

4

FARMACOCINÉTICA CLÍNICA EN PEDIATRÍA

Casilda Ortega de la Cruz y Ana Benito Reyes

Introducción	47	Monitorización de fármacos en pediatría	52
Cambios fisiológicos en las distintas etapas pediátricas y consecuencias farmacocinéticas	47	Atención farmacéutica	54
Absorción	47	Aminoglucósidos	55
Distribución	49	Vancomicina	56
Metabolismo	50	Antiepilépticos	57
Excreción	51	Digoxina	59
Patologías que afectan al comportamiento farmacocinético de los fármacos	51	Bibliografía	60
Fibrosis quística	52		
Ductus arterioso persistente	52		
Hipoxia neonatal	52		
Paciente oncohematológico	52		

INTRODUCCIÓN

Los cambios fisiológicos que se producen en la población pediátrica como consecuencia del desarrollo, el crecimiento o la maduración biológica dan lugar a alteraciones en la farmacocinética y en la farmacodinamia de la mayoría de los fármacos. Dichas alteraciones hacen que las necesidades de dosificación difieran de las de la población adulta y entre los niños de distinta edad. Además, diversas patologías pueden afectar al comportamiento farmacocinético, exigiendo muchas veces modificaciones posológicas adecuadas para evitar intoxicaciones o fracasos terapéuticos.

Considerando la heterogeneidad de la población pediátrica, la clasificación más habitual en los estudios farmacocinéticos es la siguiente: prematuros (edad gestacional < 38 semanas), recién nacidos a término (edad gestacional 38-42 semanas), neonatos (0-28 días), lactantes (29 días-1 año), niños (1-12 años) y adolescentes (13-18 años) (1, 2).

La monitorización de las concentraciones plasmáticas constituye el mejor método para esti-

mar las necesidades individuales de dosificación en pediatría ya que no sólo considera las alteraciones farmacocinéticas atribuibles a la edad, sino también las diferencias interindividuales y la influencia de otros factores, como incumplimiento, interacciones, infra- o sobredosificación, reacciones adversas y errores de medicación.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN LAS DISTINTAS ETAPAS PEDIÁTRICAS Y CONSECUENCIAS FARMACOCINÉTICAS

Para entender el impacto que pueden tener los cambios fisiológicos del niño en los procesos farmacocinéticos básicos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (proceso ADME), a continuación se recogen sus principales diferencias en las distintas edades pediátricas y respecto a la población adulta (tabla 1).

Absorción

ABSORCIÓN GASTROINTESTINAL

La mayoría de los fármacos administrados por vía oral se absorben por difusión pasiva. Entre los principales factores fisiológicos que regulan dicha absorción se encuentran (3):

ABSORCIÓN	DISTRIBUCIÓN	METABOLISMO	ELIMINACIÓN RENAL
<p>Gastrointestinal</p> <ul style="list-style-type: none"> • pH gástrico • Tiempo de vaciamiento gástrico • Tránsito intestinal • Tipo de alimentación • Superficie de absorción • Actividad enzimática • Flora bacteriana <p>Intramuscular</p> <ul style="list-style-type: none"> • Flujo sanguíneo local • Masa muscular y contracciones musculares <p>Percutánea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estructura de la capa córnea • Hidratación cutánea 	<ul style="list-style-type: none"> • Flujo sanguíneo de órganos y tejidos • Volumen y composición de los compartimentos hídricos • Unión a proteínas plasmáticas • Afinidad tisular 	<ul style="list-style-type: none"> • Concentración de enzimas hepáticas • Alteraciones en el flujo sanguíneo hepático <p>Ambos aspectos modifican el efecto de primer paso hepático</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Flujo sanguíneo renal • Filtración glomerular • Secreción tubular • Reabsorción tubular • pH urinario

Tabla 1. Factores relacionados con la edad que afectan a la farmacocinética

a) pH gástrico: oscila entre 6 y 8 al nacimiento y disminuye a 1,5-3 en las primeras 24 horas de vida. Esta reducción no ocurre en el prematuro debido a una inmadurez en el mecanismo de secreción (aclorhidria relativa). Entre las 24 y las 48 horas el pH aumenta de nuevo y no vuelve a producirse secreción ácida hasta los 10-15 días. Este período de aclorhidria se resuelve gradualmente y los valores de acidez del adulto se alcanzan después de los 2 años (4). La alcalinidad gástrica aumenta la biodisponibilidad de los fármacos que se inactivan en medio ácido, como penicilina G, y disminuye la absorción de los fármacos ácidos, como fenobarbital y fenitoína (5).

b) Motilidad gastrointestinal: el vaciamiento gástrico durante el período neonatal es irregular e impredecible; alcanza los valores del adulto a los 6-8 meses. Por ello, y dado que la mayoría de los medicamentos se absorben en el intestino delgado, la velocidad de absorción puede reducirse; sin embargo, la biodisponibilidad puede incrementarse debido al enlentecimiento del tránsito intestinal (4).

c) Función biliar y actividad de las enzimas pancreáticas: la secreción biliar está disminuida, lo que dificulta la absorción de medicamentos liposolubles tales como las vitaminas D y E; se alcanzan valores similares a los del adulto a lo largo del primer año de vida (6). Hasta los 4-6 meses de vida existe una deficiencia de α -amilasa intestinal, lo que provoca una absorción irregular e incompleta en medicamentos que se administran como profármacos y que necesitan esta enzima para hidrolizarse a su forma activa, como el palmitato de cloranfenicol.

d) Inmadurez de la membrana intestinal: puede producir la absorción de fármacos que normalmente no se absorben por esta vía, como los aminoglucósidos.

e) Colonización bacteriana intestinal: la velocidad de colonización del intestino por parte de la flora bacteriana es progresiva y variable a partir de las 4-8 horas de vida y alcanza los valores del adulto a los 4 años de edad (3, 4). Una repercusión inmediata de esto es la persisten-

	% DE PESO CORPORAL TOTAL				
	Prematuros	Recién nacidos a término	3 meses	1 año	Adultos
Agua corporal total	87	77	73	59	55
Agua extracelular	65	45	33	28	20

Tabla 2. *Contenido en agua corporal y extracelular*

cia de déficit de vitamina K en recién nacidos que no reciben dieta oral en los primeros días de vida. En neonatos y lactantes la menor colonización por bacterias anaerobias implica mayor biodisponibilidad para digoxina respecto a la población adulta, ya que dichas bacterias la inactivan (7).

ABSORCIÓN INTRAMUSCULAR

La inestabilidad vasomotora periférica y la variación en el flujo regional a distintos músculos pueden alterar la absorción por esta vía en neonatos. Debe evitarse en lo posible ya que, además de ser dolorosa, presenta una absorción imprevisible (3, 4).

ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

Suele estar aumentada en neonatos debido principalmente al escaso desarrollo de la barrera epidérmica y al aumento en la hidratación dérmica. Se han descrito efectos secundarios por corticoides, antihistamínicos y antisépticos (3). La asociación de lidocaína y prilocaína presenta riesgo de metahemoglobinemia por el incremento de la absorción percutánea de prilocaína y la menor actividad de la metahemoglobina reductasa en menores de 3 meses, por lo que ha de utilizarse con precaución en esta población (8).

ABSORCIÓN RECTAL

No hay estudios que manifiesten diferencias importantes en la absorción por esta vía en los niños respecto al adulto. Se trata de una vía de administración que hay que considerar de manera especial en pediatría, siempre que el fármaco lo permita, para solucionar problemas de administración sin tener que recurrir a la vía

parenteral (diazepam, corticosteroides e hidrato de cloral).

Distribución

Para muchos fármacos el valor del volumen aparente de distribución (Vd) difiere significativamente entre población pediátrica y adulta. Estas diferencias se deben a las modificaciones que se producen con la edad en la composición corporal, distribución del agua corporal en los distintos espacios, concentración de proteínas plasmáticas, presencia de sustratos endógenos y factores hemodinámicos, como gasto cardíaco, flujo sanguíneo regional y permeabilidad de las membranas.

CONTENIDO EN AGUA CORPORAL

Desde el inicio del desarrollo fetal hasta los 2 primeros años de vida el porcentaje relativo de agua corporal va disminuyendo; también se encuentran diferencias en su distribución entre los distintos compartimentos corporales (tabla 2) (9). Por tanto, el Vd de fármacos hidrosolubles que se distribuyen en baja proporción a tejidos resulta más elevado en neonatos y lactantes respecto a niños pequeños y adultos. La traducción de este concepto a la práctica clínica diaria implica la administración de dosis de carga más altas de fármacos tales como gentamicina (10), linezolid (11), fenobarbital (12) y propofol (13). Otros compuestos hidrofílicos extensamente unidos a tejidos, como la vancomicina, presentan Vd similares en niños y adultos (14).

CONTENIDO EN GRASA CORPORAL

A medida que disminuye el agua corporal aumenta el porcentaje de grasa. En prematuros el

contenido en grasa es mínimo, aproximadamente un 3% del peso corporal, pero aumenta a un 12-16% en recién nacidos a término y a un 20-25% al año de vida (4). El contenido en grasa afectará al Vd de fármacos liposolubles. Así, el Vd del diazepam es de 1,3-2,6 l/kg en neonatos y lactantes frente a 1,6-3,2 l/kg en adultos (15).

UNIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

La unión de medicamentos a proteínas plasmáticas depende de múltiples factores: cantidad total de proteínas, número de lugares de unión y afinidad, alteraciones fisiopatológicas y presencia de componentes endógenos como la bilirrubina o los ácidos grasos libres.

La albúmina sérica, la α -1-glucoproteína ácida y las proteínas totales están muy disminuidas durante los primeros meses de vida y alcanzan valores próximos a los del adulto a los 12 meses (14). Esta menor concentración, junto con la menor afinidad que presentan algunos fármacos por su unión a las proteínas plasmáticas, conlleva mayor proporción de fármaco libre, lo que explica que en ocasiones se observen en niños respuestas terapéuticas a concentraciones séricas totales inferiores a las necesarias en adultos (16). Así, la fenitoína presenta un porcentaje de unión a proteínas plasmáticas del 80% en neonatos, del 85% en lactantes y del 90-95% en adultos. La mayor fracción de fármaco libre implica el establecimiento de un menor margen terapéutico en neonatos y lactantes (8-15 mg/l) respecto a niños mayores y adultos (10-20 mg/l) (1, 2).

Las sustancias maternas transferidas a través de la placenta o propias del recién nacido, como los ácidos grasos libres y la bilirrubina, pueden actuar como competidores de los fármacos de carácter ácido en los lugares de unión a las proteínas (ampicilina, fenobarbital y fenitoína), incrementándose así su Vd.

También puede suceder lo contrario: que el fármaco desplace la bilirrubina de su lugar de unión con la albúmina, aumentando así la con-

centración de bilirrubina libre y el riesgo de ictericia nuclear. Esto puede suceder con fármacos de carácter ácido y gran afinidad por la albúmina, con una unión de un 80-90% a la misma, como salicilatos, indometacina y sulfonamidas (9).

PERMEABILIDAD DE LAS MEMBRANAS

Al igual que otras estructuras, la barrera hemoencefálica, que determina la distribución del fármaco en el cerebro, se considera más permeable en recién nacidos que en niños mayores. Esto puede incrementar el efecto de ansiolíticos y opioides, anestésicos generales, barbitúricos y salicilatos. Algunas situaciones patológicas, como la inflamación meníngea, favorecen la penetración de fármacos como penicilinas, cefalosporinas, rifampicina y vancomicina (3).

Metabolismo

El metabolismo hepático depende de la unión a proteínas plasmáticas, de la capacidad de extracción hepática, del flujo sanguíneo hepático y de la actividad enzimática; este último factor depende de la edad.

Los niños recién nacidos presentan cualitativamente los mismos sistemas enzimáticos que el adulto pero su actividad se encuentra reducida (entre el 20 y el 70% de los valores del adulto); la maduración enzimática se produce progresivamente a partir del nacimiento (17).

Los procesos enzimáticos incluyen reacciones de fase I (oxidación, reducción e hidrólisis) y reacciones de fase II (conjugación con ácido glucurónico, cisteína, sulfato y glutatión). En neonatos la disminución de la velocidad metabólica de las reacciones de oxidación da lugar a una menor eliminación de fármacos como fenitoína y diazepam (4). En niños y adolescentes la mayor velocidad de los procesos oxidativos implica mayor aclaramiento plasmático (Cl) de teofilina, fenitoína, fenobarbital, ácido valproico y carbamazepina en comparación con adultos (18). Las modificaciones en los procesos metabólicos hacen que las dosis necesari-

rias para obtener niveles terapéuticos varíen en función de la edad. Así, la dosis de teofilina en niños de 1 a 8 años es de 21 mg/kg/día, de 9 a 12 años de 18 mg/kg/día, de 13 a 16 años de 13 mg/kg/día y en mayores de 16 años de 11 mg/kg/día (19). Las reacciones de fase II, como la sulfatación, se encuentran bien desarrolladas en el recién nacido; sin embargo, las de conjugación con glucurónico, cisteína y glutathion tardan varios años en madurar (20). Así, en el recién nacido la administración de cloranfenicol a dosis altas, al no poder eliminarse por glucuronidación, se acumularía dando lugar al conocido como "síndrome del niño gris" (14).

Excreción

El aclaramiento renal de los fármacos se encuentra reducido en el recién nacido debido a la inmadurez de los procesos que contribuyen a su eliminación renal.

La velocidad de filtración glomerular es aproximadamente de 2 a 4 ml/min/1,73 m² en recién nacidos a término y llega a presentar valores muy bajos, de 0,6-0,8 ml/min/1,73 m² en recién nacidos prematuros; se incrementa rápidamente en las 2 primeras semanas de vida y alcanza los valores del adulto hacia los 8-12 meses de edad debido fundamentalmente al incremento del flujo sanguíneo renal (5). Esto explica que la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de fármacos que se eliminan por vía renal, como los aminoglucósidos, sea más elevada en los neonatos, sobre todo prematuros, y por ello requieran intervalos de dosificación más amplios.

La función tubular está menos desarrollada que la glomerular, lo que afecta principalmente a los procesos de reabsorción, de tal forma que entre los 2 y los 24 meses de vida algunos fármacos, como la digoxina, pueden presentar un aclaramiento más elevado que a partir de los 2 años (18). La secreción tubular, sin embargo, supone un proceso de desarrollo más rápido: aproximadamente a los 7-8 meses alcanza valores similares a los del adulto. Por tanto, neonatos y lactantes presentan un incremento de

la semivida de los fármacos que se excretan por secreción tubular, como en el caso de las penicilinas (4).

La evaluación de la función renal, al igual que en el adulto, se realiza a través de la determinación de la creatinina sérica. Una de las fórmulas más usadas para la estimación del aclaramiento de creatinina en lactantes, niños y adolescentes es la de Schwartz (1):

$$Cl_{Cr} = K \times L/S_{Cr}$$

Cl_{Cr} = aclaramiento de creatinina
en ml/min/1,73 m²

K = constante variable en función de edad
y sexo

L = longitud corporal en cm

S_{Cr} = concentración de creatinina sérica
en mg/dl

EDAD	K
Recién nacidos de bajo peso y ≤ 1 año	0,33
Recién nacidos a término ≤ 1 año	0,45
Niños 2-12 años	0,55
Mujeres 13-21 años	0,55
Hombres 13-21 años	0,70

PATOLOGÍAS QUE AFECTAN AL COMPORTAMIENTO FARMACOCINÉTICO DE LOS FÁRMACOS

Además de los cambios fisiológicos descritos existen patologías que también pueden modificar el comportamiento farmacocinético de los medicamentos. Pacientes con fibrosis quística, grandes quemados, politraumatizados y pacientes neutropénicos oncohematológicos requieren generalmente un aumento de dosis debido a un mayor Vd y/o a un incremento en el aclaramiento plasmático (Cl). En cambio, la insuficiencia renal o hepática y la hipoxia perinatal, requieren una disminución de dosis y/o ampliación del intervalo posológico.

Fibrosis quística

La absorción de medicamentos en pacientes con fibrosis quística puede disminuir debido a alteraciones a nivel gastrointestinal: hipersecreción gástrica, insuficiencia pancreática y obstrucción del flujo biliar. Así, por ejemplo, las vitaminas liposolubles presentan un fenómeno de mala absorción debido a la esteatorrea que acompaña a la insuficiencia pancreática, siendo necesario, en la mayoría de los casos, un aporte exógeno de las mismas (21).

Otra alteración que presentan este tipo de pacientes es la elevación del aclaramiento de algunos fármacos como aminoglucósidos, penicilinas, cotrimoxazol, fluorquinolonas y cloxacilina, por tanto será necesaria la administración de dosis mayores para obtener niveles plasmáticos terapéuticos que aseguren su eficacia (22).

Ductus arterioso persistente

El Vd de algunos fármacos se ve afectado en función de si el ductus permanece abierto o cerrado. Así, cuando el ductus está abierto, el Vd de gentamicina, vancomicina e indometacina aumenta significativamente. La utilización de indometacina e ibuprofeno para el cierre del ductus, debido a sus efectos nefrotóxicos, puede afectar al aclaramiento renal de algunos fármacos. Así, por ejemplo, la indometacina disminuye el aclaramiento de aminoglucósidos, digoxina y vancomicina (23), y el ibuprofeno disminuye un 22% el aclaramiento renal de la amikacina (24).

Hipoxia neonatal

La eliminación de aminoglucósidos, fenobarbital y teofilina está reducida en neonatos que han sufrido asfixia al nacer, debido a la disminución de la perfusión hepática y renal. Neonatos con test de Apgar inferior a 3 a los 1-5 minutos pueden requerir disminuciones de hasta un 50% de la dosis de medicamentos de estrecho margen terapéutico, como fenobarbital o fenitoína. En el caso de aminoglucósidos y vancomicina se valorará la diuresis para ajustar el intervalo posológico, ya que ésta es un indica-

dor temprano de la disminución del aclaramiento renal debido a la hipoxia (23).

Paciente oncohematológico

Las principales modificaciones farmacocinéticas observadas en pacientes pediátricos oncohematológicos son el aumento del Vd y del Cl, por lo que suelen necesitarse dosis mayores a las empleadas en otros pacientes no oncológicos de la misma edad. Por tanto, en el caso de la amikacina y la vancomicina, antibióticos ampliamente usados en el tratamiento de la neutropenia febril, es aconsejable individualizar la dosis mediante la determinación de niveles plasmáticos (25, 26).

Además de las patologías anteriormente comentadas existen procedimientos que también afectan al comportamiento farmacocinético, como la exanguinotransfusión y la oxigenación con membrana extracorpórea (OMEC). La OMEC incrementa el Vd y la $t_{1/2}$ de la gentamicina. Ocurren modificaciones similares para otros aminoglucósidos, como la tobramicina y la amikacina (23, 27).

MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS EN PEDIATRÍA

La monitorización de fármacos es una técnica de control terapéutico que utiliza datos de concentraciones séricas o plasmáticas junto con criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos con el fin de optimizar el tratamiento farmacológico en pacientes concretos. El objetivo final es conseguir tratamientos eficaces y seguros seleccionando el régimen posológico más adecuado para cada paciente.

La monitorización de concentraciones de fármacos se basa en la premisa básica de que existe una relación cuantitativa y previsible entre la concentración de fármaco en sangre y la respuesta terapéutica o tóxica y dicha relación permite usar los datos de concentraciones como referencia para individualizar la posología, para valorar si determinados síntomas son indicativos o no de toxicidad o ineficacia y como guía en la optimización del tratamiento.

Los criterios que justifican la monitorización son (28, 29):

- Analíticos:
 - Disponibilidad de una técnica adecuada: validada, específica, precisa, exacta, rápida y de bajo coste.
- Farmacocinéticos:
 - Acusada variabilidad interindividual en el perfil cinético.
 - Conocimiento de los factores que alteran el comportamiento cinético.
 - Disponibilidad de suficientes datos farmacocinéticos.
- Farmacológicos:
 - Concentraciones como variables subrogadas de la respuesta: relación farmacocinética-farmacodinámica.
 - Efectos farmacológicos difíciles de cuantificar.
 - Rango estrecho entre dosis eficaces y tóxicas.
 - Fármacos utilizados profilácticamente (fenobarbital para la prevención de convulsiones febriles).
 - Efectos adversos similares a la enfermedad (arritmias con digoxina y convulsiones con fenitoína).
 - Escasa relación dosis-concentración.
- Clínicos:
 - Margen terapéutico definido.
 - Conocimiento de los factores que alteran la interpretación de las concentraciones.
 - Estudios que demuestren la utilidad clínica de la monitorización.

Además, la monitorización de fármacos en pediatría está justificada por la alta variabilidad farmacocinética intraindividual y por la ausencia de criterios de dosificación para un gran número de fármacos en este grupo poblacional (14).

La monitorización de las concentraciones séricas de fármacos en pediatría se inicia en la década de los 80 cuando se comienza a trabajar

con antibióticos aminoglucósidos, vancomicina y teofilina. La mayoría de las veces no se seguían criterios específicos para la población pediátrica sino que se realizaba una mera adaptación de los criterios de la monitorización de fármacos en pacientes adultos.

La metodología de la monitorización implica tres etapas fundamentales: la obtención de la muestra, la determinación analítica de las concentraciones del fármaco y su interpretación en relación con la situación clínica del paciente concreto (14).

Una de las principales limitaciones para la monitorización en pediatría es la toma de muestras, dado que la frecuencia del muestreo y el volumen de sangre obtenido suelen ser dos factores críticos.

Para disminuir los problemas relacionados con la toma de muestras de sangre en la población pediátrica se recurre a métodos estadísticos de optimización del número de muestras. A su vez, la utilización de técnicas de optimización de los tiempos de muestreo permite incrementar la exactitud y precisión de los parámetros estimados a partir de un número reducido de muestras.

El fluido biológico generalmente usado en monitorización es plasma o suero obtenido de sangre venosa. Dado que la mayoría de los fármacos no se unen de forma significativa a las proteínas implicadas en la coagulación sanguínea, los términos "concentración plasmática" y "concentración sérica" se consideran equivalentes. No ocurre lo mismo con los inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y everolimus), motivo por el cual se determina su concentración en la sangre total.

Para fármacos con pKa altos, como la fenitoína, primidona o carbamacepina, puede realizarse la determinación de concentraciones en saliva, ya que su valor se aproxima a la concentración de fármaco libre en sangre (14), aunque no se trata de una determinación habitual en la práctica clínica.

Las concentraciones de medicamentos se miden una vez alcanzado el estado de equilibrio estacionario o *steady-state* (SS). A efectos prácticos se considera alcanzado cuando han transcurrido 3-5 semividas de eliminación.

Si es necesario asegurar una eficacia con rapidez, como ocurre a menudo en pacientes hospitalizados, las concentraciones plasmáticas pueden obtenerse antes de alcanzar el SS, debiéndose tener en cuenta al interpretar el resultado (18, 29).

Otro aspecto que se ha de considerar es el tiempo de extracción en relación con el momento de administración de la dosis. Para la mayoría de los fármacos, especialmente si se administran por vía oral, la extracción se realiza inmediatamente antes de administrar la dosis (concentración mínima o valle). La excepción corresponde a los antibióticos aminoglucósidos, para los cuales las concentraciones mínima y máxima (concentración pico) son relevantes desde el punto de vista clínico (18).

Para la determinación de concentraciones de fármacos se recurre a las mismas técnicas analíticas que en la población adulta. En el ámbito hospitalario los inmunoensayos (polarización de fluorescencia e inmunoenzimáticos) son los más empleados por su rapidez, sencillez, especificidad y sensibilidad. Estas técnicas cuantifican la concentración total de fármaco, es decir, el fármaco libre y el unido a proteínas plasmáticas. En ocasiones resulta necesaria la determinación de concentraciones libres de algunos fármacos que se unen extensamente a proteínas, pero la imposibilidad de obtener en niños los volúmenes necesarios hace que no se pueda disponer de este dato de forma rutinaria. Las técnicas de cromatografía líquida de alta resolución ofrecen gran versatilidad al permitir usar pequeños volúmenes de muestra y una mayor especificidad frente a los inmunoensayos, por lo que se consideran una buena alternativa, aunque requieren personal cualificado y son de elevado coste (30), por lo que no se utilizan mucho en la práctica diaria.

Para individualizar la posología en la población pediátrica puede recurrirse a métodos de dosificación a priori (nomogramas y algoritmos predictivos), métodos farmacocinéticos clásicos (regresión lineal y no lineal y modelos cinéticos mono- y bicompartimentales) y métodos de estimación bayesiana. Estos últimos se diferencian del resto en que incorporan información farmacocinética poblacional que, al combinarse con la información individual del paciente (niveles plasmáticos, edad, peso, aclaramiento de creatinina, etc.), permiten una predicción más exacta y precisa del régimen de dosificación (18). En pediatría se han desarrollado modelos poblacionales para aminoglucósidos, vancomicina, antiepilépticos y teofilina, siendo la subpoblación más estudiada la de pacientes neonatos (14).

Los programas informáticos más usados en nuestro país para la interpretación de resultados son el Abbottbase PKSystem (PKS) y el Simkin Pharmacokinetic System, CAPCIL.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Los requisitos mínimos para que la monitorización de fármacos pueda contribuir de manera efectiva a la optimización terapéutica en la población pediátrica incluyen: indicación apropiada, condiciones óptimas de muestreo, análisis correcto de las muestras, interpretación farmacocinética-farmacodinámica del resultado e intervención apropiada en respuesta al resultado.

En el momento de interpretar los datos de concentraciones séricas de un fármaco en un paciente concreto es imprescindible considerar una serie de variables debido a que pueden influir y modificar considerablemente su significado clínico. Dichas variables dependen de las características del paciente, de su enfermedad y del tratamiento recibido, así como de las condiciones de muestreo y del motivo de la monitorización (29) (tabla 3).

La interpretación de resultados en función de las características fisiopatológicas y clínicas del paciente es el requisito fundamental para

Paciente Datos demográficos Datos bioquímicos Otros datos	Edad, peso, altura y sexo Funciones hepática y renal, proteínas plasmáticas y electrolitos Hábitos y nutrición
Enfermedad	Enfermedad de base Motivo por el que se administra el fármaco Situación clínica del paciente Respuesta al tratamiento
Tratamiento farmacológico	Fármaco/s que hay que monitorizar, vía de administración y preparado comercial Pauta posológica actual y previa: fechas, dosis e intervalos Medicación concomitante
Muestreo	Tipo de muestra Tiempos de muestreo: fecha y hora Lugar y modo de obtención
Motivo de la monitorización	Individualización posológica Control periódico Sospecha de toxicidad Sospecha de incumplimiento Fracaso terapéutico

Tabla 3. *Variables que considerar para la interpretación de concentraciones séricas de un fármaco*

la elaboración del informe con las recomendaciones posológicas oportunas que permitan obtener el máximo beneficio de la monitorización (29).

A continuación se recogen los parámetros farmacocinéticos y los tiempos de muestreo de los fármacos más frecuentemente monitorizados en la práctica clínica en pediatría:

Aminoglucósidos

INDICACIONES (1)

- Insuficiencia renal o hemodiálisis.
- Tratamientos intravenosos de más de 5 días de duración.
- Tratamiento con otros fármacos nefrotóxicos (ciclosporina, anfotericina B, aminoglucósidos, furosemida, indometacina, etc.).
- Pacientes oncohematológicos.
- Quemados.
- Fibrosis quística.
- Meningitis, bacteriemia, endocarditis, pielonefritis e infección intraabdominal.
- Sospecha de infradosificación o toxicidad.

TIEMPO DE MUESTREO

Depende del régimen de administración prescrito:

- En la administración en régimen de dosis convencional o dosis múltiple diaria (DMD) deben extraerse dos muestras. La muestra para la determinación de la concentración valle se extrae en los 30 minutos previos a la siguiente dosis, recomendándose inmediatamente antes de la nueva administración. La obtención de la muestra para la determinación de la concentración pico se efectúa a los 30 minutos tras finalizar la perfusión.
- En la administración en régimen de ampliación de intervalo (DAI) las concentraciones pico presentan valores elevados y las concentraciones valle pueden ser indetectables, por lo que hay autores que consideran innecesaria su determinación. Se recomienda obtener una muestra a las 8-12 horas después de finalizada la infusión (30). Sin embargo,

en pacientes obesos, pacientes con alteraciones del nivel de hidratación o presencia de ascitis existen recomendaciones de determinar la concentración pico y valle debido a las posibles alteraciones del Vd (30).

AMIKACINA

	Tiempo de muestreo	Rango terapéutico
DMD (1, 31)	Pico	20-30 mg/l
	Valle	4-8 mg/l
DAI (30, 32)	Pico	35-40 mg/l
	12 horas	45-60 mg/l*
	Valle	< 8 mg/l < 1 mg/l

* Pacientes críticos.

GENTAMICINA Y TOBRAMICINA

	Tiempo de muestreo	Rango terapéutico
DMD (1, 31)	Pico	4-12 mg/l
	Valle	< 2 mg/l
DAI (30, 32)	Pico	15-20 mg/l
	12 horas	< 3 mg/l
	Valle	< 1 mg/l

PRIMERA DETERMINACIÓN

- DMD: en la tercera dosis.
- DAI: puede realizarse desde la primera dosis.

SEGUIMIENTO

Se recomienda una nueva extracción a los 3-4 días, a menos que la evolución clínica justifique una determinación en intervalos más cortos.

Se repite una nueva determinación siempre que se modifiquen las dosis, en las 24-48 horas posteriores a la modificación posológica (30).

Los principales parámetros farmacocinéticos de los aminoglucósidos se recogen en la tabla 4.

Vancomicina

INDICACIONES

Su monitorización en pediatría está indicada en tratamientos intravenosos de más de 3-5 días de duración y en las siguientes situaciones:

- Pacientes oncohematológicos.
- Insuficiencia renal o hemodiálisis.
- Tratamiento con otros fármacos nefrotóxicos (ciclosporina, anfotericina B, aminoglucósidos, furosemida, indometacina, etc.).
- Quemados.
- Sospecha de infradosificación o toxicidad.
- Meningitis, endocarditis, osteomielitis y neumonía.
- Bacteriemia.

TIEMPO DE MUESTREO

Concentración pico: no está recomendada generalmente para monitorizar, excepto en pacientes críticos con alteraciones de peso o en caso de infecciones localizadas en tejidos poco vascularizados. Se debe obtener 1,5-2,5 horas tras finalizar la infusión de 1 hora.

Concentración valle: 5-30 minutos antes de la siguiente dosis (33).

	Vd (l/kg) (media ± DE)	Cl (l/h/kg) (media ± DE)	t _{1/2} (h) (media ± DE)	Tiempo para alcanzar SS (h)
Neonatos	0,45 ± 0,1	0,05 ± 0,01	6 ± 2	20-40
Lactantes	0,40 ± 0,1	0,10 ± 0,05	4 ± 1	15-25
Niños	0,35 ± 0,15	0,13 ± 0,03	1,5 ± 1	3-12
Adolescentes	0,30 ± 0,1	0,11 ± 0,03	1,5 ± 1	3-12

Tabla 4. Principales parámetros farmacocinéticos de los aminoglucósidos (31)

	Vd (l/kg) (media ± DE)	Cl (l/h/kg) (media ± DE)	t _{1/2} (h) (media ± DE)	Tiempo para alcanzar SS (h)
Neonatos prematuros				
27-30 semanas EPC	0,55 ± 0,02	0,06 ± 0,004	6,6 ± 0,4	31-35
31-36 semanas EPC	0,56 ± 0,02	0,07 ± 0,004	5,6 ± 0,4	26-30
> 37 semanas EPC	0,57 ± 0,02	0,079 ± 0,004	4,9 ± 0,4	23-27
Neonatos a término	0,69-0,79	0,067 ± 0,021	6,7	34
Lactantes	0,69 ± 0,17	0,067 ± 0,021	4,1	21
Niños (2,5-11 años)	0,63 ± 0,16	0,11 ± 0,02	5,6 ± 2,1	18-39
Adolescentes (≥ 16 años)	0,62 ± 0,15	0,073 ± 0,025	7,0 ± 1,5	28-43

EPC: edad postconcepcional.

Tabla 5. Principales parámetros farmacocinéticos de la vancomicina (33)

Tiempo de muestreo	Rango terapéutico (33, 34)
Pico	No recomendado
Valle	10-15 mg/l 15-20 mg/l*

* Infecciones complicadas (bacteriemia, endocarditis, osteomielitis, meningitis y neumonía nosocomial por *Staphylococcus aureus*) y pacientes dializados.

PRIMERA DETERMINACIÓN

Debe realizarse antes de la cuarta dosis.

SEGUIMIENTO

Se recomienda una nueva extracción a los 7 días, a menos que la evolución clínica justifique una determinación en intervalos más cortos.

Se repite una nueva determinación siempre que se modifiquen las dosis, en las 24-48 horas posteriores a la modificación de la posología (30).

Los principales parámetros farmacocinéticos de la vancomicina se recogen en la tabla 5.

Antiepilépticos

INDICACIONES

- Inicio de tratamiento o cambio en el régimen de dosificación.

- Adición de fármacos con posibilidad de interacción.
- Sospecha de falta de adherencia.
- Tras cambios inesperados en la respuesta.
- Síntomas de infradosificación o toxicidad.

ÁCIDO VALPROICO

TIEMPO DE MUESTREO

Previo a la administración de la dosis matinal (35).

Tiempo de muestreo	Rango terapéutico
Valle (1)	50-100 mg/l

PRIMERA DETERMINACIÓN

Debe realizarse a los 2-4 días del inicio del tratamiento oral.

Los principales parámetros farmacocinéticos del ácido valproico se recogen en la tabla 6.

Por su elevada unión a proteínas plasmáticas (80-90%) y su cinética no lineal (dosis-dependiente), el ácido valproico es un fármaco candidato a la monitorización de su fracción libre en situaciones clínicas como hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia e insuficiencias renal y hepática (35).

ÁCIDO VALPROICO	Vd (l/kg) (media ± DE)	Cl (l/h/kg) (media ± DE)	t _{1/2} (h) (media ± DE)	Tiempo para alcanzar SS (h)
Neonatos	No disponible	0,011-0,018	17,2	86
Lactantes	0,32	0,019 ± 0,008	12,5 ± 2,8	49-77
Niños (3-16 años)	0,22 ± 0,05	0,018 ± 0,006	11 ± 4	35-75

Tabla 6. Principales parámetros farmacocinéticos del ácido valproico (35)

FENITOÍNA

Una de las razones que justifican su monitorización es su cinética no lineal dosis-dependiente.

TIEMPO DE MUESTREO

Tras la dosis de carga, a las 2 horas de finalizada la infusión intravenosa.

En dosis de mantenimiento, vía oral o intravenosa, se extrae la muestra antes de la siguiente dosis (concentración valle) (36).

Tiempo de muestreo	Población	Rango terapéutico
Valle (1)	Neonatos	8-15 mg/l*
	Niños	10-20 mg/l

* Para la determinación de fenitoína libre: 1-2 mg/l (37).

En la tabla 7 se proporcionan valores orientativos de V_{máx.} (máxima velocidad de eliminación) y K_m (constante de Michaelis-Menten).

Al igual que el ácido valproico, la fenitoína presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas (80-85%), por lo que es un fármaco candidato a la monitorización de su fracción libre en neonatos, lactantes y pacientes con hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia e insuficiencia renal (1).

FENOBARBITAL

TIEMPO DE MUESTREO

A las 2-4 semanas después del inicio o de un cambio en el régimen posológico. El momento de muestreo no es crítico debido a la poca fluctuación entre concentraciones pico y valle una vez alcanzado el estado de equilibrio estacionario; no obstante, se recomiendan las concentraciones valle (5-30 minutos antes de la dosis) (38).

Tiempo de muestreo	Rango terapéutico
Valle (1)	15-40 mg/l

	Vd (l/kg) (media ± DE)	K _m (mg/l) (media ± DE)	V _{máx.} (mg/kg/día) (media ± DE)
Neonatos y lactantes	1 ± 0,3	No disponible	No disponible
Niños			
6 meses-<4 años		6,6 ± 4,2	14 ± 4,2
4-<7 años	0,65 ± 0,2*	6,8 ± 3,5	10,9 ± 3
7-<10 años		6,5 ± 3	10,1 ± 2,6
Adolescentes (10-16 años)	0,65 ± 0,2	5,7 ± 2,7	8,3 ± 2,8

* Niños ≥ 1 año.

Tabla 7. Principales parámetros farmacocinéticos de la fenitoína (36)

	Vd (l/kg) (media ± DE)	Cl (l/h/kg) (media ± DE)	t _{1/2} (h) (media ± DE)	Tiempo para alcanzar SS (días)
Neonatos (< 2 semanas)	0,96 ± 0,02	0,0047 ± 0,0002	111 ± 34	16-30
Lactantes (2 semanas-1 año)	0,63 ± 0,09	0,0047 ± 0,0002	63 ± 5	12-14
Niños (1-19 años)	0,63 ± 0,09	0,0082 ± 0,0031	69 ± 3	14-15

Tabla 8. Principales parámetros farmacocinéticos del fenobarbital (38)

Los principales parámetros farmacocinéticos del fenobarbital se recogen en la tabla 8.

CARBAMAZEPINA

Una de las razones que justifican su monitorización es su autoinducción tiempo-dependiente (induce su propio metabolismo durante las 3-5 semanas que siguen al inicio del tratamiento) y dosis-dependiente (39).

TIEMPO DE MUESTREO

Se recomienda la extracción de concentraciones valle una vez finalizado el período de autoinducción (39).

Tiempo de muestreo	Rango terapéutico
Valle (1)	4-12 mg/l

Los principales parámetros farmacocinéticos de la carbamazepina se recogen en la tabla 9.

CARBAMAZEPINA	Vd (l/kg)	t _{1/2} (h)
Neonatos	1,5	No disponible
Niños	1,9	8-14*

* En dosis múltiple.

Tabla 9. Principales parámetros farmacocinéticos de la carbamazepina (1, 39)

Digoxina

TIEMPO DE MUESTREO

La digoxina tiene en las primeras 6 horas una fase de distribución muy lenta, por lo que se alcanzan concentraciones sanguíneas muy altas.

A partir de las 6 horas puede realizarse el muestreo; se recomienda la obtención de concentraciones valle (40).

Tiempo de muestreo	Rango terapéutico
Valle (1)	0,8-2 mcg/l

En recién nacidos es habitual la determinación de digoxina libre, a pesar de ser un fármaco que no se une extensamente a proteínas (20-40%), debido a la presencia de sustancias inmunorreactivas (DLIF: *Digoxin-Like Immunoreactive Factors*) que pueden dar lugar a valores elevados falsos en algunas técnicas analíticas (14). Las principales modificaciones farmacocinéticas de la digoxina en función de la edad se recogen en la tabla 10.

En niños existe mayor aclaramiento y Vd.

Por último, cabe indicar que la incorporación de la monitorización farmacocinética de inmunosupresores ha supuesto una mejora en la atención farmacéutica a pacientes pediátricos trasplantados, ya que permite prevenir episodios de rechazo agudo y crónico, minimizar la incidencia de toxicidad iatrogénica y realizar el seguimiento de las interacciones y la adherencia al tratamiento (41). A su vez, la reciente introducción en la práctica clínica de la monitorización de dosis de las familias de antirretrovirales, los análogos no nucleosídicos de la transcriptasa inversa y los inhibidores de la proteasa, se asocia a una mejor respuesta virológica y está siendo una herramienta útil para conocer la adherencia al tratamiento (42).

	Vd (l/kg) (media ± DE)	Cl (l/h/kg) (media ± DE)	t _{1/2} (h) (media ± DE)	Tiempo para alcanzar SS (h)
Neonatos				
Prematuros			61 ± 16	225-385
A término	10 ± 1	1,8	44 ± 13	157-283
Lactantes	16,3 ± 2,1	11,2	18 ± 9	45-135
Niños				
> 1 - < 1,5 años			No disponible	No disponible
1,5-2,5 años	16,1 ± 0,8	8	36 ± 11	124-232
2,5 - < 7 años			37 ± 16	104-267
7-12 años			No disponible	No disponible

Tabla 10. Principales parámetros farmacocinéticos de la digoxina (40)

En pacientes oncohematológicos en tratamiento con metotrexato a dosis altas (leucemia linfoblástica aguda, linfoma no Hodgkin y osteosarcoma) la monitorización de concentraciones plasmáticas resulta fundamental para evitar la aparición de reacciones adversas como mielosupresión, mucositis oral y gastrointestinal e insuficiencias hepática o renal agudas, ya que permite programar de forma adecuada la dosis de rescate con ácido fólico (43).

Como mejora continua en la atención farmacéutica en este grupo de pacientes, cabe señalar que sería conveniente diseñar e impulsar estudios multicéntricos de farmacocinética poblacional en pacientes pediátricos; como paso previo es necesario homogeneizar el proceso de monitorización de fármacos entre hospitales pediátricos.

BIBLIOGRAFÍA

- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM.** *Pediatric dosage handbook. Including neonatal dosing, drug administration, & extemporaneous preparations.* 16.ª ed. Estados Unidos; 2009.
- Barroso C, Ferré R, Gallego V, Hernández Y, Wood MA, Moreno E, et al.** *Pediatría.* En: Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde E (eds.). *Farmacia hospitalaria.* 3.ª ed. Doyma: Madrid; 2002. p. 1291-331.
- Herrera J.** *Características de la terapéutica farmacológica en pediatría.* En: Herrera J, Montero JC (eds.). *Atención farmacéutica en pediatría.* Elsevier: Madrid; 2007. p. 29-48.
- Pai VB, Nahata MC.** *Drug dosing in pediatric patients.* En: Murphy JE. *Clinical pharmacokinetics.* 4.ª ed. ASHP: Bethesda, Maryland; 2008. p. 371-89.
- Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE.** *Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children.* *N Engl J Med.* 2003; 349: 1157-67.
- Kearns GL, Reed MD.** *Clinical pharmacokinetics in infants and children: a reappraisal.* *Clin Pharmacokinet.* 1989; 17 (Suppl. 1): 29-67.
- Linday L, Dobkin JF, Wang TC.** *Digoxin inactivation by the gut flora in infancy and childhood.* *Pediatrics.* 1987; 79: 544-8.
- Nilsson A, Engberg G, Henneberg S.** *Inverse relationship between age-dependent erythrocyte activity of methemoglobin reductase and prilocaine-induced methemoglobinemia during infancy.* *Br J Anaesth.* 1990; 64: 72-6.
- Valsecchia-Malgor.** *Farmacocinética y farmacodinamia en pediatría.* Disponible en: http://www.med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen4/cap4_pediatic.pdf.
- Hayani KC, Hatzopoulos FK, Frank AL, Thummala MR, Hantsch MJ, Schatz BM, et al.** *Pharmacokinetics of once-daily dosing of gentamicin in neonates.* *J Pediatr.* 1997; 131 (1 Pt 1): 76-80.
- Kearns GL, Jungbluth GL, Abdel-Rahman SM.** *Impact of ontogeny on linezolid disposition in neonates and infants.* *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 74: 413-22.

12. **Jalling B.** Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of phenobarbital in infants given single doses. *Dev Med Child Neurol.* 1974; 16: 781-93.
13. **Krishna R, Krishnaswami S, Kittner B, Sankoh AJ, Jensen BK.** The utility of mixed-effects covariate analysis in rapid selection of doses in pediatric subjects: a case study with fexofenadine hydrochloride. *Biopharm Drug Dispos.* 2004; 25: 373-87.
14. **Martín A, Martínez J.** Farmacocinética y monitorización en pediatría. En: Herrera J, Montero JC (eds.). *Atención farmacéutica en pediatría.* Elsevier: Madrid; 2007. p. 145-58.
15. **Milsap RL, Hill MR, Szeffler SJ.** Special pharmacokinetic considerations in children. En: Evans WE, Schentg JJ, Jusko WJ (eds.). *Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring.* 3.ª ed. Vancouver; 1992. p. 10/1-10/32.
16. **Strolin Benedetti M, Baltés EL.** Drug metabolism and disposition in children. *Fundam Clin Pharmacology.* 2003; 17: 281-99.
17. **Martínez J.** Conceptos en farmacocinética clínica. En: Herrera J. *Manual de farmacia clínica y atención farmacéutica.* Elsevier: Madrid; 2003. p. 143-74.
18. **Mangues MA, Moreira da Silva R, Farré R.** Farmacocinética clínica. En: Plá R (coord.). *Curso de formación continuada en farmacoterapia de la SEFH;* 2007. p. 13-48.
19. **Mangues MA, Bonal J, Farré R, Massó JF.** Algorithms for dosage and therapeutic monitoring of theophylline. *Drug Intell Clin Pharm.* 1988; 22: 893-4.
20. **Best Under JB, Reed MD, Blumer JL.** Principles of drug biodisposition in the neonate. Part I and II. *Clinical pharmacokinetics.* 1988; 14: 189-216; 261-86.
21. **Dobrito A, García A, Hernández Y, Sánchez Lerma B.** Pediatría. En: Plá R (coord.). *Curso de formación continua en farmacoterapia de la SEFH.* Arán: Madrid; 2007. p. 13-73.
22. **Cantón R, Cobos N, De Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al.** Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41: 1-25.
23. **Pai VB, Nahata MC.** Drug dosing in pediatric patients. En: Murphy JE. *Clinical pharmacokinetics.* 4.ª ed. ASHP: Bethesda, Maryland; 2008. p. 371-89.
24. **Touw DJ, Westerman EM, Sprij AJ.** Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. *Clin Pharmacokinet.* 2009; 48: 71-88.
25. **Cabañas MJ, Farré R, Juárez JC.** Atención farmacéutica en pediatría. Disponible en: <http://www.proescuela.com/ARCHIVOS%20SISTEMA/AF%20ARCHIVOS/CURSO%20DE%20AF%20SFH/AF%20PEDIATRIA%202.pdf>.
26. **Barroso C, Ferré R, Gallego V, Hernández Y, Wood MA, Moreno E, et al.** Pediatría. En: Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde E (eds.). *Farmacia Hospitalaria.* 3.ª ed. Doyma: Madrid; 2002. p. 1291-331.
27. **Buck ML.** Pharmacokinetic changes during extracorporeal membrane oxygenation: implications for drug therapy of neonates. *Clin Pharmacokinet.* 2003; 42: 403-17.
28. **Domínguez A, Fernández de Gatta MM.** Introducción a la monitorización de concentraciones de fármacos y nuevas perspectivas. En: XXVIII Curso de monitorización de fármacos en la práctica clínica. Universidad de Salamanca; 2011.
29. **Calvo MV, García MJ, Martínez J, Fernández MM.** En: Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde E (eds.). *Farmacia Hospitalaria.* 3.ª ed. Doyma: Madrid; 2002. p. 625-65.
30. **Grupo de Estudio de Infección en el paciente crítico (GEIPC-SEIMC), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Sociedad Española de Farmacología Clínica, Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos (SANAC).** Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. *Farm Hosp.* 2008; 32: 113-23.
31. **Murphy JE. Aminoglycosides (AHFS 8:12.02).** En: Murphy JE. *Clinical pharmacokinetics.* 4.ª ed. ASHP: Bethesda, Maryland; 2008. p. 27-60.
32. **Palomino J, Pachón J.** Aminoglucósidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003; 21: 105-15.
33. **Capitano B, Frye RF, Matzke GR.** Vancomycin (AHFS 8:12.28). En: Murphy JE. *Clinical pharmacokinetics.* 4.ª ed. ASHP: Bethesda, Maryland; 2008. p. 329-44.
34. **Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billeter M, et al.** Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009; 66: 82-98.
35. **Gidal BE.** Valproic Acid (AHFS 28:12.92). En: Murphy JE. *Clinical pharmacokinetics.* 4.ª ed. ASHP: Bethesda, Maryland; 2008. p. 315-27.

- 36. Winter ME.** Phenytoin and Fosphenytoin (AHFS 28:12.12). En: Murphy JE. *Clinical pharmacokinetics*. 4.ª ed. ASHP: Bethesda, Maryland; 2008. p. 247-64.
- 37. López-Samblas AM, Behbahani K, Chivite J.** Drug dosing in the neonate. En: Murphy JE. *Clinical pharmacokinetics*. 3.ª ed. ASHP: Bethesda, Maryland; 2005. p. 397-412.
- 38. Anderson DM, Tallian KB.** Phenobarbital (AHFS 28:12.04 and 28:24.04). En: Murphy JE. *Clinical pharmacokinetics*. 4.ª ed. ASHP: Bethesda, Maryland; 2008. p. 235-46.
- 39. Garnett WR, Bainbridge JL, Johnson SL.** Carbamazepine (AHFS 28:12.92). En: Murphy JE. *Clinical pharmacokinetics*. 4.ª ed. ASHP: Bethesda, Maryland; 2008. p. 121-38.
- 40. Job ML, Page RL.** Digoxin (AHFS 24:04). En: Murphy JE. *Clinical Pharmacokinetics*. 4.ª ed. ASHP: Bethesda, Maryland; 2008. p. 139-52.
- 41. Marqués MR, Gil MI, Fernández MJ.** Farmacocinética de los inmunopresores. En: Poveda JL, Font I, Monte E (eds.). *Bases para la atención farmacéutica al paciente trasplantado*. 2.ª ed. Madrid; 2009. p. 93-104.
- 42. Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/ SPNS para el seguimiento del paciente pediátrico infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).** Junio de 2009. Disponible en: <http://www.msps.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/recoSeguimientoPediaticoVIHJunio09.pdf>.
- 43. Aumente D.** Monitorización de metotrexato. En: XXVIII Curso de monitorización de fármacos en la práctica clínica. Universidad de Salamanca, 2011.