

FARMACOLOGÍA NEONATAL

Eduardo Doménech
Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

Los recién nacidos (RNs) son más propensos a tener reacciones adversas a medicamentos. Así en 1956 Silverman y cols. (1) informaron de una tasa excesiva de mortalidad y un incremento de la incidencia de kernicterus en prematuros que habían recibido sulfonamidas en comparación con los que habían llevado clortetraciclina. En 1950 Shuterland (2) describió un síndrome de colapso cardiovascular en 3 RNs que habían recibido cloramfenicol.

Cuando la exposición a xenobióticos ocurre durante los periodos embrionarios o fetales del desarrollo, pueden originar embriopatías. La tragedia de la talidomida en 1962, que afectó a más de 10.000 RNs con focomelia propició un cambio para la evaluación de los estudios de seguridad que deberían tener los fármacos destinados a mujeres en edad fértil (3,4). Mas recientemente, las embriopatías por ácido retinoico han vuelto a focalizar la atención sobre los efectos de los fármacos en el feto y RN (5). Como consecuencia de estas experiencias los perinatólogos debemos ser extraordinariamente conservadores en el uso de los fármacos y tener en cuenta las consideraciones éticas al introducir nuevos medicamentos.

Pero también conocemos los efectos beneficiosos de la administración prenatal de corticoides a la madre para inducir una aceleración de la maduración fetal pulmonar y de otros sistemas, lo que produce una disminución de la incidencia y/o gravedad del síndrome de dificultad respiratoria por déficit de surfactante en los préterminos y de la hemorragia intraventricular, etc. (6), o el que la administración intraparto o prenatal de antibióticos a la madre colonizada por estreptococos del grupo B o con infección intraamniótica y rotura prematura de membranas reduce la sepsis precoz por estreptococos del grupo B en el RN (7) o la probabilidad de parto prematuro (8) respectivamente, o la posibilidad del tratamiento de las disritmias fetales con digoxina o fleicadina en fetos hidrópicos (9),y para todo ello precisamos conocer la transferencia placentaria de fármacos (9).

Debemos conocer los factores que influyen en la excreción de fármacos en la leche y también las repercusiones del consumo de fármacos por la madre que quiere amamantar a su hijo, estando contraindicada la lactancia materna cuando las madres reciben agentes antineoplásicos, alcaloides del cornezuelo (bromocriptina, ergotamina), sales de oro, yodo, litio, anticonceptivos orales (disminuyen el volumen de leche), radiofármacos (se debe interrumpir la lactancia, para permitir su excreción) y consumen alcohol o drogas que producen adicción (10).

La dosificación de los niveles de muchos fármacos (antibióticos, teofilina, etc) es conveniente en el periodo neonatal, pero se recomienda especialmente en los recién nacidos pretérmino y en los RNs patológicos. El fármaco se dosificará al alcanzar el estado de equilibrio (4-5 veces el tiempo de su vida media), lo cual puede ocurrir al 2º-3º día de su administración, y después semanalmente, obteniéndose las muestras

inmediatamente antes (valle) y 30-60 minutos después (pico) de la administración de una dosis.

Por todo ello, la terapéutica neonatal requiere tener en cuenta los factores determinantes de la **farmacocinética neonatal** (11).

Absorción

La absorción de los fármacos hacia la circulación sistémica depende de sus *propiedades físico-químicas*: Características de la formulación (desintegración de la fase sólida, disolución en las secreciones digestivas, liberación desde la preparación), peso molecular, pK_a y nº de grupos ionizables, solubilidad lipídica y de *diversos factores del huésped*: contenido gástrico y tiempo de vaciado, pH gástrico y duodenal, superficie del área absorbente, pool de sales biliares, colonización bacteriana intestinal y enfermedad subyacente (11-13).

a) Digestiva

Al nacer el pH gástrico está entre 6 y 8, pero cae rápidamente a 1.5-3 al cabo de varias horas. En el feto la secreción ácida en estómago aparece después de las 32 semanas de gestación (EG). Alcanzará los valores del adulto a los 3 meses de edad. Un pH ácido favorece la absorción de los fármacos ácidos (bajo pK) porque se ionizan mejor (11).

Dado que la mayoría de los fármacos se absorben en el intestino delgado, la tasa de vaciamiento gástrico será un factor determinante de su absorción. Si el vaciamiento gástrico es lento, se reducirá el pico sérico de concentración del fármaco, y si el vaciamiento es rápido se reducirá la absorción, al reducirse el tiempo de contacto. El vaciamiento gástrico del RN se aproximará a valores del adulto al cabo de 6-8 meses de vida (13). Incrementan el vaciado gástrico la leche humana y los alimentos hipocalóricos y disminuyen el vaciado gástrico la prematuridad, el reflujo gastroesofágico, la estenosis hipertrófica de píloro, la dificultad respiratoria, la insuficiencia cardíaca (edema de mucosa), el hipotiroidismo o los alimentos con ácidos grasos de cadena larga.

b) Absorción tras administración parenteral:

La vía intravenosa (i.v.) sería preferible a la intramuscular, sin embargo los RN frecuentemente tienen malos accesos intravenosos.

La absorción de los fármacos por *vía intramuscular* depende de la lipofiliencia de los fármacos, lo que favorece su rápida difusión hacia los capilares, pero los fármacos también deben mantener un cierto grado de solubilidad acuosa a pH fisiológico para prevenir su precipitación en el lugar de la inyección. También esta influenciada por el flujo sanguíneo, por la superficie del área muscular en contacto con el material inyectado y por la actividad muscular (14), de forma que el pico sérico está disminuido con mala perfusión, escasa masa muscular o en neonatos inmóviles o relajados.

c) Absorción percutánea.

Hay numerosos trabajos sobre la toxicidad relacionada con la exposición cutánea neonatal a fármacos y productos químicos: hexaclorofeno (15), hidrocortisona (16),

anilinas existentes en soluciones desinfectantes (17), compuestos yodados.... En los prematuros existe una barrera cutánea inmadura que favorece la absorción (18), y el área de superficie corporal es mayor en los RNs que en los niños mas mayores o adultos.

d) **Absorción rectal**

La vía rectal puede ser una alternativa para la administración de fármacos cuando existen nauseas, vómitos, convulsiones...

En general la absorción desde soluciones acuosas o alcohólicas es más rápida que desde los supositorios.

Fármacos lipofílicos con valores de pK entre 7 y 8, tales como barbituratos y benzodiazepinas, parecen ser muy bien absorbidos con la administración rectal.

Técnicas de administración

Un aspecto tan importante como la vía de administración es el método empleado para la administración del fármaco.

En los recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP) existe limitación para la administración de líquidos, lo que afecta a la administración de fármacos por vía i.v. (19). Cuando se realiza una **inyección rápida**, la medicación se introduce directamente en la vena en bolo o como una infusión rápida, lo que puede conducir a toxicidad con determinados fármacos, como es el caso del colapso cardiovascular secundario a la administración de fenitoína, o el síndrome del niño rojo con la infusión rápida de la vancomicina (20). Con las **inyecciones antegrada y retrógrada**, se requieren llaves extras de tres pasos y líneas de infusión suplementarias, con lo que aumenta el riesgo de contaminación. Lo mejor es su administración con una **bomba de infusión**, pero se precisa conocer el volumen mayor de líquido en el cual el fármaco se puede preparar y el tiempo que se requiere para pasar la dosis completa, pues ello afecta a la velocidad de administración del fármaco y modifica las concentraciones pico (21), lo que puede conducir a cambios inapropiados de la dosificación, si medimos las concentraciones séricas a horas inadecuadas.

La medicación se debe introducir en un punto lo más cercano posible al paciente, y deben ser evitadas conexiones con tubos en Y o en T, ya que pueden atrapar al fármaco y ello tiene importancia cuando se administran pequeños volúmenes de líquidos (22). El cambio de las **líneas de infusión** para prevenir la contaminación bacteriana puede suponer la pérdida de cantidades significativas de fármacos (hasta un 38 %) (22). Los tubos de cloruro de polivinilo (PVC) pueden absorber ciertos fármacos como la insulina, el diazepam... (23), siendo preferibles los de polietileno. Los tubos con pequeño diámetro interior (0.016-0.014 cm) permiten que se mezclen adecuadamente los fármacos con los líquidos al ser mayor la velocidad del flujo a su través (24).

Algunos **filtros** usados en las líneas de infusión para atrapar bacterias contaminantes o burbujas, también pueden atrapar gentamicina, cloxacilina, digoxina, anfotericina e insulina (25). Se pueden producir obstrucciones de los filtros con la administración de soluciones de glucosa no tamponadas (26).

Para administrar pequeñas dosis de algunos fármacos, se precisa su **dilución** a partir de un vial para uso en adultos, pudiéndose producir errores en los cálculos (desplazamientos del punto decimal...), administración de dosis menores por no tener en cuenta los espacios muertos, inadecuada mezcla con otros componentes que se están infundiendo... (27)

Debemos tener en cuenta también los **aditivos y preservantes** utilizados, pues algunos de ellos que se consideran inocuos en los adultos, han mostrado efectos tóxicos en los RNMBP, como ha ocurrido con el alcohol bencílico (bactericida) al que se le atribuye un incremento de la incidencia de la hemorragia intraventricular, acidosis metabólica y mortalidad (28,29), o con el propilenglicol (solvente en preparaciones i.v. de multivitaminas, digoxina, fenobarbital, fenitoína, diazepam, hidralacina ...) que causa hiperosmolaridad en los prematuros (30) y ocasiona inestabilidad cardiorrespiratoria y convulsiones (30,31). Preparaciones como la albúmina humana y sales de calcio y fosfato pueden contener altas concentraciones de aluminio, que causa toxicidad neurológica y esquelética (32).

Muchos RNMBP reciben **fototerapia** y la luz usada puede afectar a diversos componentes sensibles a la luz, como las multivitaminas, preparaciones de aminoácidos, tolazolina, etc. (33), por lo que deben ser protegidos los sistemas de infusión, envolviéndolos con material opaco como el papel de aluminio.

Para evitar estos problemas se deben estandarizar y documentar en la historia los tiempos de administración, el volumen y contenido de la solución usada, la vía de administración...

Distribución de los fármacos

El movimiento de los fármacos desde la circulación sistémica hacia los distintos compartimentos corporales, tejidos y células es denominado distribución (11).

Depende de diversos factores: unión a proteínas, tamaño de los compartimentos, factores hemodinámicos (gasto cardíaco y flujo regional) y permeabilidad de las membranas. Y se rige por la fórmula:

Volumen de distribución (V_d) = Volumen Sanguíneo + Volumen Tisular x (fracción del fármaco no unido en la sangre/fracción no unido en los tejidos)

a) Unión a proteínas

Se incrementa desde el nacimiento la afinidad de la albúmina por los fármacos acídicos, así como el contenido de las proteínas totales, alcanzando los valores normales del adulto a los 10-12 meses de edad (34). El nivel de albúmina en la sangre es directamente proporcional a la EG (35).

Las diferencias entre el grado de unión de los fármacos a las proteínas que existen entre los RNs y los adultos, pueden explicarse por su desplazamiento de los sitios de unión con la albúmina por la bilirrubina y otras sustancias endógenas, por las diferentes propiedades de unión de la albúmina en sangre del cordón y en la de adultos.

La afinidad de la bilirrubina por la albúmina se incrementa con la edad (36,37) y alcanza los valores del adulto a los 5 meses de edad (37). En el desplazamiento de la bilirrubina en su unión con la albúmina, pueden intervenir fármacos que son administrados a bajas dosis (hormonas, digoxina, diuréticos de asa) y que por ello no entrañan riesgo, o fármacos como las sulfonamidas, moxalactam, diversos analgésicos y antiinflamatorios que tienen un gran efecto desplazador, así como los contrastes para estudios colangiográficos (38).

Los ácidos grasos libres (AGL) están reversiblemente unidos a la albúmina (39). Hay una reducción significativa de la unión de la albúmina a la fenilbutazona y fenitoína cuando los niveles de los AGL están muy altos, como ocurre en la sepsis por gérmenes gram negativos.

b) Tamaño de los compartimentos corporales de líquidos.

Las alteraciones en los tamaños de los compartimentos corporales de líquidos afecta al volumen de distribución de los fármacos (11). Existe una relación inversa entre el agua corporal y la cantidad de tejido graso, produciéndose cambios entre los diversos compartimentos que son dependientes de la edad. Se reduce con la edad el porcentaje de agua corporal, desde el 90 % en el RN pretérmino de < 30 semanas al 60 % en el adolescente, a expensas del compartimento extracelular (que pasa del 65 al 20 %).

Los medicamentos para alcanzar concentraciones comparables en los tejidos que en el plasma, precisan administrarse a más altas dosis por kilogramo de peso, en los neonatos y niños pequeños que en el adulto, por su mayor distribución en el espacio extracelular (11).

Metabolismo de los fármacos

El órgano que interviene principalmente en la metabolización es el hígado, pero también los riñones, intestino, pulmones y la piel son capaces de realizar biotransformaciones (40). Generalmente con la metabolización de las drogas se producen compuestos inactivos o con menor actividad, pero en algunos casos se transforman en metabolitos activos, por ejemplo la teofilina se convierte en cafeína.

La tasa de fármaco removido se denomina aclaramiento (41). El aclaramiento plasmático (Cl) es el volumen de plasma del cual un fármaco es completamente eliminado por unidad de tiempo. El Cl de un determinado órgano depende del flujo sanguíneo y de la tasa de extracción en dicho órgano ($E = \frac{\text{concentración arterial} - \text{concentración venosa}}{\text{concentración arterial}}$), lo cual dependerá además del flujo, de la cantidad del fármaco que circula libre y de la captación, biotransformación y excreción celular.

Hay fármacos (ácido acetil salicílico, isoproterenol, lidocaina, propanolol) que son metabolizados en una gran proporción cuando pasan por el hígado (> 80 %), y se clasifican como limitados por el flujo. Hay otros en los que el aclaramiento hepático es bajo (< 20 %) y se clasifican como de capacidad limitada y que pueden ser sensibles a su capacidad de unión a proteínas (clindamicina) (42), o insensibles (cloramfenicol).

a) **Captación de los fármacos:** El primer paso en la metabolización es la captación por la célula que lo biotransforma. La ligandina o proteína Y, es una proteína básica que se

une a la bilirrubina y aniones orgánicos como algunos fármacos (43), y esta presente en el hepatocito y en células del intestino delgado, túbulo renal proximal ... (44). La concentración de la ligandina es baja en el feto y RN, pero se aproxima a los valores adultos a los 5-10 días de vida postnatal (43), siendo esto lo que probablemente explique que el aclaramiento hepático en los neonatos este limitado en este periodo inicial.

b) **Biotransformación.** En el hepatocito la biotransformación afecta principalmente a dos procesos enzimáticos; la fase I o no sintética, incluye las reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis e hidroxilación para introducir o revelar un grupo funcional dentro del sustrato que servirá para la reacción de fase II o sintética que la conjuga con agentes endógenos como acetato, glicina, glutatión, glucorónido o sulfato, para incrementar la polaridad de los productos intermedios metabólicos y así estimula su excreción renal.

La mayoría de los enzimas que metabolizan los fármacos están localizados en el retículo endoplásmico liso de las células. La ontogenia de los enzimas difiere entre las especies animales, especialmente para los de las vías de oxidación y glucoronconjugación (45), lo que dificulta el extrapolar los datos de experimentación animal.

Varias de las enzimas de las fases I y II, que son cuantitativamente importantes para el metabolismo de los fármacos en los seres humanos, se expresan de manera polimórfica y, por consiguiente están sometidas a enorme variación de su actividad durante el desarrollo, lo que influye en evaluación de la farmacoterapia (46).

Los citocromos P-450 hepáticos son los responsables de la mayoría de las reacciones de la fase I catalizadas en el hígado humano y representan una superfamilia de proteínas que contienen hem y catalizan el metabolismo de muchas de las sustancias endógenas lipófilas (esteroides, vitaminas liposolubles, ácidos grasos, prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos) y compuestos exógenos. En el hombre se han descrito hasta la fecha 32 genes y se han dividido funcionalmente en dos clases: 1) Enzimas esteroidógenas (glándulas suprarrenales, gónadas, placenta) y 2) Citocromos que intervienen en el metabolismo de los fármacos, plaguicidas y contaminantes del ambiente (46). Los citocromos P450 que han sido identificados como importantes para el metabolismo de los fármacos pertenecen a las familias génicas CYP1, CYP2 y CYP3. Su actividad esta disminuida en el feto en un 30-50 % respecto a su actividad en el adulto (47), produciéndose una rápida maduración postnatal del sistema monooxigenasa del citocromo P-450 (48), lo que afecta a la tasa de eliminación de fenitoína, fenobarbital..., de forma que la vida media del fenobarbital es mayor de 200 horas entre los 0-5 días de vida, de 100 horas entre los 5-15 días de vida y de 50 horas a partir del mes (11).

Las reacciones de conjugación de la fase II, sintetizan compuestos más solubles en agua, al combinarlos con una molécula endógena que facilite su excreción. Glicina, acetato, glutatión, sulfato y glucorónido son las moléculas endógenas que se unen a los fármacos, y estos deben poseer grupos funcionales específicos para ello (carboxilo, hidroxilo, amino o sulfidrilo), o adquirirlos en la fase I. La vía mas frecuentemente utilizada es la de la glucoronconjugación, y al nacer esta limitada su capacidad durante los primeros días de vida, pero ello se compensa con un mejor desarrollo de la vía de la sulfatación. El fenobarbital puede inducir la maduración de la vía de la

glucoronoconjugación. La conjugación con glicina madura antes en el hígado fetal, y ciertas reacciones de metilación que no son clínicamente significativas en adultos, parecen ser funcionales en el feto y RN, lo que permite la metilación de la teofilina a cafeína a las 12-20 semanas de edad gestacional (EG) (11).

c) **Eliminación de los fármacos.** La eliminación se expresa como la vida media de un fármaco ($t_{1/2}$), lo que describe el tiempo que se requiere para que la mitad de su concentración en sangre desaparezca ($t_{1/2} = 0.693 \text{ Vd/ Cl}$) (48), siendo un parámetro útil para planificar la dosificación de los fármacos.

Excreción renal.

La mayoría de los fármacos y/o sus metabolitos son excretados del organismo por los riñones. La excreción renal depende de la filtración glomerular, la reabsorción tubular y la secreción tubular (49).

La cantidad de un fármaco que es filtrado depende del flujo plasmático renal y del grado de unión a las proteínas.

El **flujo sanguíneo renal** se incrementa con la edad como consecuencia del aumento del gasto cardíaco y de la reducción de las resistencias vasculares periféricas (50). El riñón de un neonato recibe el 5-6 % del gasto cardíaco, mientras que el del adulto un 15-25 %. El flujo plasmático renal promedia los 12 ml/min. al nacer en comparación con los 140 ml/min. en los adultos.

El **índice de filtración glomerular** está directamente relacionado con la edad gestacional, por debajo de las 34 semanas de EG. Al nacer es de 2-4 ml/min en los RNT (51,52), incrementándose a 8-20 ml/min en los 2-3 primeros días de vida postnatal, mientras que en los prematuros de < 34 sem. de EG se eleva de 1 ml/min al nacer a 2-3 ml/min (52). El incremento posterior está relacionado con la edad postconceptual y no con la postnatal. Se alcanzan los valores del adulto a los 2.5-5 meses de edad. Se ha observado una disminución del $t_{1/2}$ para la gentamicina en los RNs menores de 7 días, prolongándose en los menores de 34 sem. de EG.

Usando la capacidad máxima de transporte tubular para el para-aminohipurato (T_{mPAH}) como indicador de la función tubular, la **secreción tubular** se duplica durante la primera semana de vida y se multiplica por 10 durante el primer año, lo que se atribuye a la existencia de un imbalance glomerulotubular que se refleja por diferencias funcionales en la capacidad de transporte (secreción) de las células del túbulo proximal (50).

Estudios de farmacocinética con ampicilina, ticarcilina, penicilina G y metilcilina, que utilizan la vía del PAH para ser activamente secretados, muestran que tienen un $t_{1/2}$ que varía inversamente con la edad gestacional. La furosemida es otro fármaco que es secretado por la vía del PAH en los túbulos proximales, teniendo prolongado su $t_{1/2}$ en los RNs, en comparación con el adulto. En los RNs pretérmino el $t_{1/2}$ es de 19.9 horas y en los término de 7.7 horas, mientras que en el adulto era de 30 minutos (53).

Bibliografía

1. Silverman WA, Anderson DH, Blanc WA, et al]: A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. *Pediatrics* 1956; 18:614-624
2. Sutherland JM: Fatal cardiovascular collapse of infants receiving large amounts of chloramphenicol. *Am J Dis Child* 1959; 97:761-767.
3. Lenz W: A study of the German outbreak of phocomelia. *Lancet* 1962; 2:1332.
4. Taussig H: A study of the German outbreak of phocomelia. *JAMA* 1962; 198:1106-1114.
5. Marx CM, Pope JF, Blumer JL: Developmental toxicology, in Haddad LM, Winchester JF (eds): *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1990, pp 388-435.
6. Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH: Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 508-513.
7. Committee on Infectious Diseases y Committee on Fetus and Newborn: Pautas revisadas para la prevención de la infección por estreptococo del grupo B de comienzo precoz. *Pediatrics (ed esp)* 1997; 43: 209-217.
8. Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Muñoz H, Tolosa JE, Rojas I: Premature labor and intra-amniotic infection. *Clin Perinatol* 1995; 22: 281-342.
9. Rosemberg AA, Galan HL: Farmacoterapia fetal. *Clin Ped N Amer (ed esp)* 1997; 1: 123-146.
10. Bailey B, Ito S: Amamantamiento y consumo de fármacos por parte de la madre. *Clin Ped N Amer (ed esp)* 1997; 1: 47-62.
- 11.- Blumer JL, Reed MD. Principles of neonatal pharmacology. In Yaffe SJ, Aranda JV (eds). *Pediatric Pharmacology*. Philadelphia .WB Saunders Company; 1992, pp 164-177
12. Heubi JE, Babistreri WF, Suchy FJ: Bile salt metabolism in the first year of life. *J Lab Clin Med* 1982; 100: 127-136.
13. Cavell B: Gastric emptying in infants fed human milk or infant formula. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70:639-641.
14. Radde IC: Mechanisms of drug absorption and their development, in MacLeod SM, Radde IC (eds): *Textbook of Pediatric Clinical Pharmacology*. Littleton, Mass, PSG Publishing Company, 1985, pp 17-43
15. Tyrala EE, Hillman LS, Hillman RE, Dodson WE: Clinical pharmacology of kerochlorophene in newborn infants. *J Pediatr* 1977; 91:481-486.
16. Feinblatt BI, Aceto T, Beckhorn G, Bruck E: Percutaneous absorption of hydrocortisone in children. *Am J Dis Child* 1966; 112: 218-224.
17. Fisch RO, Berglund EB, Bridge AG, et al: Methemoglobinemia in a hospital nursery. *JAMA* 1963; 185:760-763.
18. Nachman RL, Esterly NB: Increased skin permeability in preterm infants. *J Pediatr* 1980; 96:99-103.
19. Jacobson S, Koren G. Drug administration in the newborn infant. In Yaffe SJ, Aranda JV (eds). *Pediatric Pharmacology*. Philadelphia .WB Saunders Company; 1992, pp 178-182.
20. Levy M, Koren G: Vancomycin-induced red man syndrome. *Pediatrics* 1990; 86:572-580.
21. Roberts RJ: Intravenous administration of medication in pediatric patients: Problems and solutions. *Pediatr Clin North Am* 1981; 28:23-34,.
22. Gould T, Roberts RJ: Therapeutic problems arising from the use of the intravenous route for drug administration. *J Pediatr* 95: 1979465-471.
23. Hancock BG, Black CD: Effect of a polyethylene-lined administration set on the availability of diazepam injection. *Am J Hosp Pharm* 1985; 42:335-339.
24. Giacoia GP Intravenous drug administration to low birth weight infants. *Clin Pediatr* 1987; 26: 25-29.
25. Wagman GH, Bailey JV, Weinstein MJ: Binding of aminoglycoside antibiotics to filtration materials. *Antimicrob Agents Chemother* 1975; 7:316-319.
26. Glass M, Giacoia GP: Intravenous drug therapy in premature infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1987; 16:310-318.
27. Berman WJ, Whitman V, Marks KH: Inadvertent overadministration of digoxin to low birth weight infants. *J Pediatr* 1978; 92:1024-1025.
28. Gershanik J, Boecler B, Ensley H, et al]: The gasping syndrome and benzyl alcohol poisoning. *N Engl J Med* 1982; 307:1384-1388.
29. Committee on Drugs. AAP: "Inactive" ingredients in pharmaceutical products. *Pediatrics* 1985; 76:635-643.
30. Glasgow AM, Boeck RL, Miller MK, et al: Hyperosmolality in small infants due to propylene glycol. *Pediatrics* 1983; 72:353-355.

31. MacDonald MG, Getson PR, Glasgow AM, et al: Propyleneglycol: Increased incidence of seizures in low birth weight infants. *Pediatrics* 1987; 79:622-625.
32. Sedman AB, Klein GL, Merritt RJ, et al: Evidence of aluminum loading in infants receiving intravenous therapy. *N Engl J Med* 1985; 312:1337-1343,
33. Ennever JF, Carr HS, Speck WT: Potential for genetic damage from multivitamin solutions exposed to phototherapy illumination. *Pediatr Res* 1983; 17:192-194.
34. Windorfer A Jr, Keunzer W, Urbanek R: The influences of age on the activity of acetylsalicylic acid esterase and protein salicylate binding. *Eur J Clin Pharmacol* 1974; 7:227-231.
35. Hyvarinen.M, Zeltzer P, Oh W, Stiehm ER: Influence of gestational age on serum levels of alpha- 1-fetoprotein, IgG globulin, and albumin in newborn infants. *J Pediatr* 1973; 82:430-437,
36. Ebbesen F, Nyboe J: Postnatal changes in the ability of plasma albumin to bind bilirubin. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72:665-670.
37. Kapitulnik J, Horner-Mboshan R, Blondheim SH, Kauffman NA, Russell A: Increase in bilirubin binding affinity of serum with age of infant. *J Pediatr* 1975; 86:442-445.
38. Brodersen R: Bilirubin transport in the newborn infant reviewed with relation to kernicterus. *J Pediatr* 1980; 96:349-356.
39. Thiessen H, Jacobsen J, Brodersen R: Displacement of albumin. bound bilirubin by fatty acids. *Acta Paediatr Scand* 1972; 61:285-28.
40. Litterst CL, Minnaugh EG, Reagan RL, et al: Comparison of in vitro drug metabolism by lung, liver, and kidney of several common laboratory species. *Drug Metab Disp* 1975; 3:259-265.
41. Radde IC, McKercher HG: Transport through membranes and development of membrane transport, in MacLeod SM, Radde IC (eds): *Textbook of Pediatric Clinical Pharmacology*. Littleton, Mass, PSG Publishing Company, 1985, pp 1- 16
42. Lesar TS, Zaske DE: Antibiotics and hepatic disease. *Med Clin North Am* 1982; 66:257-266.
43. Levi AJ, Gatmaiton Z, Arias IM: Two hepatic cytoplasmic Protein fractions, y and z, and their possible role in the hepatic uptake of bilirubin, sulfobromophthalein and other anions. *J Clin Invest* 1969; 48:2156-2167
44. Fleischner GM, Arias IM: Structure and function of ligandin (Y protein, GSH transferase B) and Z protein in the liver: A progress report, in Popper H, Schaffiner F (eds): *Progress in Liver Disease*, vol 5. New York, Grune & Stratton, 1976, pp 172-182
45. Rane A, Tomson G: Prenatal and neonatal drug metabolism in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 18:9-15.
46. Leeder JS, Kearns GL: *Farmacogenética en pediatría: consecuencias en la práctica*. Clin Ped N Amer (ed esp) 1997; 1: 63-86.
47. Yaffe SJ, Rane A, Sjoqvist F, Boreus LO, Ouenius S: The presence of a mono-oxygenase system in human fetal liver microsomes. *Life Sci* 1970; 9:1189-1200.
48. Leff RD, Fischer U, Roberts RJ: Phenytoin metabolism in infants following intravenous and oral administration. *Dev Pharmacol Ther* 1986; 9:217-223.
49. Brater DC: Pharmacokinetics, in Chernow BC, Lake CR (eds): *The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1983, pp 1-21
50. Hook JB, Baihe MD: Prenatal renal pharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1979; 19:491-509.
51. Arant BS Jr: Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. *J Pediatr* 1978; 92:705-712.
52. Leake RD, Trygstad CW: Glomerular filtration rate during the period of adaptation to extrauterine life. *Pediatr Res* 1977; 11:959-962.
53. Peterson RG, Simmons MA, Rumack BH, Levine RL, Brooks JG: Pharmacology of furosemide in the premature newborn infant. *J Pediatr* 1980 ; 97:139-143.

Tabla I Errores posibles en las técnicas de administración de los fármacos

Factores que afectan a la preparación (dosis):

Diluciones inapropiadas

Similitud en la apariencia de unidades de dosis

Pérdidas potenciales de grandes cantidades de fármacos en espacios muertos Inapropiada formulación del fármaco para la vía de administración

Inadecuado etiquetado de las dosis de los ingredientes

Inadecuada concentración del fármaco y/o osmolaridad

Errores en la interpretación de las ordenes de tratamiento

Factores que influyen la administración i.v.

Pérdidas de fármacos con los cambios de las líneas de infusión

Retraso en la administración de la dosis total cuando la línea está obstruida

Incremento de la concentración plasmática tras una rápida infusión en pacientes con pequeños volúmenes en los compartimentos de distribución

Uso de grandes diámetros en los tubos de infusión para pacientes pequeños

Técnica de administración retrógrada

Obstrucción de filtros con soluciones de glucosa ácidas

Utilización de filtros inadecuados (gentamicina, cloxacilina, dogoxina, anfotericina, insulina)

Grandes distancias entre el sitio de infusión del fármaco y la inserción de la línea al paciente

Posibles pérdidas de fármacos por adherirse a los tubos de infusión (polivinil cloruro-PVC-)

Infusión de múltiples medicaciones a diferentes velocidades a través de una vía común.