



# 1. Las peculiaridades del niño y los fármacos: farmacocinética, farmacodinámica y desarrollo

*Mónica Saldaña Valderas*

## INTRODUCCIÓN

Durante décadas, la aproximación clásica –y errada– a la farmacología clínica pediátrica consistió en considerar a los niños como “adultos en miniatura”. Esta concepción y la dificultad de realizar ensayos clínicos en poblaciones pediátricas por diversas razones –“éticas”, económicas y prácticas– llevaron a extrapolar los datos clínicos procedentes de las investigaciones en adultos a la población pediátrica. Sin embargo, el comportamiento de los fármacos en adultos y en niños no es comparable en absoluto.

Desde su nacimiento, los niños están sometidos a complejos procesos de crecimiento y maduración que se inician intraútero y que marcan notables diferencias con los adultos; dado que niños y adultos no son comparables, los datos farmacológicos procedentes de los adultos no pueden ser extrapolados a los niños con una simple regla de proporcionalidad basada en el tamaño corporal, sea por peso o por superficie.

Los medicamentos se comportan de forma diferente en adultos y niños, tanto desde el punto de vista farmacocinético como farmacodinámico, por tres razones fundamentales:

- Los parámetros que determinan los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (procesos ADME) son diferentes en los niños debido al crecimiento y a la maduración de los sistemas y aparatos que en ellos intervienen.
- Los efectos de los medicamentos pueden ser distintos tanto en la magnitud como en la naturaleza de la respuesta. Por ejemplo, algunos efectos adversos solo ocurren en niños debido a los procesos de maduración y crecimiento, como es el caso de la coloración de los dientes por tetraciclinas. Otro ejemplo es la diferente respuesta a los opiáceos en el recién nacido, debido a la diferenciación incompleta de los receptores opioides (1).
- Las enfermedades pueden ser diferentes en niños y adultos porque difiere su etiología o epidemiología (enfermedades infecciosas), porque es diferente su histopatología (neoplasias) o porque hay entidades que afectan de forma exclusiva a la población pediátrica (ciertas formas de epilepsia, como los síndromes de Lennox Gstaax y de West).

## LA NECESIDAD DE INVESTIGAR CON MEDICAMENTOS EN PEDIATRÍA

Dado que los fármacos no se comportan de idéntica forma en adultos y niños, es imprescindible realizar estudios clínicos específicos en la población pediátrica que permitan caracterizar el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los fármacos en los niños, evaluar su eficacia en ciertas circunstancias y describir su perfil de seguridad.



## Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

La caracterización de la farmacocinética y farmacodinámica de un medicamento en Pediatría puede llevarse a cabo mediante estudios de farmacocinética y farmacodinámica de poblaciones.

La farmacocinética de poblaciones consiste en el estudio de la variabilidad de las concentraciones de un medicamento entre individuos que reciben dosis clínicamente relevantes de ese medicamento e identificar los factores fisiopatológicos que pueden afectar a la relación dosis-concentración (2). Inicialmente, la farmacocinética de poblaciones estimó los valores medios de los parámetros farmacocinéticos a partir de datos procedentes de la práctica clínica habitual en un grupo de pacientes o población (3), pero posteriormente las compañías farmacéuticas reconocieron la utilidad de aplicar la farmacocinética de poblaciones a los datos procedentes de los estudios fase III, y actualmente las agencias reguladoras recomiendan la realización de este tipo de estudios (4).

El enfoque de la farmacocinética y la farmacodinámica de poblaciones obvia las dificultades prácticas –y éticas– que supone la extracción de las numerosas muestras seriadas que un estudio farmacocinético convencional requiere, por lo que la farmacocinética de poblaciones resulta de particular interés en Pediatría y ha permitido identificar los regímenes posológicos más adecuados para numerosos medicamentos de uso pediátrico: aminoglucósidos, antirretrovirales, anticonvulsivos o anestésicos, entre otros (5).

### PROCESOS DE MADURACIÓN Y CRECIMIENTO

Los procesos de maduración y crecimiento condicionan una serie de diferencias fisiológicas en los niños que afectan a los procesos ADME o a la respuesta a los fármacos.

#### *Función renal*

Tanto la filtración glomerular como la secreción tubular están significativamente reducidas en el neonato prematuro y en el recién nacido a término con respecto a los niños más mayores. La maduración de la función renal es un proceso dinámico que se inicia en la etapa fetal y se completa en la infancia temprana (6).

La tasa de filtración glomerular aumenta rápidamente en los primeros 15 días de vida y alcanza la función de un adulto entre los 8 y los 12 meses de edad. La tasa de filtración glomerular del feto es de 0,7 a 2 mL/min, de 2 a 4 mL/min para el recién nacido a término y alcanza los valores del adulto, es decir, 120 mL/min, entre los 4 y los 8 meses de vida.

El desarrollo de la función tubular es más lento que el de la filtración glomerular, de manera que, en el momento del nacimiento, la tasa de secreción tubular renal y el flujo sanguíneo renal presentan unos valores de entre el 20% y el 30% de los del adulto (7).

La inmadurez de la función renal en el recién nacido afecta de manera importante al aclaramiento de los fármacos de eliminación renal, ya que la función renal reducida



disminuye el aclaramiento y, por consiguiente, los fármacos se acumulan. Por ello, la administración de fármacos que se eliminan por el riñón requiere ajustar la dosis.

### *Función hepática*

Al igual que sucede con la función renal, la función hepática está sustancialmente reducida durante el periodo neonatal y no alcanza su madurez hasta los 2 años de edad (8).

El contenido total de citocromo P450 en el hígado fetal es del 30 al 60% del que es propio del adulto, que se alcanza en torno a los 10 años de edad (9). La expresión de las isoformas del citocromo P450 es muy variable durante los primeros meses de vida y depende de la edad. La isoforma CYP3A7 es la que predomina en el hígado fetal (10), se incrementa poco después del nacimiento y luego desciende a los valores indetectables de los adultos. Horas después del nacimiento, se puede detectar la isoforma CYP2E1 y, poco después, la isoforma CYP2D6. Las isoformas CYP3A4 y CYP2C aparecen en la primera semana de vida y la isoforma CYP1A2, que es la última en aparecer, a los 3 meses de vida (11).

Aún no se ha determinado de manera definitiva cuál es la ontogenia de las enzimas que participan en los procesos metabólicos de la fase II. Con respecto a la glucuronidación, la actividad UDP glucuronosiltransferasa es prácticamente indetectable en el hígado fetal y su actividad se incrementa inmediatamente tras el nacimiento (11). Así, por ejemplo, la actividad UGT2B7, en términos de glucurónido de morfina, puede detectarse en fetos pretérmino de 24 semanas (12). La formación de glucuronocompuestos alcanza los valores del adulto entre el tercer y cuarto años de vida (13).

El metabolismo hepático de la bilirrubina aún no está desarrollado en el recién nacido (14). La bilirrubina se une de forma reversible a la albúmina, y la afinidad de la bilirrubina por la albúmina es independiente de la edad gestacional y menor en el recién nacido que en el adulto. Ciertos medicamentos, como las sulfonamidas, pueden desplazar a la bilirrubina de su unión con la albúmina; la bilirrubina libre puede cruzar la barrera hematoencefálica inmadura e impregnar los núcleos de la base, produciendo el cuadro clínico conocido con el término alemán de *kernicterus*. No obstante, al parecer, la glicoproteína P también podría desempeñar un papel importante en el transporte de la bilirrubina a través de la barrera hematoencefálica (15).

### *Función del tracto gastrointestinal*

En general, la absorción de los fármacos en la edad infantil suele ser más lenta en los recién nacidos y niños pequeños que en los niños mayores o en los adultos, por lo que la  $t_{\text{máx}}$  suele ser mayor en niños y la  $C_{\text{máx}}$  se alcanza más tarde. Ejemplos de fármacos con una absorción enteral menor o retardada son el fenobarbital, las sulfonamidas y la digoxina (16). Los principales factores que determinan la absorción de los medicamentos son la velocidad del vaciado gástrico y la motilidad intestinal. Durante la primera semana de vida la velocidad del vaciado gástrico es elevada. La actividad motora intestinal madura a lo largo de la infancia temprana.



## Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

Los cambios en el pH intestinal también pueden modificar el grado de absorción, al afectar al grado de ionización del fármaco. En el momento del nacimiento el pH gástrico oscila entre 6 y 8, y posteriormente desciende (17). Así, en el periodo neonatal, el pH intragástrico es relativamente elevado, por lo que la biodisponibilidad de medicamentos que se comportan como ácidos fuertes administrados por vía enteral es más elevada en los recién nacidos que en los niños mayores; a la inversa, los ácidos débiles requerirán dosis más elevadas debido a su menor absorción.

### *Función del páncreas exocrino*

La maduración de la función exocrina pancreática también puede afectar a la absorción entérica de los medicamentos. La síntesis y el transporte de ácidos biliares son menores en el neonato que en el adulto. En el momento del nacimiento, la actividad pancreática es baja y la actividad enzimática es inferior en el prematuro que en el recién nacido a término. La actividad lipasa aparece entre las semanas 34 y 36 de gestación y se incrementa 20 veces en los primeros 9 meses de vida. La actividad amilasa se inicia en el feto de forma muy temprana, en torno a la semana 23 de gestación; sin embargo, se mantiene muy baja tras el nacimiento, de manera que representa solo el 10% de la del adulto (18).

### *Función inmunológica*

El sistema inmunitario fetal es muy inmaduro, probablemente con el propósito biológico protector de impedir el rechazo materno (19). En el periodo neonatal los linfocitos B son inmaduros y portan en su superficie IgM (respuesta inmunitaria primaria) e IgD (respuesta inmunitaria secundaria). Una vez hayan contactado con el antígeno, madurarán definitivamente y portarán únicamente una clase de Ig de superficie con especificidad antigénica. La inmunidad mediada por anticuerpos en el recién nacido y en el lactante se basa fundamentalmente en la IgM frente a la IgG, que es la predominante en el niño. Estos aspectos son cruciales en la inmunidad frente a las infecciones y en la vacunación (20). Otro factor característico es la lactancia materna, que incrementa la respuesta a las vacunas orales y parenterales (21).

### *Crecimiento y maduración ósea*

El crecimiento es un proceso muy complejo determinado por un mecanismo poligénico en el que también intervienen hormonas, factores de crecimiento, factores neuroendocrinos y factores exógenos. El periodo de crecimiento abarca hasta los 20 años de edad y se inicia en el periodo fetal, fase en la que el crecimiento es más intenso que en ninguna otra etapa de la vida. El crecimiento no se produce de forma constante, sino de manera dinámica e intermitente.

Una vez que se produce el cierre de las epífisis de los huesos largos (16 años en la mujer y 18 años en los varones), tiene lugar un alargamiento residual de 1-2 cm que se puede prolongar hasta los 25 años. En este momento culmina el crecimiento (22).

Un ejemplo característico de fármacos que interfieren en el crecimiento son los corticosteroides, cuya administración se relaciona con retraso del crecimiento, reducción de la secreción de hormona del crecimiento y pérdida de sensibilidad de los tejidos a la misma (23).



## LA HETEROGENEIDAD DE LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

A las diferencias mencionadas anteriormente se añade una peculiaridad característica y exclusiva de la población pediátrica. Debido a los procesos de maduración y crecimiento que tienen lugar en los niños, la población pediátrica resulta sumamente heterogénea, pues se consideran pacientes pediátricos tanto el prematuro extremo como el adolescente, con las obvias diferencias que existen entre ambos.

Esta heterogeneidad ha obligado a establecer una clasificación de la población pediátrica según la edad, que incluye categorías o rangos de edad que presentan características diferenciales desde el punto de vista farmacológico.

Existen numerosas clasificaciones de la población pediátrica según la edad. La Conferencia Internacional de Armonización (ICH por su sigla en inglés) adoptó en el año 2001 la "Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population" (24). Esta guía se elaboró y adoptó para animar a las compañías farmacéuticas a investigar en la población pediátrica y para facilitar el desarrollo de medicamentos en esta población. La guía proporciona una serie de recomendaciones sobre puntos clave en el desarrollo de un fármaco, tales como la seguridad, la eficacia y los aspectos éticos de la investigación en esta población particularmente vulnerable.

Esta guía es la actualmente aceptada en la UE tanto desde el punto de vista clínico como regulador. Los rangos de edad establecidos por esta clasificación son los que se recogen en la Tabla I.1.1.

---

**Tabla I.1.1. Clasificación por edades de los pacientes pediátricos (ICH) (24)**

---

- Recién nacidos prematuros (<37 semanas de gestación)
- Recién nacidos a término (<27 días)
- Lactantes (28 días-23 meses)<sup>1</sup>
- Niños (2 años-11 años)<sup>1,2</sup>
  - 2 años-5 años
  - 6 años-11 años
- Adolescentes (12 a 17 años)<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup>Ambos extremos están incluidos en el rango de edad considerado.

<sup>2</sup>A efectos de participación en ensayos clínicos, la categoría "Niños" se suele dividir en dos subcategorías.

Aunque el objetivo de esta Guía es proporcionar una serie de recomendaciones para el desarrollo clínico de medicamentos dirigidos a la población pediátrica, sus consideraciones son también relevantes desde el punto de vista clínico y farmacológico. En ella se caracterizan adecuadamente las características fisiológicas o patológicas de cada etapa del desarrollo del niño.



## Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

### *Recién nacidos pretérmino*

Esta es una categoría muy compleja, debido a su gran heterogeneidad. En esta categoría se incluye, por ejemplo, tanto a un pretérmino de 24 semanas (extremo) de muy bajo peso como a un pretérmino de 36 semanas. Por ello es preciso considerar los siguientes factores: la edad gestacional y el tiempo desde el nacimiento, las funciones hepática y renal, las concentraciones de proteínas, en especial bilirrubina, así como de albúmina y de  $\alpha$  1-gluco proteína, por su capacidad de unión a los medicamentos, el paso de la barrera hematoencefálica, ciertas patologías y condiciones únicas del recién nacido como el síndrome del distrés del recién nacido o la persistencia del *ductus* arterial, la enterocolitis necrotizante, la hemorragia intraventricular o la retinopatía del prematuro.

### *Recién nacidos a término (0 a 27 días)*

Los volúmenes de distribución de los medicamentos pueden ser diferentes de los de niños mayores debido al diferente contenido de grasa y agua y a la relación de la superficie corporal y el peso.

En este grupo de edad la absorción oral de los fármacos podría ser menos predecible que en los pacientes pediátricos mayores y las funciones hepática y renal son inmaduras y cambiantes, por lo que es preciso ajustar las dosis de los medicamentos; no obstante, los recién nacidos pueden verse menos afectados por ciertos efectos adversos, como por ejemplo la nefrotoxicidad por aminoglicósidos.

### *Lactantes (28 días a 23 meses)*

Durante esta etapa se produce una maduración rápida del sistema nervioso central (SNC) y del sistema inmunitario y se produce un incremento considerable del crecimiento.

La absorción a partir de la administración oral es más predecible y las funciones hepática y renal han madurado, de forma que entre el año y los 2 años de vida el aclaramiento de muchos medicamentos puede ser superior al de los adultos.

### *Niños (2 a 11 años)*

En este grupo se diferencian dos subcategorías: preescolares, de 2 a 5 años; y escolares, de 6 a 11 años.

En general, entre los 2 y los 11 años de edad las funciones hepática y renal son maduras, e incluso el aclaramiento puede ser superior al de los adultos.

La llegada de la pubertad, que a veces se presenta al final de esta etapa, particularmente en las niñas, puede afectar al metabolismo de algunos fármacos, como la teofilina.

### *Adolescentes (12 a 16-18 años)*

Este es un periodo crítico en la maduración sexual; ciertos medicamentos podrían interferir con la acción de las hormonas y alterar el desarrollo puberal normal.



Por otra parte, los medicamentos o la propia enfermedad pueden acelerar o retardar la aparición de la pubertad y afectar al crecimiento y la talla.

Algunas enfermedades están influenciadas por los cambios hormonales que se producen durante la pubertad como, por ejemplo, el incremento de la resistencia a la insulina en la diabetes *mellitus* o la recidiva de las crisis epilépticas coincidiendo con la menarquía.

## FARMACOLOGÍA CLÍNICA NEONATAL

El hecho de que algunos efectos adversos “clásicos” de los fármacos, tales como el *kernicterus* por sulfonamidas o el “síndrome gris” por cloranfenicol, fueran descritos en los neonatos ha condicionado una práctica clínica muy conservadora (25) ante la ausencia de estudios clínicos que caracterizaran la farmacocinética, la farmacodinámica y la seguridad de los medicamentos empleados en los neonatos.

El campo de la farmacología clínica neonatal ha suscitado un creciente interés en los últimos años (26, 27) y los neonatólogos están asistiendo a la autorización por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) de medicamentos para enfermedades graves en la población neonatal gracias a la realización de ensayos clínicos aleatorizados y controlados en esta población.

La utilización de medicamentos en los neonatos debe tener en cuenta que los órganos, funciones y aparatos pueden llegar a ser extremadamente inmaduros. Así, ya se han comentado las características de las funciones hepática, renal y del páncreas exocrino y la inmadurez del tracto digestivo, determinantes en los procesos de ADME de los medicamentos.

A estos factores deben añadirse las características fisiológicas del recién nacido o del prematuro, que pueden también afectar a los procesos ADME, como son la distribución de agua y de grasa, la unión a proteínas y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, determinantes de la distribución de los fármacos.

La proporción de agua es mayor en el prematuro (85%) y en el recién nacido a término (75%) que en el adulto (65%), por lo que los fármacos hidrosolubles con escasa unión a proteínas, como las sulfamidas, penicilinas o aminoglucósidos, tendrán un volumen de distribución mayor en el prematuro.

La proporción de grasa es menor en el prematuro (3%) o en el recién nacido a término (12%) que en el niño de un año (30%) o en el adulto (18%), por lo que los fármacos liposolubles tendrán un menor volumen de distribución.

La fracción libre de los fármacos en el neonato es mayor que en el adulto debido a la menor concentración de albúmina y de alfa 1 glucoproteína y a la menor afinidad de ciertos fármacos.



La permeabilidad de la barrera hematoencefálica es mayor en el neonato, por lo que se potenciará el efecto de los medicamentos que ejercen su efecto en el SNC, como los opiáceos, los ansiolíticos, los anestésicos generales o los barbitúricos (28).

A todo ello hay que añadir los factores patológicos que pueda presentar el neonato, como la alteración de la función pulmonar, la presencia de edemas, que reduce las concentraciones de los medicamentos, o la deshidratación, que las aumenta, o la presencia de uremia, síndrome nefrótico, insuficiencia hepática o malnutrición, que puede condicionar una reducción considerable de la unión de los fármacos a las proteínas.

### FARMACOLOGÍA CLÍNICA EN EL NIÑO EN ESTADO CRÍTICO

El tratamiento farmacológico del paciente pediátrico en estado crítico supone un reto para el intensivista pediátrico, ya que a los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos debidos a la edad se unen las alteraciones fisiopatológicas de múltiples órganos y sistemas. De hecho, la mayoría de los niños que ingresan en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos presentan afectación multiorgánica. A estas circunstancias se une el hecho de que con gran frecuencia es necesario emplear numerosos fármacos, por lo que la probabilidad de que aparezcan interacciones medicamentosas se incrementa considerablemente (29) y, con ello, el riesgo de reacciones adversas a medicamentos.

En el paciente pediátrico en estado crítico se dan una serie de circunstancias que pueden afectar a la farmacocinética y la farmacodinámica de los medicamentos, como son la disfunción renal, la disfunción hepática y la disfunción cardíaca.

### CONCLUSIONES

- El comportamiento de los fármacos en adultos y niños no es comparable, ya que los niños están sometidos a procesos continuos de crecimiento y maduración.
- La población pediátrica es muy heterogénea, por lo que es preciso establecer categorías de edad.
- Es imprescindible evaluar mediante ensayos clínicos controlados en las diferentes categorías de edad pediátrica las características farmacocinéticas, farmacodinámicas, el perfil de seguridad de los medicamentos y, en determinadas circunstancias, su eficacia, para garantizar su uso seguro.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Latasch L, Freye E. Pain and opioids in preterm and newborns. *Anaesthesist* 2002 Apr; 51 (4): 272-84.
2. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe V. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm* 1977; 5: 445-479.
3. Calvo Malvar M, Benítez Estévez AJ. Papel de los modelos farmacocinéticos de población. Revisión de métodos. *Química Clínica* 2004; 23 (6): 417-422.



4. Bonate PL. Recommended Reading in Population Pharmacokinetic Pharmacodynamics. The AAPS Journal 2005; 7 (2): Article 37.
5. Thomson. Population Pharmacokinetics and pharmacodynamics. En: Jacqz-Aigrain E, Choonara I (ed). Paediatric Clinical Pharmacology. Taylor and Francis Group, 2006.
6. Zuppa AF, Barret JS. Farmacocinética y farmacodinámica en el niño en estado crítico. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55: 735-755.
7. Yokoi T. Essentials for starting a pediatric clinical study (1): Pharmacokinetics in children. *J Toxicol Sci* 2009; 34 (II): SP307-SP312.
8. Beath SV. Hepatic function and physiology in the newborn. *Semin Neonatol* 2003 Oct; 8 (5): 337-46.
9. Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Wakamiya N, Ueng YF, Guengerich FP, Inui Y. Characterization of microsomal cytochrome P450 enzymes involved in the oxidation of xenobiotic chemicals in human fetal liver and adult lungs. *Drug Metab Dispos* 1996 May; 24: 515-522.
10. Lacroix D, Sonnier M. Expression of CYP3A in the human liver. Evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. *Eur J Biochem* 1997; 247: 625-634.
11. Blake MJ, Castro L, Leedor JS, Kearns GL. Ontogeny of drug metabolizing enzymes in the neonate. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2005; 10: 123-138.
12. Scott CS, Riggs KW, Ling EW, Fitzgerald CE, Hill ML, Grunau RV, Solimano A, Craig KD. Morphine pharmacokinetics and pain assessment in premature newborns. *J Pediatr* 1999; 135: 423-9.
13. Koren G. Special aspects of perinatal and pediatric pharmacology. En: Katzung H, Master, Trevor (ed). *Basic and clinical pharmacology*. New York: McGraw Hill 2009: 1025-36.
14. Variaciones individuales e interacciones farmacológicas. En: Rang y Dale (ed). *Farmacología*. Barcelona: Elsevier Churchill Livingstone 2008: 739-750.
15. Hansen TW. Mechanisms of bilirubin toxicity: clinical implications. *Clin Perinatol* 2002; 29 (4): 765-778.
16. Heimann, G. Enteral absorption and bioavailability in children in relation to age. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 18: 43-50.
17. Van der Anker JN. Problems with medicines in the newborn infant. En: Jacqz-Aigrain E, Choonara I (ed). *Paediatric Clinical Pharmacology* Laussane: Taylor & Francis Group and Fontis Media, 2006.
18. Blummer JL, Reed MD. Principles of neonatal pharmacology. En: Yaffe SJ, Aranda JV (ed). *Neonatal and pediatric pharmacology. Therapeutic principles in practice*. 3<sup>rd</sup> edition. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins 2005: 146-157.
19. Clapp DW. Developmental Regulation of the Immune System. *Semin Perinatol* 2006; 30: 69-72.
20. Cruz-Hernández M, Botet-Mussons F. Características del recién nacido normal. En: Cruz-Hernández M (ed). *Tratado de Pediatría*. 9.ª edición. Madrid: Ergón 2006: 49-57.
21. Molina Font JA, Valenzuela A. Lactancia natural. En: Cruz-Hernández M (ed). *Tratado de Pediatría*. 9.ª edición. Madrid: Ergón 2006: 647-659.
22. Tojo R, Leis R. Crecimiento normal. En: Cruz-Hernández M (ed). *Tratado de Pediatría*. 9.ª edición. Madrid: Ergón 2006: 845-855.
23. Dukes MNG. *Meyler's Side Effects of Drugs*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V 1992.
24. ICH Topic E 11. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. Step 5. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99).



## Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica

25. Blumer JL, Reed MD. Principles of neonatal pharmacology. En: Jaffe SJ, Aranda JV (ed). Neonatal and pediatric Pharmacology. Therapeutic principles in practice. 3<sup>rd</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
26. Van den Ander JN. Perinatal pharmacology. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 2005; 10: 113-114.
27. Dotta A, Braguglia A, Salvatori G. Pharmacological research in neonatology. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 2011; 24 (S1): 44-46.
28. Armijo JA, Benítez J. Factores fisiológicos que condicionan la respuesta a fármacos. En: Flórez J (ed). Farmacología humana. 4.<sup>a</sup> edición. Barcelona: Masson 2004: 115-139.
29. Lieh Lai M, Sarnaik AP. Therapeutics applications in pediatric intensive care. En: Yaffe SJ, Aranda JV (ed). Neonatal and pediatric pharmacology. Therapeutic principles in practice. 3<sup>rd</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2005: 261-277.