños (58).

En Chile los datos sobre RAM en niños son escasos. En uno de los pocos estudios nacionales publicados, González-Martin y cols. realizaron un estudio prospectivo para determinar la frecuencia de RAM en 219 pacientes pediátricos hospitalizados, obteniendo una incidencia de RAM en estos pacientes de 13.7% (59). Ante la escasa posibilidad de investigación de seguridad en nuestro país, es necesario promover la farmacovigilancia a nivel nacional, en las farmacias comunitarias, la atención primaria y los centros de atención cerrada, de forma de generar datos locales que nos permitan optimizar la seguridad de medicamentos en nuestra población.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

CONCLUSIONES

A pesar de los avances en materia de farmacología pediátrica, los pacientes pediátricos siguen siendo **“huérfanos terapéuticos”**. Claramente los pacientes pediátricos son distintos a los adultos, en su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico, lo que determina que encontrar la dosis exacta de un medicamento en un niño sea un reto, actuar que es complicado aún más por la presencia de covariables adicionales que alteran aún más la respuesta. A la espera de que la investigación científica promueva que varios medicamentos utilizados en pediatría no tengan la condición *Off-Label*, es necesario utilizar herramientas como el uso de TDM o farmacovigilancia; y conocer las diferencias farmacológicas entre niños de los adultos para buscar una terapia efectiva y segura.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Taucher E, Jofré I. [Infant mortality in Chile: the great descent]. *Rev médica Chile*. 1997;125:1225-35.
2. J. Flórez. *La Farmacología: concepto y objetivos*. J. Flórez. *Farmacología Humana*. 3º ed. Barcelona, España. Masson. 1997.
3. Shirkey H. *Therapeutic orphans*. *J Pediatr*. 1968 Jan;72:119-20.
4. Seyberth HW. *Basics and Dynamics of Neonatal and Pediatric Pharmacology*. Seyberth HW, Rane A, Schwab M. *Pediatric clinical pharmacology*. Springer-Verlag Berlin, Alemania. 2011.
5. Cañete C, Cabañas MJ. *Terapéutica farmacológica en pediatría: aspectos generales*. E. Valverde Molina. *Farmacia Pediátrica Hospitalaria*. Elsevier. Madrid, España. 2011.
6. Strougo A, Eissing T, Yassen A, Willmann S, Danhof M, Freijer J. *First dose in children: Physiological insights into pharmacokinetic scaling approaches and their implications in paediatric drug development*. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*. 2012;39:195-203.
7. Balbi HJ. *Chloramphenicol: A Review*. *Pediatr Rev*. 2004;25:284-7.
8. Weiss C, Glazko A, Weston J. *Chloramphenicol in the newborn infant. A physiologic explanation of its toxicity when given in excessive doses*. *N Engl J Med*. 1960;262:787-94.
9. Saavedra I, Quiñones L, Saavedra B, Sasso A, León T, Roco A. *Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual*. *Rev Chil pediatría*. 2008;79:249-58.
10. Holford N, Heo Y-A, Anderson B. *A pharmacokinetic standard for babies and adults*. *J Pharm Sci*. 2013;102: 2941-52.
11. Wohlt PD, Zheng L, Gunderson S, Balzar SA, Johnson BD, Fish JT. *Recommendations for the use of medications with continuous enteral nutrition*. *Am J Health Syst Pharm*. 2009; 66:1458-67.
12. Visscher M, Narendran V. *The Ontogeny of Skin*. *Adv wound care*. 2014;3:291-303.
13. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. *Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children*. *N Engl J Med*. 2003;349:1157-67.
14. Loebstein R, Koren G. *Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring in neonates and children*. *Pediatr Rev*. 1998;19:423-8.
15. Funk RS, Brown JT, Abdel-Rahman SM. *Pediatric Pharmacokinetics. Human Development and Drug Disposition*. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59:1001-16.
16. Allegaert K, van den Anker J. *Neonatal drug therapy: The first frontier of therapeutics for children*. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98:288-97.
17. Ku LC, Smith PB. *Dosing in neonates: special considerations in physiology and trial design*. *Pediatr Res*. 2015;77:2-9.
18. Seyberth HW, Kauffman RE. *Basics and dynamics of neonatal and pediatric pharmacology*. *Handb Exp Pharmacol*. 2011;205:3-49.
19. Siber GR, Echeverria P, Smith AL, Paisley JW, Smith DH. *Pharmacokinetics of gentamicin in children and adults*. *J Infect Dis*. 1975;132:637-51.
20. Pacifici GM. *Clinical pharmacokinetics of aminoglycosides in the neonate: a review*. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:419-27.
21. Escobar L, Gai MN, Regueira T, Andresen M. [Pharmacokinetic considerations in critically ill patients]. *Rev médica Chile*. 2012;140:780-8.
22. Stockmann C, Spigarelli MG, Campbell SC, Constance JE, Courter

- JD, Thorell EA, et al. Considerations in the pharmacologic treatment and prevention of neonatal sepsis. *Paediatr Drugs*. 2014;16:67-81.
23. Young TE. Therapeutic drug monitoring--the appropriate use of drug level measurement in the care of the neonate. *Clin Perinatol*. 2012;39(1):25-31.
24. Leucuta SE, Vlase L. Pharmacokinetics and metabolic drug interactions. *Curr Clin Pharmacol*. 2006;1:5-20.
25. Morales-Olivas FJ, Estañ L. [Drug-drug interactions. An update]. *Med clínica [Internet]*. 2006;127:269-75.
26. Anderson GD, Lynn AM. Optimizing pediatric dosing: a developmental pharmacologic approach. *Pharmacotherapy*. 2009;29:680-90.
27. Tayman C, Rayyan M, Allegaert K. Neonatal pharmacology: extensive interindividual variability despite limited size. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2011;16:170-84.
28. Johnson PN, Miller JL, Hagemann TM. Sedation and analgesia in critically ill children. *AACN Adv Crit Care*. 2012;23:415-34.
29. Yee DL, O'Brien SH, Young G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anticoagulants in paediatric patients. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52:967-80.
30. Mushtaq T, Ahmed SF. The impact of corticosteroids on growth and bone health. *Arch Dis Child*. 2002;87:93-6.
31. Cohlan SQ, Bevelander G, Tiamsic T, Rall DP, Milch RA, Milch RA, et al. Growth Inhibition of Prematures Receiving Tetracycline. *Am J Dis Child*. 1963;105:453-461.
32. Patel K, Goldman JL. Safety Concerns Surrounding Quinolone Use in Children. *J Clin Pharmacol*. 2016; doi: 10.1002/jcph.715. [Epub ahead of print]
33. Roberts J, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009;37:840-51.
34. Udy A, Roberts J, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:1-16.
35. Lortholary O, Lefort A, Tod M, Chomat A, Darras-joly C, Cordonnier C, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of febrile neutropenia. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:612-20.
36. Kremer TM, Zwerdling RG, Michelson PH, O'Sullivan P. Intensive care management of the patient with cystic fibrosis. *J Intensive Care Med*. 2008;23:159-77.
37. Assadi F, Sharbaf FG. Practical considerations to drug dosing in children with acute kidney injury. *J Clin Pharmacol*. 2016;56:399-407.
38. Kendrick JG, Carr RR, Ensom MHH. Pediatric Obesity: Pharmacokinetics and Implications for Drug Dosing. *Clin Ther*. 2015;37:1897-923.
39. Feinstein J, Dai D, Zhong W, Freedman J, Feudtner C. Potential drug-drug interactions in infant, child, and adolescent patients in children's hospitals. *Pediatrics*. 2015;135:e99-108.
40. Siddiqi A, Khan DA, Khan FA, Razzaq A. Therapeutic drug monitoring of amikacin in preterm and term infants. *Singapore Med J*. 2009;50:486-9.
41. Pauwels S, Allegaert K. Therapeutic drug monitoring in neonates. *Arch Dis Child*. 2016;101:377-81.
42. Morales-Carpi C, Julve Chover N, Carpi Lobatón R, Estañ L, Rubio E, Lurbe E, et al. Medicamentos utilizados en pediatría extrahospitalaria: ¿disponemos de información suficiente? *An Pediatría*. 2008;68:439-46.
43. Viada C, Ballagas C, Blanco Y. Ética en la investigación con poblaciones especiales. *Rev Cuba Invest Biomed*. 2001;20:140-9.
44. Benjamin DK, Smith PB, Murphy MD, Roberts R, Mathis L, Avant D, et al. Peer-reviewed publication of clinical trials completed for pediatric exclusivity. *JAMA*. 2006;296:1266-73.
45. Rodriguez W, Selen A, Avant D, Chaurasia C, Crescenzi T, Gieser G, et al. Improving Pediatric Dosing Through Pediatric Initiatives: What We Have Learned. *Pediatrics*. 2008;121:530-9.
46. Mason J, Pirmohamed M, Nunn T. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:21-8.
47. Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. *Drug Saf*. 2002;25(1):1-5.
48. Kimland E, Odland V. Off-label drug use in pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:796-801.
49. Milne C-P, Bruss JB. The economics of pediatric formulation development for off-patent drugs. *Clin Ther*. 2008;30:2133-45.
50. Nahata MC, Allen L V. Extemporaneous drug formulations. *Clin Ther*. 2008;30:2112-9.
51. Bellis JR, Kirkham JJ, Nunn AJ, Pirmohamed M. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a prospective cohort study of unplanned admissions to a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77:545-53.
52. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, et al. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf*. 2004;27:1059-67.
53. Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Adverse drug reactions in newborns, infants and toddlers: pediatric pharmacovigilance between present and future. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11:95-105.
54. Castro-Pastrana LI, Carleton BC. Improving pediatric drug safety: need for more efficient clinical translation of pharmacovigilance knowledge. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2011;18:e76-88.
55. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52:77-83.
56. Aagaard L, Christensen A, Hansen EH. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70:481-91.
57. Smyth RMD, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, et al. Adverse drug reactions in children--a systematic review. *PLoS One*. 2012;7:e24061.
58. Star K, Edwards IR. Pharmacovigilance for children's sake. *Drug Saf*. 2014;37:91-8.
59. González-Martin G, Caroca CM, Paris E. Adverse drug reactions (ADRs) in hospitalized pediatric patients. A prospective study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1998;36:530-3.