

Diferencias farmacológicas del niño

Dr. Miguel Angel Paladino

Buenos Aires, Argentina

Medico principal del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan

paladinomiguel@yahoo.com.ar

Resumen

Los recién nacidos en general son más susceptibles de sufrir algún tipo de accidente con los diferentes medicamentos usados en anestesia. El contenido de agua corporal total disminuye con la edad, mientras que la grasa y el contenido de los músculos aumenta, por lo que las drogas que son solubles en agua tienen un mayor volumen de distribución, y usualmente requieren dosis iniciales mayores para mantener concentraciones efectivas en sangre. El mayor volumen de distribución y la inmadurez hepática y renal retardan el metabolismo y la eliminación renal de los anestésicos. El flujo sanguíneo hepático es reducido en el neonato. El desarrollo del receptor cambia con la edad y el pH en sangre también cambia con la farmacocinética. Los factores que resultan de una llegada más rápida de agentes inhalados en el neonato, resultan de una ventilación alveolar y de un gasto cardíaco mayor en los órganos ricamente vascularizados. La baja solubilidad del sevoflurano resulta de una llegada más rápida de este agente y en una eliminación también más rápida, con una depresión miocárdica menor que el halotano. La inmadurez del miocardio neonatal resulta en una reducida compliance y distensibilidad menor del miocardio, lo cual reduce la respuesta a la mayoría de los agentes estimulantes farmacológicos. Los pulmones son menos complacientes y menos elásticos a la recuperación, por lo que la pared del tórax es cartilaginosa sus músculos son más susceptibles a la fatiga respiratoria. La presencia de un tubo nasogástrico incrementa la resistencia del flujo de oxígeno y gases, especialmente si es colocado a través de la nariz.

Palabras clave: Farmacología, niños, desarrollo, receptores, anatomía, fisiología

Abstract

In general the newborns are more exposed to suffer adverse effects with the different drugs used in the anesthesia period. Total body water content decreases with age, whereas fat and muscle content increase, thus a drug that is water soluble has a larger volume of distribution in the neonate, and usually requires a larger initial dose to achieve the desired blood level. The larger volume of distribution and immature hepatic and renal function of the neonate delays metabolism and excretion of drugs. Hepatic blood flow as a proportion of cardiac output is reduced in the neonate. The receptor development changes in relation with the age, the blood pH also changes the pharmacokinetics in those patients, admitting more non-ionized free drugs. Protein binding is both quantitatively and qualitatively decreased. Factors that result in more rapid uptake of inhalation agents by the neonates are greater alveolar ventilation, greater cardiac output to the vessel rich group and lower tissue and blood solubility. Sevoflurane may offer an advantage because its reduced solubility results in more rapid elimination, and also appears to produce less cardiovascular depression than halothane. Immaturity of neonatal myocardium results in reduced compliance and contractility, reduced responsiveness to most pharmacological and physiologic stimuli, and increased susceptibility to both the Ca channel blocking properties of inhalational anesthetic and the bradycardic effects of opioids. The lungs are less compliant and have less elastic recoil than adult lungs. The chest wall is soft and does not provide a rigid cage either to oppose the actions of the diaphragm or to maintain the functional residual capacity. The presence of a nasogastric tube increases upper airway resistance, especially if it is inserted through the nostril.

Key words: Pharmacology, pediatrics, development, receptors, anatomy.

Introducción

Las acciones importantes de los seres humanos generalmente son el fruto de una planificación cuidadosa. Antes de tomar una determinación evaluamos y consideramos los riesgos y beneficios que nos deparará la misma. El crear una estrategia adecuada ante cada individuo que debemos anestesiar debe ser un acto cotidiano. El delinear una estrategia debe ir acompañado por una táctica razonada. La clínica anestesiológica comprende dos grandes capítulos que son: a) El conocimiento de las drogas y b) El conocimiento del paciente.

Para minimizar los riesgos de la aparición de efectos adversos a los fármacos es necesario conocer de los mismos, fundamentalmente su farmacocinética, farmacodinamia, efectos colaterales y adversos, indicaciones y contraindicaciones. A su vez, del paciente debemos conocer su fisiología normal (geronte, embarazada, recién nacido), su fisiopatología, su enfermedad quirúrgica y la patología agregada.¹

Generalidades

Para lograr la respuesta farmacológica deseada debe alcanzarse una concentración adecuada del fármaco en el lugar de acción y mantenerse mientras dure el tratamiento. La aparición del efecto como consecuencia de la concentración del fármaco en el lugar de acción constituye la fase farmacodinámica del tratamiento, pero antes de alcanzar esta fase, el fármaco debe sufrir los procesos de absorción y distribución; procesos que conjuntamente con el metabolismo y la excreción, van a condicionar la concentración que se alcance en el lugar de acción. Estos procesos constituyen la fase farmacocinética del tratamiento, la cual a través de su repercusión sobre la concentración del fármaco en el lugar de acción, puede llegar a tener una importancia decisiva en el resultado de la magnitud del efecto farmacológico y por lo tanto la eficacia del tratamiento farmacológico.

La administración de la misma dosis de un fármaco a distintos individuos conlleva, con frecuencia, a diferencias

importantes en la respuesta farmacológica. Esta variabilidad interindividual en la respuesta farmacológica se traduce, a nivel práctico, en el hecho de que para obtener una respuesta dada se precisan dosis diferentes en los distintos individuos. La variabilidad interindividual en la respuesta farmacológica puede atribuirse, en principio, a una distinta concentración del fármaco en el lugar de acción (variabilidad farmacocinética) o a diferencias en el efecto producido por una misma concentración, variabilidad farmacodinámica. Si bien ambas causas pueden contribuir a la variabilidad en la respuesta farmacológica, existen evidencias de que, para muchos fármacos, la principal causa de variabilidad interindividual en la respuesta es la distinta concentración del fármaco en el lugar de acción. Admitiendo una relación directa entre la concentración del fármaco en el lugar de acción y la concentración del mismo en la sangre, la variabilidad interindividual en los niveles plasmáticos, séricos o sanguíneos, constituye uno de los principales factores de la variabilidad interindividual en la respuesta. A su vez, la variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas tras la administración de una dosis dada es consecuencia de la variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos, por lo que, en definitiva, cabe atribuir a la variabilidad en los parámetros farmacocinéticos gran parte de la variabilidad en la respuesta farmacológica. Esto básicamente se basa en la fisiología distinta del niño. Para el caso de pacientes pediátricos resulta importante considerar este aspecto dado que a diferencia del adulto, su organismo se encuentra en desarrollo respondiendo de una forma diferente.

La meta deseable es poder tener una magnitud de respuesta farmacológica predecible con un mínimo de efectos adversos. Será necesario conocer estos mecanismos para la elección racional del tipo y dosis de drogas.

Luego de realizada una correcta evaluación preanestésica de nuestro paciente y valorar las modificaciones en su fisiología y fisiopatología se estará en condiciones de escoger las técnicas, drogas y las dosis adecuadas. Para ello no solo se deben tener en cuenta los cambios fisiológicos sino también las variaciones fisiopatológicas ocasionadas por la enfermedad del paciente. La consecuencia de estas condiciones es la necesidad de una cuidadosa titulación de ciertas drogas teniendo en cuenta los múltiples factores que se conjugan para llegar al efecto final.

Fisiología neonatal y variaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas

Desde el nacimiento hasta la muerte el ser humano está en constantes cambios anatómofisiológicos para adaptarse mejor al medio ambiente o por la degeneración que ocasiona el paso del tiempo. Desde el punto de vista anestesiológico nos interesan estos cambios pues ellos nos obligan a modificar en algunos casos técnicas anestésicas, porque producen cambios fisiológicos que aumentan o disminuyen las respuestas a las drogas utilizadas por el anestesiólogo. Básicamente estos cambios alteran dos procesos: el volumen de distribución (VD) y la excreción que indirectamente modifican la vida media plasmática.

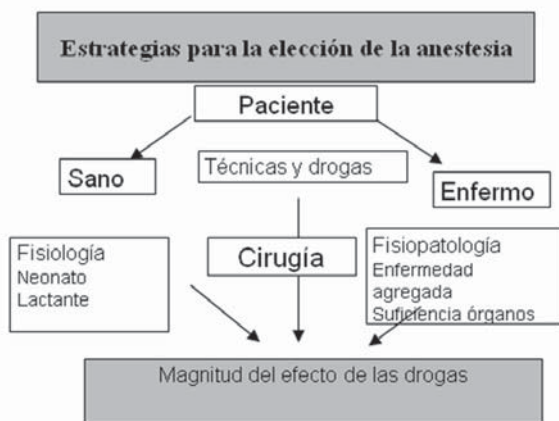


Figura 1. Las estrategias para seleccionar la anestesia deben de considerar el estado físico del paciente, las vías de administración, las drogas usadas y el tipo de cirugía

Para ejercer su efecto las drogas deben llegar al sitio de acción, generalmente un receptor, desde el lugar de administración. Este transporte depende básicamente del gasto cardíaco, de la perfusión de los tejidos y el coeficiente de partición tejido sangre de cada droga. Revisaremos pues que procesos fisiológicos del recién nacido, lactante y niño alteran los pasos precipitados. Los cambios farmacocinéticos pueden producir cambios en magnitudes de efectos distintos, en el comienzo del efecto o de la duración de acción.¹

En general los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos son consecuencia de la maduración de los tejidos. Los principales cambios son.

- Desarrollo de receptores
- Cambios en la composición corporal
- Tamaño y flujo sanguíneo tisular
- Solubilidad en los tejidos
- Unión a proteínas
- Desarrollo y cambios en la capacidad metabólica tisular

Desarrollo de los receptores. Los cambios farmacodinámicos durante el desarrollo son una importante fuente de diferencias, particularmente en el prematuro y el niño a término comparada con el adulto. Las modificaciones pueden ocurrir a distintos niveles. Consideraremos los cambios en el receptor, específicos e inespecíficos y en la respuesta tisular. El desarrollo de los receptores y/o efectores varía en relación con la edad. El receptor nicotínico de la unión neuromuscular en el recién nacido se diferencia con el del adulto anatómicamente y funcionalmente. Se libera menos acetilcolina y la distancia intersináptica es mayor. La respuesta muscular es menor por tener menos fibras musculares. Podríamos decir que la respuesta del niño es miastenoforme.² Estudios en ratas mostraron que los receptores morfínicos mu 2 de baja afinidad son más abundantes en el recién nacido que los mu 1 de alta afinidad, relacionados con la analgesia. Esto explicaría en parte la mayor depresión respiratoria en este grupo etario. Las modificaciones inespecíficas son aquellas que modifican físicamente el ambiente de la célula. Los cambios en la CAM de los halogenados estarían influenciados en parte, por cambios en la formación de la membrana celular, con mayor porcentaje de agua que en el niño mayor.

El desarrollo de otros tipos de receptores como son los histaminérgicos, serotoninérgicos, muscarínicos y dopaminérgicos también están alterados. La marcada bradicardia que presentan los recién nacidos a drogas como la succinilcolina, el remifentanilo y el alfentanilo podrían ser un ejemplo válido.

La alteración de receptores dopaminérgicos a nivel cardíaco en el recién nacido hacen poco previsible la acción de la dopamina exógena en la falla cardíaca. Las dosis correctas serían aquellas que producen el efecto buscado. Al momento del nacimiento los dos ventrículos pesan aproximadamente lo mismo, pero al cabo de 4 semanas y por efecto del aumento de la poscarga y demás exigencias, el ventrículo izquierdo crece y llega a pesar el doble del ventrículo derecho al promediar la primera infancia. Las células contráctiles en el recién nacido corresponden al 30% del total mientras que en el adulto son el 60% y la capacidad del retículo sarcoplásmico para almacenar y utilizar el calcio mejora con la edad y asegura luego una mejor contractilidad. Por contar con una red de Purkinje menos negativa tiene potenciales de acción más breves y una mayor capacidad de respuesta a las altas frecuencias (200 latidos/min.) que en un adulto llevarían al colapso cardiovascular. En ocasiones se puede ver como respuesta a la hipotensión o a la hipovolemia en el recién nacido una bradicardia. Con una frecuencia cardíaca menor de 100 por minuto es muy factible que llegue al paro cardíaco. Ello es consecuencia posiblemente de la inmadurez del sistema nervioso simpático y al predominio del parasimpático o de la falta de respuesta tisular.

La respuesta tisular también modifica la magnitud final del efecto de las drogas. Se cree que si bien los receptores existen, faltarían algunos de los componentes proteicos del complejo receptor efector. Además algunos tejidos como el miocardio del recién nacido son incapaces para una respuesta similar a la del niño mayor. El escaso desarrollo de los quimio y barorreceptores influye para que las respuestas reflejas a la acción vasodilatadora y depresora de las drogas sean a veces insuficientes o nulas. Así mismo la inmadurez del tejido nervioso permitiría magnitudes de efecto distintas a las del adulto.²

El pH sanguíneo también alteraría la farmacocinética en estos pacientes, permitiendo más droga libre no ionizada. La mayor cantidad de algunas sustancias maternas como

Tabla 1. Receptores adrenérgicos beta y eventos posreceptor

- | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Los niños que se encuentran en falla de cardíaca tienen una densidad reducida de receptores beta comparado con otro grupo control. • La mayor parte de la reducción en la densidad de los receptores beta es debido a la reducción de los beta1, pero puede ocurrir un significativo descenso en la densidad de los beta2 • El descenso de la densidad de los receptores beta en la falla ventricular humana es acompañada por una reducción similar en niveles de ARNm. • La down regulation de receptores beta 1 en la falla cardíaca es quizás expresada por la disminución del inotropismo y la respuesta del AMPc al agonista B1- adrenoceptor | <ul style="list-style-type: none"> • Esto posiblemente explique la relativa abundancia de beta-3 en la falla cardíaca, y con ello el posible papel en la fisiopatología de descenso de la contractilidad • Neonatos y lactantes con severa falla cardíaca muestran evidencias de desacople del receptor a nivel de la adenilciclasa y alteraciones en los eventos posteriores a la unión de la droga con el receptor • Los 3 receptores beta-adrenérgicos (beta-1, beta-2 y beta-3) se unen con proteínas G. • Los receptores beta-1 y beta-2 se unen con proteínas G estimuladoras de la adenilciclasa, con incremento intracelular de adenosina 3,5 monofosfato cíclico (AMPc) mientras que los beta-3 se unirían a una proteína G inhibidora alfa-1. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

la progesterona, potenciaría la acción de las endorfinas endógenas aumentando ambas durante los primeros 10 días de vida.¹

Vías de administración

La cantidad de droga que se absorbe es directamente proporcional con la que llega a la biofase o sea a su sitio de acción. La absorción depende de la vía de administración. La vía endovenosa obvia las variaciones pues no necesita de la absorción.^{1,2,3}

Vía intravenosa. La existencia de sistemas para la infusión controlada es necesaria ya sea para la administración de fluidos en pacientes pequeños como para la administración de drogas vasoactivas en cualquier período de la vida.

Los conectores, llaves de tres pasos, equipos de perfusión y sangre deben tener un sistema de adaptación universal, tipo *luer lock* para evitar las desconexiones accidentales que podrían pasar inadvertidas en el intraoperatorio. Los sistemas para administración rápida de fluidos son útiles. En los pacientes pequeños estos pueden ser reemplazados por la infusión rápida de volumen con jeringa. En el niño pequeño existe otro cuidado importante, es el relacionado con la dilución de las drogas, la cual debe estar debidamente estandarizada en cada servicio, para evitar errores en la administración. Las jeringas conteniendo las drogas a utilizar deben tener claramente visible tanto el nombre de la droga como la dilución de las mismas y la cantidad de droga por mL de ser posible.

Vía inhalatoria. Los agentes inhalatorios llegan al equilibrio más rápidamente por la alta concentración tisular comparada con el adulto. Este rápido equilibrio se consigue por la combinación de un incremento de la ventilación alveolar en relación con la capacidad residual funcional y un aumento del gasto cardiaco. Los agentes inhalatorios se desplazan por diferencias de presión parcial, lo cual les posibilita pasar del pulmón a la sangre y desde allí distribuirse hacia los distintos órganos del cuerpo. Este desplazamiento está determinado por el coeficiente de solubilidad o de partición para cada líquido y tejido corporal, lo que a su vez depende del contenido proporcional de agua, lípidos y proteínas.⁴

Vía oral. La vía oral es la ruta más fácil y frecuente para administrar medicamentos. La absorción ocurre por difusión pasiva, a través de un gradiente de concentración. Hay dos factores principales, la difusión dependiente del pH, y el tiempo de vaciamiento gástrico, que regulan la absorción gastrointestinal de los medicamentos. Al nacer, el pH gástrico suele fluctuar entre 6 y 8, pero disminuye con rapidez al cabo de 24 horas a un valor entre 1 y 3. Hacia los tres meses de edad, el pH gástrico y el volumen corregido de acuerdo con la edad, se aproximan al límite de los valores del adulto, alcanzándose los niveles definitivos a partir de los tres años de edad.

El tiempo de vaciamiento gástrico puede estar prolongado en los recién nacidos y en los prematuros, y alcanza los niveles del adulto hacia los seis meses. Estos factores afectan al tiempo que tarda en alcanzarse la concentración máxima del fármaco, pero no necesariamente al grado de absorción. Otros factores que influyen en la absorción intestinal de

fármacos son la maduración gradual de la función biliar, la colonización variable del intestino por flora bacteriana, y el alto grado de actividad de la enzima glucuronidasa del intestino de un recién nacido. Esta última enzima puede degradar compuestos glucuronizados con el consiguiente aumento de la droga no conjugada. Durante los días que siguen al nacimiento, la actividad de la enzima es unas siete veces mayor que en el adulto.¹⁴

Vía endotraqueal. La vía endotraqueal o intratubo tiene un importante lugar en los niños, pues permite una rápida y segura absorción de drogas como la atropina y la adrenalina.

Vía intramuscular. La inyección intramuscular es dolorosa. Esta sujeta a las variaciones en la irrigación tisular. En el neonato la masa muscular es aproximadamente el 20% de la masa corporal (50% en el adulto) recibe el 10% del relativo alto gasto cardiaco. Es decir que el músculo del neonato recibe cuatro veces más flujo sanguíneo por gramo de tejido que el adulto. Esto explica el rápido comienzo de acción de la succinilcolina y la ketamina. La aplicación de drogas intramuscular en la lengua es una alternativa extremadamente útil para administrar drogas cuando no se dispone de vía venosa. Se pueden administrar drogas hasta un volumen de dos mL. Se pueden administrar glucocorticoides, atropina, relajantes, fentanilo, midazolam, etc.

Vía subcutánea. La vía subcutánea es más lenta que la anterior ya que la irrigación es menor. Es una adecuada vía para drogas de acción lenta como la dosis de naloxona de mantenimiento o la insulina.

Vías intranasal y sublingual. La vía intranasal y la sublingual son erráticas y poco recomendables. Las drogas deben ser liposolubles, se absorben algo más rápido que por vía oral. Al igual que la administración por la mucosa oral, la vía intranasal provee el beneficio de la rápida instalación del efecto (latencia rápida), es una técnica no invasiva y evita el metabolismo hepático de primer paso. Los fármacos pueden administrarse con spray nasal, gotas nasales, hisopos saturados con el fármaco o con nebulizador. El objetivo es depositar la droga en la mucosa para que alcance las venas capilares submucosas e ingresen a la circulación sistémica. Algunas fracciones del fármaco aplicado por esta vía pasarán al tracto respiratorio superior y pulmones, otra podrá depositarse en la capa de moco y otra podrá ser deglutida. El epitelio no olfatorio está altamente vascularizado y cubierto por un epitelio pseudoestratificado y columnar. La absorción puede estar afectada por la variabilidad de la vasculatura de la mucosa nasal, su perfusión sanguínea y condiciones patológicas intranasales existentes (pólipos, rinitis, etc.). La superficie de absorción es de 1 cm² aproximadamente. El moco que cubre el epitelio nasal presenta una doble capa y consiste en 95% agua, 1%-2% sal, y 2%-3% mucina. La capa hídrica contacta la superficie mucosa y la capa de moco es superficial. El fármaco debe ser, tanto hidrosoluble como liposoluble para pasar a través del moco y alcanzar la mucosa nasal. Esto hace que la absorción de drogas administradas por vía nasal sea compleja. La química del fármaco (adición de surfactantes, pH) puede tener gran significancia en la absorción y el efecto de la droga.⁵

Vía intrósea. Las zonas anatómicas más adecuadas son: tibia proximal, (para niños menores de 6 años es la más útil), tibia distal, fémur distal y trocánter mayor. Pueden administrarse

coloides, cristaloides y drogas como catecolaminas, calcio, digital, heparina, lidocaína, atropina, bicarbonato de sodio y antibióticos.

Dosificación en pediatría. Nociones generales

El agua corporal total (ACT) al nacer es aproximadamente el 85% en el prematuro, 78% en el recién nacido a término. Decece al año de vida al 60%. Durante ese tiempo el agua extracelular (AEC) disminuye desde el 55% en el prematuro y 45% en recién nacido a término a 25% a los 12 meses. El agua intracelular (AIC) tiende a incrementarse desde el 30% en el primer mes de vida, para llegar al 45% a los 3 meses. Entre los 1 y 3 años hay un pobre incremento, para disminuir a partir de los 3 o 4 años.

Debido al mayor contenido acuoso total y extracelular del recién nacido en relación al adulto, cabe esperar que el volumen de distribución de los fármacos hidrófilos sea, en L/Kg, mayor en el recién nacido que en el adulto. Así, para un fármaco con distribución a toda el agua corporal, que no se una en proporción importante a proteínas y otros componentes no acuosos, el volumen de distribución en el recién nacido sería un 30% superior (en L/Kg.), y por tanto, la dosis de carga (en mg/Kg.) debería ser también un 30% superior. En el caso de un fármaco que se distribuya sólo en el agua extracelular, el volumen de distribución en el recién nacido sería 2.25 veces superior al del adulto, y en la misma proporción debería ser superior la dosis de carga. La proporción de agua extracelular (volumen de agua/peso corporal) disminuye con la edad de modo paralelo a la disminución de la relación superficie corporal/peso corporal, por lo que la dosis de carga en pediatría para fármacos hidrófilos podría estimarse a partir de la dosis en adultos teniendo en cuenta las diferencias de superficie corporal (que reflejan diferencias en agua extracelular) en lugar de las diferencias en peso.^{2,3}

Si decimos que el recién nacido necesita 2 mg/Kg de succinilcolina es evidente que necesita el doble del adulto, pero si expresamos la dosis en 40 mg por metro cuadrado de superficie corporal, la dosis es similar a cualquier edad de la vida, ¿Por qué?, porque la dosis por metro cuadrado relaciona en forma constante el agua intracelular y el agua extracelular. Una fórmula sencilla para determinar la misma es la siguiente.

$$\text{Superficie corporal} = \frac{\text{peso} + 7}{\text{peso} + 90}$$

El cálculo de la dosis de carga en niños a partir de la dosis en adultos lleva a dosis mayores cuando el cálculo se efectúa en

función de la superficie corporal que cuando se efectúa en función del peso.

Puesto que la proporción de tejido adiposo es inferior en el recién nacido que en el adulto, cabe esperar que el volumen de distribución de los fármacos lipofílicos sea inferior en el recién nacido que en el adulto. Sin embargo, los fármacos lipofílicos suelen unirse a las proteínas plasmáticas, que están disminuidas en el recién nacido en relación al adulto, lo que daría lugar a un mayor volumen de distribución aparente en el recién nacido. Estos efectos contrapuestos sobre el volumen de distribución de los fármacos lipofílicos dificultan la obtención de indicaciones generales en relación a la dosis de carga.¹ La tabla 2 muestra algunas drogas de uso frecuente de acuerdo a su solubilidad.

Tabla 2. Fármacos hidrosolubles y liposolubles más frecuentes

Fármacos hidrosolubles predominantes	Fármacos liposolubles predominantes
<i>Atropina</i>	<i>Inductores endovenosos</i>
<i>Relajantes musculares</i>	<i>Líquidos volátiles</i>
<i>Neostigmina</i>	<i>Benzodiazepinas</i>
	<i>Opioides</i>

La corrección de la dosis de mantenimiento debe efectuarse según las diferencias en el aclaramiento. Si se desconocen los valores del aclaramiento del fármaco en ambos grupos puede aventurarse una corrección de la dosis de mantenimiento en función de la superficie corporal en los niños mayores de 1 año, ya que la actividad metabólica, el gasto cardíaco, los flujos sanguíneos renal y hepático, y la velocidad de filtración glomerular en niños y adultos se correlacionan mejor con la superficie corporal que con el peso. En el caso de los recién nacidos, y sobre todo en el de los prematuros, no pueden darse reglas de dosificación a partir de la dosis en adultos debido a la inmadurez de su metabolismo y mecanismos de excreción. No obstante, puede aventurarse que la dosis adecuada en estos grupos es, en general, inferior a la obtenida en función del peso corporal. Entre el primer mes de vida y el año de edad, la corrección de la dosis de mantenimiento podría aproximarse en función del peso corporal.

Solubilidad en los tejidos. Una vez absorbida la droga, se distribuye de acuerdo a la solubilidad en los tejidos y el flujo sanguíneo. La solubilidad de las drogas en los distintos tejidos varía con la composición de los mismos, fundamentalmente con la relación entre agua, lípidos y proteínas. Las drogas muy ionizadas, como los relajantes musculares tienden a distribuirse por el espacio extracelular.

Tabla 3. Relaciones corporales a través de los años

Edad	kilos	SC	C-SC %	Tronco %	MS %	MI %	SC/Peso
RN	1 a 3	0.2	21	30	19	28	0.066
Lactante	3-15	0.45	19	32	19	30	0.045
2 a 10 años	15 a 30	1.05	15	32	19	34	0.036
10 a 14 años	30 a 50	1.25	13	32	19	36	0.025
Mayor 17 años	>50	> 1.75	10	32	19	37	0.025

SC= Superficie corporal m2. C-SC% = Cabeza-superficie corporal %. MS%= Miembro superior %. MI% = Miembro inferior %. SC/Peso = Relación superficie corporal/peso

Factores que modifican el pasaje a los tejidos

Podemos definir la solubilidad de un anestésico a partir de la proporción de sus concentraciones entre dos fases, por ejemplo: sangre/gas, sangre/cerebro, cuando las presiones parciales están en equilibrio. Es decir, que al disminuir la solubilidad del anestésico en determinado tejido, disminuye también el tiempo para llenar ese órgano.

La solubilidad de las drogas sangre-tejido, el tamaño y flujo sanguíneo relativo de los mismos, junto con las dosis administradas cuando se administran por vía intravenosa, son las mayores determinantes de la magnitud y duración de la acción de las drogas. En los RN el grupo de tejidos muy irrigados como el corazón o cerebro, existe una solubilidad 50% menor en el lactante que en el adulto, dada la mayor cantidad de agua en relación con los lípidos y proteínas. Así, el equilibrio entre la sangre y estos tejidos se alcanzará más rápido, y de esta forma en pacientes recién nacidos, el cerebro y el corazón se llenarán más rápido. Ahora bien, del mismo modo que el agente inhalatorio llega con mayor velocidad al cerebro y consigue allí el efecto deseado, también lo hará sobre el corazón, produciendo depresión miocárdica.^{2,3} Muchos estudios demuestran que las drogas que ingresan en el SNC en el RN tienen mayor efecto y más prolongado. Esto puede ser atribuido a: 1) Inmadurez cerebral, 2) Rápida llegada al SNC, 3) Menor desarrollo de la barrera hematoencefálica (BHE) y 4) Menor volumen de distribución (VD)

Tamaño de los órganos y flujo sanguíneo

El gasto cardiaco en RN y lactantes es el doble por Kg de peso que en el adulto. En relación directa con el punto anterior, el tamaño absoluto y relativo con los otros órganos determina la proporción del gasto cardiaco que recibe cada tejido. En la tabla 3 se muestra la relación de tamaño de los distintos tejidos entre el recién nacido y el adulto. Si pensamos en las variaciones de solubilidad, tamaño e irrigación que ocurren desde el nacimiento es obvio que alteran la farmacocinética de las drogas

En el RN la relación cerebro-músculo es de 3 a 1, en adultos es de 1 a 30. El cerebro recibe un tercio del gasto cardiaco. Varían fundamentalmente el volumen de distribución ya que facilita la llegada de sangre a determinados órganos aumentando la magnitud de acción en los mismos.

Un ejemplo lo podemos observar con los agentes liposolubles como el tiopental sódico, opioides y anestésicos volátiles. El corazón y el cerebro van a recibir más irrigación permitiendo una llegada más rápida de las drogas. Por un lado la acción sobre el SNC es más precoz, eso es útil, pero también, el corazón se va a deprimir más rápido y la depresión y la vasodilatación van a ser más intensas. En los RN el pasaje al SNC de los narcóticos está facilitado por la falta de desarrollo de la BHE. La entrada de estos, además está facilitada por el coeficiente de solubilidad sangre - cerebro de los fármacos, sensiblemente menor en RN que en niños y adultos. Esto se debe a la mayor proporción de agua con respecto a los lípidos y proteínas. Si tenemos en cuenta que la fracción acuosa fija

menos la droga, comprobaremos que al ser la droga menos soluble disminuye la cantidad de moléculas necesarias para llenar los receptores tisulares, proceso similar al que se observa con los agentes inhalatorios. La biotransformación es directamente proporcional al flujo hepático. Es importante destacar que todas las patologías que disminuyan el flujo sanguíneo hepático harán prolongar la duración de acción de los fentanilos en uso. Entre estas causas debemos resaltar, todas aquellas que aumenten la presión intra abdominal, las cardiopatías de bajo flujo, hipoxia, hipercapnia, ventilación mecánica, sepsis, hipovolemia, etc. La hipotermia y los extremos de la vida también influyen en el metabolismo prolongando la duración del efecto farmacológico y la recuperación posanestésica. La respuesta refleja de los quimio y barorreceptores al CO₂ es menor en los neonatos y lactantes pequeños, éstas situaciones llevan a que la respuesta pueda estar disminuida, aún en niños mayores, hasta 4 horas, después de administrada la última dosis de fentanilo o sufentanilo.^{1,2} Así mismo la redistribución por el músculo es menos importante, por la menor masa muscular, 20% del peso corporal, del niño pequeño.

En términos generales digamos que la rapidez en el comienzo de acción de los fentanilos tiene relación con la liposolubilidad, el tamaño de la molécula, el grado de ionización y la fracción unida a proteínas. Por lo tanto deberíamos ser muy cuidadosos con el uso de estas drogas en RN y lactantes pequeños, en especial cuando hay patología agregada. Entre los 2 a 3 años este fenómeno se revierte ya que el crecimiento y maduración de los tejidos varía estas relaciones, disminuyendo la factibilidad de la llegada rápida de las drogas al cerebro (mielinización, desarrollo de la barrera hematoencefálica, disminución del flujo sanguíneo, menor tenor de agua, etc.). Concomitantemente hay un aumento de la masa muscular y la grasa que permiten una mayor distribución, en especial de las drogas liposolubles (anestésicos inhalatorios, opioides, inductores, etc.)^{1,2}

Unión a proteínas

La unión de las drogas a las proteínas disminuye la llegada de las mismas a los sitios de acción ya que esa unión impide el pasaje por la membrana celular. Así mismo impide el metabolismo y excreción. Se podría decir que la droga unida actúa como reservorio. La unión a proteínas, fundamentalmente a la albúmina, está regulada entre otros factores, como el pH del medio y el pK de la droga. Cuando el pH tisular varía, se modifica la cantidad de moléculas no ionizadas, es decir aquellas que pueden atravesar las membranas celulares. Estas variaciones pueden influir en la magnitud y duración del efecto final del fármaco. Un claro ejemplo de la importancia de esta modificación se ve en el paciente acidótico que retiene las moléculas de fentanilo en la célula nerviosa, prolongando el despertar y la depresión respiratoria. La unión a proteínas es uno de los determinantes del volumen de distribución. Es afectada por la edad y algunas enfermedades. Las drogas ácidas preferiblemente se unen a la albúmina. Así lo hacen el tiopental sódico y las benzodiazepinas (BDZ). Las drogas básicas, opioides, relajantes musculares, anestésicos locales, se unen preferentemente a la alfa 1 glicoproteína. Esta fracción proteica se encuentra baja desde el nacimiento,

normalizándose a los 6 meses. La morfina pese a ser una droga básica se une a la albúmina. La capacidad de unión proteica disminuye con el nacimiento cualitativamente. Algunas enfermedades agudas y crónicas, inflamaciones, neoplasias, quemados, sépticos, causan cambios en la concentración sanguínea de las proteínas, en general aumentan la alfa 1 glicoproteína y disminuyen la albúmina.

En los quemados aumenta la glicoproteína, aumentando la unión de sustancias como la ketamina, fentanilo y bloqueadores neuromusculares, disminuyendo su volumen de distribución, por lo tanto se restringe la llega a los sitios de acción por lo que aumentan los requerimientos de estas drogas básicas.

En cambio, para sustancias como el tiopental sódico las necesidades disminuyen por haber menos albúmina disponible para su unión, por lo tanto hay más droga libre para llegar al lugar de acción.

La concentración de droga libre es la responsable del efecto de las drogas. Por lo tanto a mayor unión a proteínas, más importantes serán los cambios en sus efectos.¹ En los RN, las tasas de alfa-1- glicoproteínas son más bajas, contribuyendo a aumentar la fracción libre de los anestésicos locales. Como se mencionó antes, esta tasa de alfa-1-glicoproteína alcanza los valores del adulto a partir del sexto mes de vida, y aumenta también cuando existen infecciones de las vías respiratorias. En el lactante la fracción libre de lidocaína (48 %) es el doble que en niños y adultos (26 %). La diferente proporción de agua en los compartimentos orgánicos en las distintas edades, influye de manera importante en la distribución. Las modificaciones más importantes tienen lugar en el período neonatal y lactancia, alcanzando los valores del adulto a los 15 años aproximadamente. La bupivacaína no es aconsejada por los autores franceses para los niños menores de un año. Las razones de ello son el aumento de la droga libre por disminución de las proteínas plasmáticas, particularmente la alfa- glicoproteína ácida, a quien se une la bupivacaína. Por otra parte también existe menor cantidad de tejido adiposo para la fijación de la droga, hay un aumento de la vida media, debido al aumento del volumen de distribución una disminución del clearance hepático por disminución del flujo sanguíneo hasta el tercer mes vida y por disminución del metabolismo, por lo que resulta una mayor toxicidad sistémica de la bupivacaína, tanto cardiovascular como neurológica por las alteraciones mencionadas.⁶

Cambios en la capacidad metabólica y desarrollo

Los riñones del RN representan una fracción del peso corporal total que es el doble que en los adultos. Sin embargo, el riñón del RN es un órgano anatómico y funcionalmente inmaduro, por lo que todos los aspectos relacionados con la excreción renal se hallan disminuidos. Ejemplos de fármacos cuya eliminación se ve afectada por la inmadurez de las funciones renales del RN son los siguientes: aminoglucósidos, indometacina, digoxina, penicilinas, sulfonamidas. Las drogas anestésicas de uso en la actualidad tienen escasa excreción renal.

El hígado es el órgano más importante para el metabolismo de las drogas. La mayor parte de estas reacciones son catalizadas

por enzimas localizadas en los microsomas hepáticos.

Algunos de estos procesos están alterados en el RN y en el lactante. El RN tiene capacidad aceptable para la conjugación con sulfatos y de oxidación con desmetilación, mientras que la conjugación con glucurónido es deficiente aun por varios meses. La significación clínica de esta disminución depende de la existencia de vías metabólicas alternativas. El metabolismo oxidativo es la vía más importante para muchos fármacos. La hidroxilación es pobre. Morfinosímiles y las BDZ tienen en el RN tienen una menor tasa metabólica que justifica la mayor depresión que le produce el pasaje placentario de las drogas administradas a la madre durante el parto. La actividad enzimática plasmática es pobre y se va desarrollando paralelamente con las proteínas plasmáticas. La pseudocolinesterasa no escapa a esta regla.²

Desarrollo del aparato respiratorio y absorción de vapores y gases

La absorción y distribución de los anestésicos inhalatorios es más rápida en los neonatos y lactantes. Los efectos de los anestésicos están regulados por los aparatos respiratorio, cardiovascular y por el sistema nervioso. Estos efectos se relacionan en parte con una mayor frecuencia respiratoria, mayor índice cardiaco, una mayor proporción (18%) del gasto a los tejidos más irrigados. Los factores que modifican la velocidad en la llegada a los órganos son característicos que dependen de la droga, del paciente y del anestesiólogo. La desigualdad entre la ventilación y la perfusión, la obstrucción respiratoria y los cortocircuitos cardiacos, sobretodo los de derecha a izquierda, dan como resultado una absorción más lenta.^{1,7}

La concentración inspirada puede y debe ser regulada por el anestesiólogo. Debemos tener en cuenta que cuanto mayor sea la presión parcial del anestésico inspirado, más rápido será el incremento de la concentración alveolar.

Con referencia al paciente, el niño tiene características fisiológicas, que debemos resaltar. La frecuencia respiratoria, en el RN es aproximadamente el triple que en el adulto. Con valores de entre 30 y 40 respiraciones por minuto que aseguran una ventilación alveolar adecuada con un menor consumo de oxígeno. Por otra parte, la relación entre ventilación alveolar y capacidad residual funcional es de 5 a 1 en el RN y de 1.5 a 1 en el adulto. Una diferencia importante que influye sobre la velocidad de inducción es la anatomía del tórax; por su alto contenido de cartilago, los músculos poco desarrollados y las costillas aún no calcificadas, la pared torácica del recién nacido es muy inestable. La pared costal del neonato y del infante influye sobre la mecánica y el volumen respiratorio. Los músculos accesorios no han alcanzado su máximo desarrollo, en comparación con el adulto.

Con referencia al sistema cardiovascular debemos recordar que tiene fibras miocárdicas son inmaduras. El retorno venoso está condicionado por la contracción auricular, la precarga y el tono de las venas. Estos factores cobran importancia en cuanto al cuidado que se debe poner en pacientes pediátricos con ayuno prolongado o deshidratados, por el volumen circulante disminuido con caída de la precarga

y por ende del retorno venoso. Los agentes inhalatorios disminuyen el tono venoso, aumentando la desproporción entre continente y contenido.

Los barorreceptores situados en el arco aórtico y seno carotídeo regularan la frecuencia cardíaca a través de los nervios de Cyon, rama del vago y Hering rama del glosofaríngeo. Si bien estarían presentes desde el nacimiento, sus respuestas se producirían sobre la base de los niveles de catecolaminas, neurotransmisor que estaría disminuido es su efecto final, en el neonato.

Se define la solubilidad de un anestésico inhalado a partir de la proporción de sus concentraciones entre dos fases (por ejemplo: sangre/gas, sangre/cerebro, etc.) cuando las presiones parciales están en equilibrio. Es decir que al disminuir la solubilidad del anestésico en determinado tejido, disminuye también el tiempo para llenar ese órgano. Los agentes inhalatorios se desplazan por diferencias de presión parcial, lo cual les posibilita pasar del pulmón a la sangre y desde allí distribuirse hacia los distintos órganos del cuerpo. Este desplazamiento está determinado por el coeficiente de solubilidad o de partición para cada líquido y tejido corporal, lo que a su vez depende del contenido proporcional de agua, lípidos y proteínas. Tengamos en cuenta para ello que la fracción acuosa fija menos droga que la fase lipoproteica.

De este modo, menores solubilidades en sangre permiten alcanzar el equilibrio entre el alvéolo y la sangre y una más rápida llegada al cerebro. Es de mencionar que para el caso del sevoflurano algunos autores sostienen que no existen estas implicancias debido a su baja solubilidad. La solubilidad en el tejido muscular aumenta linealmente con la edad probablemente por el incremento de proteínas y grasa. Durante el mantenimiento anestésico, el coeficiente de partición sangre-gas disminuye aproximadamente 10% con la hemodilución con cristaloides.

En el grupo de tejidos muy irrigados como por ejemplo corazón o cerebro, existe una solubilidad 50% menor en el lactante que en el adulto, dada la mayor cantidad de agua en relación con los lípidos y proteínas. Así, el equilibrio entre la sangre y estos tejidos se alcanzará más rápido, y de esta forma en pacientes RN el cerebro y el corazón se llenarán más rápido. Ahora bien, del mismo modo que el agente inhalatorio llega con mayor velocidad al cerebro y consigue allí el efecto deseado, también lo hará sobre el corazón, produciendo depresión miocárdica. Si consideramos las características del cerebro del RN (el mayor contenido de agua, la barrera hematoencefálica inmadura teniendo en cuenta el volumen cerebral del neonato, su flujo sanguíneo, etc.), el tiempo necesario para llegar al equilibrio de la presión parcial del anestésico en el encéfalo será un 50% menor que en pacientes adultos.

Al disminuir la ventilación alveolar, la anestesia se vuelve superficial, incrementándose la ventilación espontánea. Este es un efecto de retroalimentación negativo, mecanismo que se presenta durante el período de inducción lo cual permite utilizar elevadas concentraciones del agente anestésico, para lograr rápidamente el efecto. Frente a las altas concentraciones inspiradas, la depresión respiratoria protege de los efectos depresores circulatorios excesivos. Durante el mantenimiento anestésico si no se utiliza la ventilación

controlada, la depresión respiratoria excesiva puede ser la causante de arritmias, principalmente con halotano.

La relación entre presión parcial alveolar - aire inspirado del anestésico aumenta peligrosamente conforme a la depresión constante del gasto cardíaco, recordemos la fórmula de velocidad de inducción, desencadenando un círculo vicioso que puede llevar al colapso cardiovascular y a la muerte si no es debidamente previsto.

Podemos decir entonces, que cuanto más pequeño e inmaduro sea el paciente (prematuro, bajo peso, etc.), deberemos disminuir la concentración inspirada del anestésico durante la ventilación asistida ya sea mecánica o manual, y titularla de acuerdo a la respuesta hemodinámica. Resumiendo: los anestésicos inhalatorios son utilizados ampliamente en pediatría como únicos agentes, si bien presentan como desventaja el hecho de provocar, efectos indeseables por desconocimiento de las variaciones farmacocinéticas del agente. Es importante recordar que el lactante requiere un 30% más de anestésico que un adulto. Algunos factores tales como la concentración inspirada, la frecuencia respiratoria, la ventilación alveolar y la capacidad residual funcional alteran la llegada del halogenado al pulmón. Al disminuir la solubilidad del anestésico en determinado tejido, disminuye también el tiempo para llenar ese órgano. En el grupo de tejidos muy irrigados como por ejemplo corazón o cerebro, existe una solubilidad 50% menor en el lactante que en el adulto, dada la mayor cantidad de agua en relación con los lípidos y proteínas. Así, el equilibrio entre la sangre y estos tejidos se alcanzará más raudamente, y de esta forma en pacientes recién nacidos, el cerebro y el corazón se llenarán más rápido. Tengamos presente que situaciones tales como hipovolemia, falla miocárdica, sepsis, etc., disminuirán la presión arterial y el gasto cardíaco, aumentando la captación cerebral de anestésico.⁸

Desarrollo del sistema cardiovascular del neonato

El niño pasa de la circulación fetal a la neonatal, y su desarrollo miocárdico sufre cambios estructurales y funcionales: la suma de estos factores incidirán también en la diferencia del rendimiento cardíaco GC (gasto cardíaco). En el nacimiento el grosor de ambos ventrículos es prácticamente igual; luego el ventrículo derecho se encuentra con que debe eyectar sangre contra una resistencia más pequeña (pulmonar) a diferencia del ventrículo izquierdo cuya resistencia es mayor (sistémica), y en aparente respuesta a esto es que se producen los cambios anatómicos. El ventrículo izquierdo inicia un proceso de hiperplasia como de hipertrofia, el cual se completa a los dos años y se igual a la del adulto la relación VI/VD de 2:1.

La fibra miocárdica inmadura posee características propias que la diferencian del adulto:

- El miocito es pequeño y sus miofibrillas están desorganizadas.
- El sistema tubular transversal está ausente, y se adquiere con la maduración.
- El retículo sarcoplásmico aún no está totalmente

capacitado para fijar y liberar. calcio.

Dentro de él se produce la activación de la bomba de calcio, se almacena y remueve este ión. La célula miocárdica fetal cuenta con menor disponibilidad de este elemento.

Las proteínas que participan activamente del proceso de contractilidad: actina, miosina y troponina, se hallan en menor proporción, incluso presentan cambios conformacionales. La miosina se halla en dos formas (V1, V3), esta última aumenta a medida que avanza el desarrollo del recién nacido ya que estaría relacionada con la disminución del consumo de oxígeno (que es alto en el RN) todo esto favorecería un mayor rendimiento cardíaco.⁹

La contractilidad esta determinada primariamente por la disponibilidad de calcio iónico intracelular. Con la despolarización de la célula cardíaca, una pequeña cantidad del mismo entra a la célula liberándose simultáneamente calcio iónico adicional del retículo sarcoplasmático (sitio de almacenamiento). El calcio iónico se une a los filamentos de troponina, la tropomiosina es desplazada del sitio de unión activa con la actina, formando puentes cruzados de actina-miosina (acoplamiento excito-contráctil).

Cuanto mayor es la concentración de calcio iónico mayor es el número de puentes actina-miosina que se forman por lo tanto, mayor será la contractilidad y la habilidad del ventrículo para vaciarse. Todos los agentes con propiedades inotrópicas positivas tienen como común denominador "el incremento de la concentración intracelular de calcio" lo cual puede lograrse:

- Aumentando el gradiente (sales de calcio)
- Inhibiendo la ATPasa Na/K (digitálicos)
- Activando los canales de calcio dependientes del receptor o facilitando su movilización desde los depósitos en el sarcolema (catecolaminas - receptor Beta)
- Amplificando la respuesta distalmente a dicho receptor (inhibidores de la fosfodiesterasa).

La relajación del ventrículo durante la fase isovolumétrica, también es un proceso activo que implica la disminución del calcio iónico intracelular secuestrándolo al sarcolema o bombeándolo al exterior, para desactivar los puentes actina -miosina. Cuanto mayor sea la relajación mayor será la habilidad del ventrículo para llenarse, lo cual se describe como efecto "lusitrópico" o lusitrófico.¹⁰

El estudio de la contracción del miocardio derivó en la posibilidad de investigar diferentes mecanismos de acción y a obtener nuevos fármacos que actúan de manera diferente, permitiendo modular los efectos positivos y eliminar gran parte de los efectos negativos para mejorar la función ventricular. Paralelamente, fue necesario introducir nuevos términos como inodilatadores y lusitrópicos. Estos últimos mejoran la relajación miocárdica. El principio de acción común de todos los inotropos ha sido el aumento del calcio intracelular por estimulación de la adenilciclase, aumentando el monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) como son todos los viejos inotrópicos que actúan a través de los receptores beta o por bloqueo del catabolismo del AMPC, gracias a la inhibición de la fosfodiesterasa miocárdica, particularmente aquellos que son más selectivos que sólo actúan sobre la fracción III de la enzima. El AMPC activado por una proteína-quinasa modula los canales lentos de calcio del sarcolema,

de tal manera, que más canales de calcio se abren durante cada potencial de acción, consecuentemente, más calcio entra a la célula y esto estimula mayor liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico, induciendo la interacción de 2 proteínas contráctiles como son la actina y la miosina produciéndose la contracción. La regulación de este mecanismo está modulado por la troponina C, que posee sitios específicos donde actúa el calcio y está inhibida por la tropomiosina que es bloqueada también por el ión calcio. En definitiva la contracción dependerá del número de unidades de troponina C unidas al calcio y de la cantidad de calcio que bloquea la tropomiosina.¹¹

La acción vasodilatadora a nivel vascular periférico, de los nuevos fármacos como el levosimendan, se establece también por un aumento del AMPC, que a este nivel también estimula la bomba de calcio del sarcolema y al mismo tiempo la Na-K-ATPasa encargada de remover sodio intracelular. Este último también arrastra calcio. La disminución del calcio intracelular en este caso media la relajación del vaso.¹⁴ La acción lusitrópica es importante en los inotrópicos inhibidores de fosfodiesterasa durante la diástole, el AMPC fosforila una proteína clave del retículo sarcoplásmico que se llama fosfolamban y a una subunidad del complejo troponina C-tropomiosina. Esto produce un rápido secuestro del calcio y una disminución de la afinidad con la troponina C. Consecuentemente, se produce un aumento de la velocidad de relajación del miocardio acortándose el período de relajación (efecto lusitrópico). De esta manera, se actúa en la diástole corrigiendo las disfunciones que se producen durante esta parte del ciclo cardíaco.^{11,13,14}

El levosimendan es un fármaco que aumenta la sensibilidad al calcio de las proteínas contráctiles. El mismo se une al dominio N-terminal de la TnC, que es el punto donde se fija el calcio para producir la respuesta contráctil, y prolonga los cambios conformacionales producidos en la TnC al aumentar la concentración de Ca^{++} citoplasmático. Como consecuencia, acelera la formación y el número de enlaces cruzados entre actina y miosina. El resultado es que, en presencia de levosimendan, para cualquier concentración de calcio intracelular, la fuerza contráctil desarrollada aumenta y este efecto inotrópico no se acompaña de cambios en la relajación cardíaca. Los efectos del levosimendan no modifican la concentración intracelular del calcio $[Ca]_i$, el consumo de ATP, las demandas miocárdicas de O_2 o la relajación ventricular. Por tanto, se ha propuesto que la persistencia de los enlaces cruzados sería la forma más eficiente, en términos energéticos, de aumentar la contractilidad. El efecto del levosimendan está regulado por la concentración intracelular del calcio, de forma que según ésta disminuye durante la diástole, el fármaco se disocia de la TnC; esto explica que el levosimendan no retrase la relajación ventricular. En la célula muscular lisa vascular, el levosimendan activa los canales de K sensibles a ATP. Como consecuencia, hiperpolariza el potencial de membrana celular, disminuye la probabilidad de apertura de los canales de entrada de calcio tipo L y aumenta la salida de calcio a través del intercambiador Na-Ca; el resultado de estos efectos es una disminución de la concentración intracelular del calcio en las células musculares lisas vasculares que se traduce en una vasodilatación arteriovenosa sistémica,

pulmonar y coronaria que disminuye la pre/poscarga. Este aumento de la contractilidad se mantiene incluso en presencia de dopamina. Además, a diferencia de lo que sucede con la dobutamina, el incremento de la contractilidad ventricular producido por el levosimendán persiste incluso en pacientes tratados con bloqueadores β -adrenérgicos. En modelos animales de isquemia-reperfusión coronaria, el levosimendán no modifica el consumo miocárdico de O_2 , pero aumenta el flujo sanguíneo coronario, un efecto que se contrarresta con glibenclamida, un inhibidor selectivo de los canales del K (ATP), lo que confirma el importante papel de éstos en la vasodilatación coronaria. Su uso en neonatos está en desarrollo.¹⁴

La tabla 4 muestra algunas peculiaridades referentes a las catecolaminas endógenas y al uso de estos fármacos en los pacientes neonatos.

Tabla 4. Catecolaminas en el neonato

- En general se ve que los neonatos necesitan un mayor nivel de catecolaminas circulantes para cumplir sus funciones basales.
- Esta condición lo pone en inferioridad de condiciones para enfrentar las emergencias aumentando sus funciones.
- Sus reservas fisiológicas son menores que en los niños mayores.
- Se ha visto una menor respuesta a las dosis habituales de catecolaminas exógenas.
- Hay significativas diferencias en la biodisponibilidad de las drogas hidrosolubles en los neonatos.
- Gran volumen de distribución de drogas hidrosolubles, como dobutamina, dopamina
- Las aminas simpaticomiméticas al eliminarse siguen una cinética lineal de primer orden

Inflamación e insuficiencia cardíaca

En el RN críticamente enfermo y muy particularmente en el RN de muy bajo peso son muy frecuentes las alteraciones hemodinámicas.¹² El mantenimiento de la presión arterial depende del volumen intravascular, del GC y del tono vasomotor. Este elevado GC, casi el doble de un adulto, se debe a que debe sostener un alto consumo de oxígeno (7 mL/Kg./min.) en relación con el adulto (3.9 mL /Kg./min.)

Los neonatos y los lactantes con insuficiencia cardíaca aguda frecuentemente desarrollan acidosis, insuficiencia respiratoria y trastornos metabólicos como hipoglucemia, hipocalcemia e hipomagnesemia, que deben de corregirse. Se asume que en el RN nacido la falla cardiovascular se debe generalmente a la depleción de volumen intravascular y a la disfunción miocárdica secundaria a la hipoxia.¹² Es por ello que aunque el tratamiento de la hipotensión arterial en el prematuro de bajo peso viene determinado por la causa etiológica que se sospecha, habitualmente se inicia produciendo una expansión de volumen, seguida, cuando resulta necesario, de la administración de agentes inotrópicos y vasoactivos.

La insuficiencia cardíaca es un síndrome complejo con múltiples etiologías que afecta a otros órganos y sistemas además del cardiovascular, como el músculo esquelético, renal, neuroendócrino e inmunológico. El sistema inmune es habitualmente un mecanismo de defensa del organismo

y está constituido por varios componentes que interactúan en forma compleja; los relacionados particularmente con el fallo cardíaco son: citoquinas, moléculas de adhesión, autoanticuerpos, óxido nítrico y endotelinas. En situaciones normales la respuesta inflamatoria puede ser protectora ante una injuria cardíaca, sin embargo en estados avanzados representan una respuesta anormal.¹³ La progresión de la insuficiencia cardíaca, independiente de su etiología, está relacionada con una pérdida progresiva de miocitos. La remodelación ventricular juega un papel central en este proceso y es consecuencia de diversos factores. El remodelamiento cardíaco fue definido por el *International Forum on Cardiac Remodeling*, como un conjunto de modificaciones en la expresión genética, moleculares, celulares e intersticiales, que se manifiestan clínicamente como cambios en el tamaño, forma y función del corazón, y que ocurren luego de una injuria cardíaca. En él están involucrados los miocitos (con un rol principal), el intersticio, fibroblastos, colágeno y la vasculatura coronaria. Otros procesos vinculados son la isquemia, necrosis y apoptosis celular. Este fenómeno puede ocurrir luego de diferentes insultos como una isquemia de miocardio, sobrecarga de presión (hipertensión arterial, estenosis aórtica), miocarditis, miocardiopatía dilatada o sobrecarga de volumen (insuficiencia valvular). Posterior a una lesión, el remodelamiento comienza rápidamente y su progresión dependerá de diversos factores: isquemia, activación neuro endocrina, tratamiento, genotipo, expansión, etc. Los cambios moleculares se inician en una elongación de la fibra muscular, seguido consecuentemente por un incremento en los niveles de epinefrina, angiotensina y endotelinas. Así se induce la expresión de proteínas alteradas e hipertrofia muscular. Esto lleva a un deterioro gradual de la función y mayor activación neuro humoral. Hay también activación de aldosterona y citoquinas que estimulan la síntesis de colágeno y posteriormente fibrosis y remodelamiento de la matriz extracelular. En etapas más avanzadas el proceso se desencadena en áreas remotas, alterando la geometría ventricular, cambiando de una forma elíptica a una esférica, con una caída de la fracción de eyección.¹³

La insuficiencia cardíaca se acompaña de mayores valores circulantes de vasopresina arginina, que tiene efecto vasoconstrictor e inhibidor de la eliminación de agua, intentando mantener la presión de perfusión. El factor natriurético auricular puede tener un efecto contrario al sistema vasopresina arginina. Su secreción está aumentada como consecuencia de la falla miocárdica. Las citoquinas han sido implicadas como mediadores en la disfunción miocárdica. Las anomalías en el movimiento de la pared del ventrículo izquierdo se asocian con aumento postoperatorio de interleuquina 6 e interleuquina.¹²

Los factores que influyen en el remodelamiento son numerosos e incluyen la activación neuro humoral: noradrenalina, péptido natriurético auricular, aldosterona y renina angiotensina II, citoquinas, factor de necrosis tumoral alfa, interleuquinas, óxido nítrico y estrés oxidativo. Los niveles de noradrenalina están aumentados en el fallo cardíaco y se asocian con peor pronóstico a largo plazo. El aumento de la angiotensina II y consiguientemente de aldosterona tiene un efecto favorecedor de la síntesis de

colágeno, proliferación y crecimiento celular. Las endotelinas tienen una potente acción vasoconstrictora. Las citoquinas son liberadas por diversos estímulos desencadenando diferentes efectos. El factor de necrosis tumoral alfa, una de las más importantes, está vinculado con la caquexia cardíaca y el fallo cardíaco avanzado. El estrés oxidativo, como expresión de un desbalance entre la producción de radicales libres y defensas antioxidantes, ha sido reportado con una relación importante con disfunción del ventrículo izquierdo, apoptosis, necrosis e insuficiencia cardíaca.

Uno de los aspectos más relevantes del papel de la remodelación ventricular en la progresión del fallo cardíaco es la repercusión que tienen ciertas modalidades terapéuticas en el proceso, hasta el punto de convertirse en un objetivo importante del tratamiento. Las drogas con efecto sobre las alteraciones neuro humorales dominantes de la insuficiencia cardíaca (inhibidores de la enzima de conversión y betabloqueantes) han demostrado una reducción del remodelamiento así como de la morbimortalidad.

La disminución en número y la sensibilidad de los receptores beta ha sido bien confirmado en los pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión y niveles de catecolaminas elevados crónicamente. Con respecto a la desensibilización aguda, se ha demostrado un aumento postoperatorio en la densidad de los receptores adrenérgicos, en receptores beta en los linfocitos y disminución de la afinidad en pacientes que experimentan activación adrenérgica transoperatoria. Estos cambios se asocian con disminución de la frecuencia cardíaca a las catecolaminas, sugiriendo que la respuesta beta-adrenérgica puede estar reducida después de la activación aguda del sistema adrenérgico.¹³

Fisiofarmacología de las drogas cardiovasculares

Los fármacos más comúnmente usados para este propósito son dos aminas vasoactivas: dopamina y dobutamina. El recién nacido se encuentra sometido al proceso de transición circulatoria que le va a permitir sustituir la placenta por el pulmón como órgano de intercambio gaseoso. Aun partiendo de un origen embriológico común los vasos pulmonares y sistémicos presentan marcadas diferencias en sus respuestas a estímulos farmacológicos y fisiológicos. De este modo, los fármacos vasoactivos pueden tener efectos muy distintos en los territorios vascular y sistémico.¹³

La eliminación de aminas simpaticomiméticas sigue una cinética lineal de primer orden, es decir, no aparece saturación dentro de los rangos de dosis utilizados. La dopamina y la dobutamina presentan vidas medias de aproximadamente 1-3 minutos, lo que hace necesaria su administración en infusión continua. Desde el punto de vista farmacocinético, es decir, desde el estudio de la distribución y eliminación de los fármacos, una de las características más relevante de dopamina y dobutamina es la presencia de un amplio rango de variabilidad interindividual observada tanto en pacientes como en sujetos sanos. Estas variaciones interindividuales parecen más relacionadas con la idiosincrasia de cada sujeto que con la gravedad de la enfermedad que padece. La amplitud del rango de las tasas de aclaramiento es de

una extraordinaria relevancia, pudiendo en sujetos sanos apreciarse diferencias que llegan al orden de las 5 veces. Las diferencias en sulfoconjugación y excreción renal parecen ser los determinantes de la gran variabilidad interindividual en las tasas de aclaramiento de dopamina y dobutamina.

Los efectos vasodilatadores selectivos de la dopamina sobre los lechos vasculares renal y mesentérico documentados en adultos se han asumido como componentes farmacodinámicos de la respuesta a este fármaco en el RN. Estos efectos sin embargo no se han observado con claridad en animales de experimentación fetal o neonatal lo que ha llevado a proponer la ausencia de un sistema dopaminérgico maduro, particularmente en el prematuro de bajo peso. La respuesta vasodilatadora renal a la dopamina ha sido demostrada de modo muy reciente en RN pretérmino. El incremento del flujo renal junto con los efectos glomerulares y tubulares directos de la dopamina contribuyen a su acción diurética. Los efectos vasodilatadores renales de la dopamina son independientes de la edad gestacional, de la dosis de dopamina utilizada, en un rango entre 2.5 a 7.5 µg /kg/ min. y de los efectos de estas dosis sobre la tensión arterial. Por el contrario la respuesta vasodilatadora mesentérica de la dopamina no se ha observado en el RN pretérmino, lo que sugiere la ausencia de un sistema dopaminérgico maduro a este nivel. Sobre la base de estos hallazgos, la administración de bajas dosis de dopamina en el RN con enterocolitis necrotizante, pero no hipotensos, con el fin teórico de aumentar el flujo mesentérico no produciría el efecto deseado.

En general, la dopamina tiene un mayor efecto sobre el gasto cardíaco y la tensión arterial que dosis equimolares de dobutamina. La dobutamina, debido a su efecto predominantemente beta adrenérgico, realiza una acción proporcionalmente mayor sobre el gasto cardíaco que sobre la presión arterial.¹⁴

El neonato se encuentra sometido al proceso de transición circulatoria. Aun partiendo de un origen embriológico común los vasos pulmonares y sistémicos presentan marcadas diferencias en sus respuestas a estímulos farmacológicos y fisiológicos. Los fármacos vasoactivos pueden tener efectos muy distintos en los territorios vascular y sistémico. En RN críticamente enfermos con progresivo deterioro hemodinámico y el consiguiente incremento en la administración de fármacos presores puede ocurrir una contrarregulación de los receptores adrenérgicos que obligue a la utilización de dosis mucho mayores de dopamina o al tratamiento concomitante con adrenalina o hidrocortisona. Por tanto, la utilización de corticosteroides se plantea como una alternativa en la hipotensión arterial refractaria que no responde a catecolaminas ni a expansión de volumen. Varios autores han descrito buenos resultados utilizando tanto dexametasona como hidrocortisona. Se han sugerido cambios inducidos por los corticoides de algunos sistemas de transporte con el incremento de la disponibilidad de calcio intracitosólico a nivel de músculo liso vascular. Los corticosteroides también disminuyen la síntesis de prostaglandinas y potencian los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II.¹⁵

Conclusiones

Para minimizar los riesgos de la aparición de efectos adversos a los fármacos es necesario conocer las variaciones fisiológicas del neonato y lactante pequeño, así como la enfermedad quirúrgica y la patología agregada pues ellas pueden variar la magnitud del efecto de los fármacos y paralelo a ello aumentar los efectos adversos de los mismos.

Referencias

1. Paladino M. Variaciones farmacológicas y usos de los fármacos anestésicos. En Paladino M, Cavallieri S, Conceicao M. et al Anestesia pediátrica. Ed Corpus Rosario Argentina 2006 Cap.4 Pág. 53- 83.
2. Honorato J, Tristan C, Faura C. Farmacocinética en pediatría. Acta Pediátrica Española 1988;46:603-612.
3. Gomella Tricia L, Taveira J. Medicaciones de uso común en el neonato. En Neonatología. Editorial Médica Panamericana, S.A. 5ª edición, 2005. Cap. 80 pag 734.
4. Motoyama E, Davis G. Anesthesia for infants and children. Mosby Company Toronto 1990, Cap 6 pag 175-178.
5. Louon A, Reddy VG. Nasal midazolam and ketamine for pediatric sedation during computerised tomography. Acta Anesthesiol Scand 1994;38:259-261.
6. Hinderling P, Hartmann D. The pH dependency of the binding of drugs to plasma proteins in man. Ther Drug Monitor 2005;27:1.
7. Le Dez K, Lerman J. The minimum alveolar concentration (MAC) of isoflurane in preterm neonates. Anesthesiology 1987;67:301.
8. Paladino M, Presa C, Rodriguez A y cols. Farmacocinética y farmacodinamia de los anestésicos inhalatorios en pediatría. Rev Argentina Anesthesiol 1994;52:109-119.
9. Baden J, Rice S. Metabolism and toxicity of inhaled anesthetics. En Anesthesia 5th edition. Miller R. ed. Philadelphia, Churchill Livingstone 2000; 147-73.
10. American Society of Anesthesiologists. Practice Guidelines for Sedation and Analgesia by Nonanesthesiologists, 2001.
11. Feldman, AM, Combes A, Wagner D, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. J Am Coll Cardiol 2000; 5:537-544.
12. Paladino M. Farmacocinética de las drogas en pediatría. Actas del 24 Cong. Argentino. Pag151-157.
13. Holubarsch C. New inotropic concepts: rationale for and differences between calcium sensitizers and phosphodiesterase inhibitors. Cardiology 1997; 88 (suppl 2):12-20.
14. Follath F, Cleland J G F, Just H, et al, For the Steering Committee and Investigators of the levosimendan infusion versus dobutamine (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. Lancet 2002;360:196-202.
15. Paladino M. Fisiopatología del fallo multiorgánico En Paladino M. Cavallieri S, Conceicao M. et al. Anestesia pediátrica. Ed Corpus Rosario Argentina 2006 Cap.43, pag. 425-338.