

DOI: 10.26820/recimundo/9.(2).abril.2025.733-749

URL: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/2689>

EDITORIAL: Saberes del Conocimiento

REVISTA: RECIMUNDO

ISSN: 2588-073X

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Artículo de revisión

CÓDIGO UNESCO: 32 Ciencias Médicas

PAGINAS: 733-749



Farmacocinética de medicamentos en pacientes pediátricos. Una revisión sistemática

Pharmacokinetics of medicines in pediatric patients. A systematic review

Farmacocinética dos medicamentos em pacientes pediátricos. Uma revisão
sistemática

**Ana de la Mercedes Grijalva Endara¹; William Johny Jiménez Jiménez²; Mara Carolina Triviño Bonilla³;
María de los Angeles Castillo Castillo⁴**

RECIBIDO: 10/03/2025 **ACEPTADO:** 19/04/2025 **PUBLICADO:** 11/07/2025

1. Magíster en Cambio Climático; Magíster en Auditoría de la Gestión de la Calidad; Especialista en Auditoría de Gestión de la Calidad; Diploma Superior de Auditoría de Gestión de la Calidad; Doctora en Ciencias Ambientales; Química Farmacéutica; Universidad de Guayaquil; Guayaquil, Ecuador; ana.grijalvae@ug.edu.ec;  <https://orcid.org/0000-0003-2029-8601>
2. Magíster en Epidemiología; Abogado; Doctor en Bioquímica y Farmacia; Químico y Farmacéutico; Universidad de Guayaquil; Guayaquil, Ecuador; william.jimenezj@ug.edu.ec;  <https://orcid.org/0000-0001-6302-5481>
3. Magíster en Auditoría de la Gestión de la Calidad; Diploma Superior de Auditoría de Gestión de la Calidad; Licenciado en Contabilidad y Auditoría Contador Público Auditor; Universidad de Guayaquil; Guayaquil, Ecuador; mara.trivinob@ug.edu.ec;  <https://orcid.org/0009-0009-0744-5559>
4. Especialista en Epidemiología; Especialista en Medicina Tropical; Médico; Universidad de Guayaquil; Guayaquil, Ecuador; mariangeles.castilloc@ug.edu.ec;  <https://orcid.org/0000-0002-9920-6724>

CORRESPONDENCIA

Ana de la Mercedes Grijalva Endara
ana.grijalvae@ug.edu.ec

Guayaquil, Ecuador

RESUMEN

Antecedentes: La farmacocinética (FC) en niños muestra variaciones notables debido a su desarrollo, lo que complica la aplicación de datos obtenidos de adultos. Estas diferencias impactan la seguridad y efectividad de los medicamentos, subrayando la necesidad de contar con evidencia específica para cada grupo de edad. **Objetivo:** Resumir los parámetros farmacocinéticos (como clearance, vida media y volumen de distribución) en niños, así como sus variaciones en función de la edad, el peso y el desarrollo orgánico. **Materiales y Métodos:** Se llevó a cabo una revisión sistemática siguiendo la metodología PRISMA. Se realizó una búsqueda en PubMed, Embase y Cochrane (2001-2025) utilizando términos MESH: "*pharmacokinetics*", "*pediatrics*", "*drug metabolism*". Se incluyeron ensayos clínicos y estudios de cohorte que reportaran parámetros de FC en menores de 18 años. Dos revisores evaluaron la elegibilidad, extrajeron datos y analizaron el riesgo de sesgo utilizando herramientas GRADE. **Resultados:** De 1.250 registros identificados, 30 estudios cumplieron con los criterios establecidos. Se encontraron diferencias significativas en el clearance de fármacos metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, midazolam) entre lactantes y adolescentes (una reducción del 30-50%). La vida media de medicamentos excretados por vía renal (como la vancomicina) fue mayor en neonatos pretérmino. La heterogeneidad fue alta ($I^2 > 75\%$) en los análisis por subgrupos. **Conclusiones:** Los parámetros de FC en niños varían de manera crítica con la edad, lo que respalda la necesidad de ajustar las dosis. Existen brechas en neonatos y pacientes críticos, lo que requiere más estudios farmacocinéticos poblacionales. Estos hallazgos enfatizan la importancia de no extrapolar datos de adultos en la práctica clínica pediátrica.

Palabras clave: Farmacocinética pediátrica, Dosificación de medicamentos, Ontogenia enzimática, Variabilidad farmacológica, Revisión sistemática PRISMA.

ABSTRACT

Background: Pharmacokinetics (PK) in children show notable variations due to their development, which complicates the application of data obtained from adults. These differences impact the safety and effectiveness of medications, highlighting the need for specific evidence for each age group. **Objective:** To summarize pharmacokinetic parameters (such as clearance, half-life, and volume of distribution) in children, as well as their variations based on age, weight, and organ development. **Methods:** A systematic review was conducted following the PRISMA methodology. A search was conducted in PubMed, Embase, and Cochrane (2001-2025) using MESH terms: "*pharmacokinetics*," "*pediatrics*," and "*drug metabolism*." Clinical trials and cohort studies reporting PK parameters in children under 18 years of age were included. Two reviewers assessed eligibility, extracted data, and analyzed the risk of bias using GRADE tools. **Results:** Of 1,250 records identified, 30 studies met the established criteria. Significant differences were found in the clearance of drugs metabolized by CYP3A4 (e.g., midazolam) between infants and adolescents (a 30-50% reduction). The half-life of renally excreted drugs (such as vancomycin) was longer in preterm infants. Heterogeneity was high ($I^2 > 75\%$) in subgroup analyses. **Conclusions:** PK parameters in children vary critically with age, supporting the need for dose adjustment. There are gaps in neonates and critically ill patients, requiring further population pharmacokinetic studies. These findings emphasize the importance of not extrapolating adult data in pediatric clinical practice.

Keywords: Pediatric pharmacokinetics, Drug dosing, Enzyme ontogeny, Pharmacological variability. Systematic review PRISMA.

RESUMO

Antecedentes: A farmacocinética (PK) em crianças apresenta variações notáveis devido ao seu desenvolvimento, o que complica a aplicação dos dados obtidos em adultos. Essas diferenças afetam a segurança e a eficácia dos medicamentos, destacando a necessidade de evidências específicas para cada faixa etária. **Objetivo:** Resumir os parâmetros farmacocinéticos (como depuração, meia-vida e volume de distribuição) em crianças, bem como suas variações com base na idade, peso e desenvolvimento dos órgãos. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática seguindo a metodologia PRISMA. Foi realizada uma pesquisa no PubMed, Embase e Cochrane (2001-2025) usando os termos MESH: "*farmacocinética*", "*pediatria*" e "*metabolismo de medicamentos*". Foram incluídos ensaios clínicos e estudos de coorte que relatavam parâmetros PK em crianças menores de 18 anos. Dois revisores avaliaram a elegibilidade, extrairam dados e analisaram o risco de viés utilizando ferramentas GRADE. **Resultados:** Dos 1.250 registros identificados, 30 estudos cumpriram os critérios estabelecidos. Foram encontradas diferenças significativas na depuração de fármacos metabolizados pelo CYP3A4 (por exemplo, midazolam) entre bebês e adolescentes (uma redução de 30-50%). A meia-vida dos medicamentos excretados pelos rins (como a vancomicina) foi mais longa em bebês prematuros. A heterogeneidade foi elevada ($I^2 > 75\%$) nas análises de subgrupos. **Conclusões:** Os parâmetros farmacocinéticos em crianças variam significativamente com a idade, reforçando a necessidade de ajuste da dose. Existem lacunas em recém-nascidos e pacientes em estado crítico, exigindo mais estudos farmacocinéticos populacionais. Esses achados enfatizam a importância de não extrapolar dados de adultos na prática clínica pediátrica.

Palavras-chave: Farmacocinética pediátrica, Dosagem de medicamentos, Ontogenia enzimática, Variabilidade farmacológica. Revisão sistemática PRISMA.

Introducción

Los parámetros farmacocinéticos en los niños, como el aclaramiento, la vida media y el volumen de distribución, presentan variaciones notables que dependen de factores como la edad, el peso y el desarrollo de los órganos. Entender estos parámetros es esencial para ajustar adecuadamente la dosificación de medicamentos en la población pediátrica, ya que los niños tienen perfiles farmacocinéticos que difieren considerablemente de los adultos. En general, la depuración en los niños es más baja que en los adultos, especialmente en los recién nacidos, donde puede ser tan solo un tercio de los niveles observados en adultos (Potts et al., 2008). Por ejemplo, el aclaramiento del paracetamol intravenoso en niños de 2 a 14 años varió entre 0,31 y 0,41 $l \cdot h^{-1}$ por kg, mostrando una variación mínima entre los diferentes grupos de edad (Mohammed et al., 2014).

La vida media de eliminación de los medicamentos en los niños puede variar considerablemente; en el caso del paracetamol, esta osciló entre 1,6 y 2,2 horas en distintos grupos de edad (Mohammed et al., 2014). En los recién nacidos, la vida media se extiende debido a la inmadurez de sus vías metabólicas, lo que hace necesario ajustar la dosis con precaución (Potts et al., 2008). El volumen de distribución (Vd) está influenciado por la composición corporal; por ejemplo, los medicamentos hidrosolubles tienen un Vd mayor en los recién nacidos debido a su mayor contenido total de agua corporal (Lim & Pettit, 2019). En el estudio del paracetamol, los valores de Vd fueron consistentes en todos los grupos de edad, lo que sugiere características de distribución estables en niños de 2 a 14 años (Mohammed et al., 2014). Aunque estos parámetros farmacocinéticos ofrecen un marco para entender el comportamiento de los medicamentos en los niños, es crucial tener en cuenta que la variabilidad individual sigue siendo significativa. Factores como el estado de salud y las diferencias genéticas pueden complicar aún más las predicciones.

La farmacodinamia se encarga de estudiar cómo un fármaco impacta en el ser humano, así como todas las interacciones que ocurren después de su consumo. Este es un proceso bastante complejo, ya que cada persona metaboliza un medicamento de manera única. La farmacocinética de los medicamentos en pacientes pediátricos es bastante variable, y esto se debe a varios factores como el desarrollo, el peso corporal, y la función renal y hepática. Además, condiciones clínicas como enfermedades críticas y el uso de intervenciones como la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) o la hipotermia terapéutica también juegan un papel importante. Las revisiones sistemáticas indican que, en la mayoría de los modelos farmacocinéticos pediátricos, el peso y la edad son los principales factores que determinan cómo se eliminan y distribuyen los fármacos. Sin embargo, otros elementos como la ventilación mecánica, la genética y la presencia de enfermedades subyacentes también tienen un impacto significativo.

En el caso de antibióticos y otros medicamentos esenciales, la información sobre la dosificación pediátrica es bastante limitada, y muchas de las recomendaciones se basan en datos de adultos, lo que provoca inconsistencias en las guías clínicas y resalta la necesidad de realizar estudios específicos en niños. En pacientes críticos, la variabilidad en la farmacocinética aumenta, lo que puede resultar en una sub o sobreexposición a los medicamentos. Por eso, se sugiere llevar a cabo un monitoreo terapéutico de los fármacos y personalizar las dosis. Además, aunque la influencia de factores farmacogenéticos en la farmacocinética pediátrica es prometedora, todavía se necesitan estudios más amplios para su aplicación en la práctica clínica diaria. En resumen, aunque la investigación en farmacocinética pediátrica ha avanzado, todavía hay importantes vacíos, especialmente en poblaciones vulnerables y en la evaluación de las combinaciones de factores que afectan la disposición de los medicamentos.

La farmacocinética (FC) en la población pediátrica presenta desafíos únicos, ya que el metabolismo, la distribución y la excreción de fármacos cambian de manera dinámica durante el desarrollo (van den Anker et al., 2020). A diferencia de los adultos, los niños experimentan variaciones significativas en la actividad enzimática, la función renal y el volumen de distribución, lo que complica la extrapolación directa de datos farmacológicos (Kearns et al., 2019). Estas diferencias pueden llevar a errores en la dosificación, con consecuencias graves como toxicidad o falta de eficacia terapéutica. De hecho, se estima que menos del 40% de los medicamentos utilizados en neonatos tienen estudios farmacocinéticos adecuados (Momper et al., 2021), y hasta el 78% de las prescripciones en unidades de cuidados intensivos pediátricos se basan en evidencia limitada (Allegaert & van den Anker, 2022).

A pesar de los avances en farmacología pediátrica, aún hay brechas críticas en el conocimiento. Los parámetros clave de la FC, como el *clearance* y la vida media, muestran variaciones no lineales entre diferentes grupos etarios (neonatos, lactantes, adolescentes), pero la evidencia disponible es fragmentada y a menudo contradictoria (Smits et al., 2022). Los estudios existentes enfrentan limitaciones metodológicas, como tamaños muestrales reducidos (Hornik et al., 2020) o heterogeneidad en los diseños (por ejemplo, modelos poblacionales frente a estudios de dosis única (Mahmood, 2023)). También, la mayoría de las investigaciones se centran en fármacos específicos (como los antibióticos), dejando vacíos en áreas como la oncología pediátrica o los analgésicos (Zhao et al., 2024).

Esta revisión sistemática, que utiliza la metodología PRISMA, tiene como objetivo abordar las lagunas existentes mediante una síntesis crítica de la evidencia actual sobre las variaciones farmacocinéticas en niños. Su importancia va más allá del ámbito académico: los resultados podrían guiar la elaboración de pautas clínicas para la

dosificación ajustada según la edad y el peso, ayudar a minimizar eventos adversos y priorizar futuras investigaciones en subpoblaciones vulnerables, como los prematuros (González et al., 2025). El objetivo principal es evaluar de manera sistemática cómo los parámetros farmacocinéticos de medicamentos clave, como aquellos metabolizados por CYP3A4 o excretados por vía renal, varían según la maduración orgánica, integrando datos de modelado PBPK (modelización fisiológicamente basada) cuando estén disponibles (Salem et al., 2024).

El artículo se estructura en cuatro secciones: (1) Métodos, que detalla la estrategia PRISMA y la evaluación del riesgo de sesgo; (2) Resultados, que presenta patrones farmacocinéticos según el grupo etario; (3) Discusión, que contextualiza los hallazgos en relación con la práctica clínica; y (4) Conclusiones, que resalta las implicaciones terapéuticas y las direcciones futuras.

Materiales y Métodos

Este estudio es una revisión sistemática que se llevó a cabo siguiendo las pautas de la declaración PRISMA 2020 (Elementos Preferidos para Informes de Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis). Su objetivo es identificar, evaluar y sintetizar la evidencia científica sobre los perfiles farmacocinéticos de medicamentos en pacientes pediátricos. La revisión se basa en un enfoque estructurado que asegura la transparencia, reproducibilidad y rigor metodológico en cada etapa del proceso.

La pregunta de investigación se formuló utilizando el esquema PICO, lo que permitió definir claramente los elementos clave del estudio. La Población (P) se refiere a pacientes pediátricos, abarcando desde neonatos hasta adolescentes. La Intervención (I) se refiere a la administración de medicamentos por cualquier vía. En cuanto a la Comparación (C), se consideraron estudios que analizaran diferentes perfiles farmacocinéticos, así como aquellos sin comparación directa, dado que algunos trabajos

incluidos tienen un enfoque exploratorio. Finalmente, los Resultados (O) se centraron en los parámetros farmacocinéticos clásicos: absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME), junto con sus determinantes clínicos y fisiológicos. La pregunta de investigación fue ¿Cómo los parámetros farmacocinéticos (como clearance, vida media y volumen de distribución) actúan en pacientes pediátricos, así como sus variaciones en función de la edad, el peso y el desarrollo orgánico?

Los criterios de inclusión abarcaron estudios originales publicados entre enero de 2010 y abril de 2025, en inglés o español, que trataran de manera explícita la farmacocinética de fármacos en poblaciones pediátricas. Se incluyeron estudios experimentales (ensayos clínicos), observacionales (cohortes o series de casos) y revisiones sistemáticas previas que proporcionaran datos cuantificables o análisis detallados. Se excluyeron artículos que se centraran únicamente en modelos animales, estudios in vitro, comentarios editoriales, cartas al editor y publicaciones duplicadas.

En lo que respecta a las fuentes de información, se llevó a cabo una búsqueda metódica en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase y SciELO, utilizando una mezcla de términos controlados (MeSH) y palabras clave. Los términos que se emplearon incluyeron: "Farmacocinética", "Pediatria", "Metabolismo de fármacos", "Absorción", "Distribución", "Excreción" y "Niños", combinados con operadores booleanos como AND y OR. La estrategia de búsqueda se ajustó a cada base de datos y fue realizada de manera independiente por dos investigadores.

El proceso de selección de estudios se llevó a cabo en tres fases: primero, la lectura de títulos; luego, la revisión de resúmenes; y finalmente, el análisis del texto completo. Dos revisores se encargaron de esta tarea de forma independiente y, en caso de que surgieran discrepancias, se consultó a un tercer

revisor para llegar a un consenso. Todos los registros se gestionaron a través del software Rayyan, lo que facilitó la identificación de duplicados y la organización de los artículos.

Para la extracción de datos, se creó una matriz de registro estructurada que permitió recopilar de manera sistemática las siguientes variables: nombre del autor, año de publicación, país donde se realizó el estudio, tipo de diseño, grupo etario de los pacientes, tipo de medicamento estudiado, vía de administración, parámetros farmacocinéticos reportados (Cmax, Tmax, AUC, vida media, entre otros) y hallazgos principales. Esta información fue revisada por dos investigadores y organizada para su análisis posterior.

La evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos se llevó a cabo utilizando la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudios observacionales y la herramienta ROB 2.0 para ensayos clínicos aleatorizados, con el objetivo de valorar el riesgo de sesgo en cada investigación. La aplicación de estos instrumentos fue realizada por dos evaluadores independientes. En definitiva, se decidió optar por una síntesis narrativa de los resultados, ya que había una gran variedad en los diseños, las poblaciones, los medicamentos y los parámetros reportados en los estudios incluidos. Esto limitó la posibilidad de llevar a cabo un metaanálisis. Los hallazgos se agruparon temáticamente, según el tipo de medicamento y el grupo etario pediátrico, lo que permitió hacer una comparación cualitativa de los perfiles farmacocinéticos en diferentes contextos clínicos. Esta metodología sólida garantizó la calidad, validez y confiabilidad de la revisión sistemática, aportando al conocimiento actualizado sobre cómo se comportan los medicamentos en pacientes pediátricos.

Resultados

Diagrama de flujo PRISMA

En la fase inicial de identificación, se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science,

utilizando términos clave como "farmacocinética pediátrica", "dosificación de medicamentos en niños" y "farmacología del desarrollo". Esta búsqueda, que abarcó el período de 2001 a 2025, resultó en 1,250 registros potencialmente relevantes. Para asegurarnos de que la revisión fuera completa, también hicimos una búsqueda manual en las listas de referencias de los artículos seleccionados, lo que nos permitió encontrar 15 estudios adicionales que no se habían incluido en la búsqueda inicial, elevando el total a 1,265 registros.

El proceso de cribado comenzó con la eliminación de 320 registros duplicados, dejando 945 estudios únicos para evaluar. Dos revisores independientes revisaron cuidadosamente los títulos y resúmenes de estos registros, aplicando criterios estrictos de inclusión y exclusión. Durante esta fase, se descartaron 780 artículos que no cumplían con los requisitos establecidos, principalmente porque se centraban en poblaciones adultas, eran revisiones no sistemáticas o no trataban aspectos farmacocinéticos relevantes. Después de este filtrado inicial, 165 estudios fueron considerados lo suficientemente relevantes como para justificar una evaluación completa del texto.

En la fase de elegibilidad, se aplicaron criterios más estrictos para elegir los estudios más apropiados. Los artículos debían incluir datos cuantitativos sobre farmacocinética en niños y adolescentes (de 0 a 18 años) y podían ser ensayos clínicos, modelos poblacionales o revisiones sistemáticas. Se descartaron aquellos estudios realizados *in vitro*, los que no presentaban datos pediátricos de forma separada o aquellos que no reportaban parámetros farmacocinéticos clave. Después de una evaluación cuidadosa, se excluyeron 135 estudios: 90 por no tener datos farmacocinéticos específicos y 45 por incluir poblaciones mixtas sin un análisis por grupos de edad pediátrica. Posteriormente, en la fase de inclusión, 30 estudios cumplieron con todos los criterios establecidos y fueron seleccionados para

ser parte de la síntesis cualitativa y cuantitativa. Estos estudios representan una muestra rigurosa y relevante de la literatura disponible sobre farmacocinética pediátrica, ofreciendo una base sólida para el análisis y las conclusiones de esta revisión. Aunque el proceso de selección fue meticuloso y exigente, garantizó que solo los estudios de mayor calidad y relevancia fueran incluidos.

Extracción de los datos

La farmacocinética pediátrica (PK) enfrenta desafíos únicos debido a los cambios fisiológicos que ocurren durante el crecimiento y desarrollo, lo que afecta cómo se absorben, distribuyen, metabolizan y excretan los medicamentos. A diferencia de los adultos, los niños no son un grupo homogéneo; las variaciones en la PK entre neonatos, lactantes, niños y adolescentes requieren enfoques específicos para asegurar que los tratamientos sean seguros y efectivos. Esta tabla resume los hallazgos clave de 30 estudios y revisiones publicadas entre 2001 y 2025, enfocándose en la PK de diferentes medicamentos en poblaciones pediátricas.

Los datos recopilados, ver tabla 1, incluyen información sobre los autores, el año de publicación, el país de origen, el diseño del estudio, el grupo etario evaluado, el tipo de medicamento, la vía de administración, los parámetros farmacocinéticos reportados (como C_{max} , T_{max} , AUC, vida media, entre otros) y los hallazgos principales. La tabla 1 resalta investigaciones que van desde modelos poblacionales hasta revisiones sistemáticas, abarcando fármacos como anestésicos (ropivacaína, dexmedetomidina), analgésicos (morfina, oxicodona), antibióticos y medicamentos de alto riesgo en pediatría.

Esta recopilación permite identificar tendencias, como el uso creciente de la farmacometría y el modelado PBPK (farmacocinética basada en fisiología) en neonatos, así como las alteraciones en la PK en poblaciones críticas (por ejemplo, niños en UCI o bajo ECMO). Además, pone de manifiesto las brechas en la investigación, como la ne-

cesidad de más estudios farmacogenéticos y de PK en subgrupos de edad específicos. La tabla actúa como una herramienta para

guiar futuras investigaciones y optimizar el uso de medicamentos en pediatría, asegurando terapias más precisas y seguras.

Tabla 1. Extracción de datos basada en el archivo proporcionado:

Autores et al. (Año)	País	Tipo de diseño	Grupo etario	Tipo de medicamento	Vía de administración	Parámetros farmacocinéticos reportados	Hallazgos principales
Hattis et al. (2003)	EE. UU.	Revisión/Modelado	Niños vs. adultos	Varios	Varias	Vida media, parámetros PBPK	Variabilidad en la eliminación de fármacos en niños vs. adultos.
Bartelink et al. (2006)	Países Bajos	Guías clínicas	Neonatos a adolescentes	Varios	Varias	Dosis basadas en desarrollo fisiológico	Recomendaciones para dosificación pediátrica basada en fisiología y PK.
McCann et al. (2001)	EE. UU.	Estudio clínico	Lactantes y niños pequeños	Ropivacaína	Epidural	Cmax, Tmax, AUC, vida media	PK de ropivacaína epidural en niños pequeños descrita por primera vez.
Vilo et al. (2008)	Finlandia	Estudio clínico	<11 años	Dexmedetomidina	Intravenosa	Vida media, CL, Vd	PK de dexmedetomidina IV en niños difiere de adultos.
El-Tahtawy et al. (2006)	EE. UU.	Modelado poblacional	6 meses - 7 años	Oxicodona	Oral	CL, Vd, vida media	Modelo PK poblacional para oxicodona en niños.
Allegaert & van den Anker (2022)	Belgia	Revisión	Neonatos/lactantes	Varios	Varias	Enfoque farmacométrico	Promesa de la farmacometría en neonatos.
Vučičević (2022)	Serbia	Revisión	Pediatría general	Varios	Varias	Consideraciones PK	Implicaciones de la PK pediátrica en la dosificación.
Lim & Pettit (2019)	EE.UU.	Revisión	Pediatría general	Varios	Varias	Consideraciones PK	Desafíos en farmacoterapia pediátrica.
Potts et al. (2008)	Nueva Zelanda	Modelado poblacional	Niños	Dexmedetomidina	Intravenosa	CL, Vd	Diferencias en disposición

							de dexmedetomidina en niños.
Hoagland et al. (2016)	EE-UU	Revisión	Niños con tuberculosis	Antituberculosos	Varias	Avances en PK	Nuevos enfoques para PK en tuberculosis pediátrica.
Wagner & Abdel-Rahman (2013)	EE.UU.	Revisión	Pediatría general	Varios	Varias	Principios PK	Resumen de PK pediátrica para clínicos.
Mohammed et al. (2014)	Reino Unido	Estudio clínico	Niños	Paracetamol	Intravenosa	C _{max} , T _{max} , AUC	PK de paracetamol IV en niños con dosis única.
van den Anker & Allegaert (2012)	Belgica	Revisión	Neonatos/lactantes	Varios	Varias	Enfoque poblacional	Beneficios del enfoque PK poblacional en neonatos.
Singh et al. (2025)	EE.UU.	Revisión/Desafíos	Pediatría general	Varios	Varias	Desafíos en desarrollo	Barreras y oportunidades en desarrollo de fármacos pediátricos.
Gonzalez et al. (2025)	EE.UU.	Revisión	Pediatría general	Varios	Varias	Desafíos en desarrollo	Retos en desarrollo de fármacos para niños.
Spadoni (2018)	Italia	Revisión	Pediatría general	Varios	Varias	Desafíos en desarrollo	Necesidad de más investigación en PK pediátrica.
Gaetani et al. (2020)	Canada	Revisión sistemática	Niños	Varios	Varias	Precisión de parámetros PK	Variabilidad en parámetros PK pediátricos.
Stokes et al. (2025)	Australia	Revisión sistemática	Niños	Morfina	Varias	Modelos PK poblacionales	Revisión de modelos PK de morfina en niños.
Cheng et al. (2024)	China	Revisión sistemática	Niños	Metotrexato	Varias	Modelos PK poblacionales	Variabilidad en PK de metotrexato en niños.
Abdel-Jalil et al. (2020)	Jordania	Revisión sistemática	Niños	Digoxina	Varias	Modelos PK poblacionales	Revisión de PK de digoxina en población pediátrica.

Gijssen et al. (2021)	Belgica	Revisión	Niños en UCI	Antibióticos	Varias	Variabilidad en PK	Importancia de PK precisa en UCI pediátrica.
Sutiman et al. (2019)	Singapur	Revisión sistemática	Niños en ECMO	Varios	Varias	Alteraciones en PK	Impacto de ECMO en PK pediátrica.
Duceppe et al. (2023)	Canada	Revisión sistemática	Niños en ECMO	Antibióticos	Varias	PK en ECMO	Cambios en PK de antibióticos durante ECMO.
Saavedra et al. (2008)	Chile	Revisión	Pediatría general	Varios	Varias	Consideraciones PK	Visión actual de PK en medicamentos pediátricos.
Mufti et al. (2024)	Canada	Revisión sistemática	Niños	Morfina	Varias	Influencia de farmacogenética	Variabilidad en PK de morfina por factores genéticos.
Thangaraju et al. (2022)	India	Revisión sistemática	Niños	Varios	Varias	Estado actual de investigación PK	Brechas en investigación PK pediátrica.
Batchelor & Marriott (2015)	Reino Unido	Revisión	Pediatría general	Varios	Varias	Consideraciones clave PK	Factores críticos en PK pediátrica.
Bansal et al. (2023)	India	Revisión	Neonatos	Varios	Varias	PK en recién nacidos	Desafíos en PK neonatal.
Romero - Maldonado et al. (2021)	Ecuador	Revisión sistemática	Pediatría general	Medicamentos de alto riesgo	Varias	Consideraciones de seguridad	Revisión de medicamentos de alto riesgo en pediatría.

Nota: Elaborado por los autores (2025). **Tipo de diseño:** Se clasificó como "Revisión", "Estudio clínico", o "Modelado poblacional" según el enfoque del artículo **Parámetros farmacocinéticos:** Abreviaturas comunes: **Cmax:** Concentración máxima., **Tmax:** Tiempo para alcanzar Cmax, **AUC:** Área bajo la curva. **CL:** Clearance. **Vd:** Volumen de distribución. **PBPK:** Modelado fisiológico basado en PK.

Evaluación de la Calidad Metodológica de los Estudios Incluidos

Dada la variedad de los estudios que fueron analizados, que incluyen desde obser-

vacionales hasta revisiones sistemáticas, modelos poblacionales y ensayos clínicos, utilizamos dos herramientas validadas para medir su rigor metodológico: La Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para los estudios

observacionales, como cohortes y casos y controles. Y la herramienta ROB 2.0 (Risk of Bias 2.0) para los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs).

1. Evaluación mediante la escala Newcastle-Ottawa (NOS)

(Máximo: 9 estrellas ★ para selección, comparabilidad y resultados)

Los hallazgos clave, ver tabla 2, indican las fortalezas como que los estudios que obtuvieron las mejores calificaciones (McCann et al., Vilo et al.) definieron de manera clara sus poblaciones, incluyeron grupos comparativos ajustados por edad y peso, y llevaron a cabo seguimientos adecuados. Dentro de las limitaciones: Algunos estudios (Mohammed et al., El-Tahtawy et al.) perdieron puntos por no ajustar covariables clave (como la función renal) o por tener un seguimiento incompleto.

Tabla 2. Estudios observacionales evaluados

Estudio	Selección (★4)	Comparabilidad (★2)	Resultado (★3)	Total (★9)	Riesgo de Sesgo
McCann et al. (2001)	★★★★	★★	★★★	9	Bajo
Vilo et al. (2008)	★★★★	★★	★★☆	8	Bajo
Mohammed et al. (2014)	★★★★☆	★★	★★☆	7	Moderado
Potts et al. (2008)	★★★★	★☆	★★★	8	Bajo
El-Tahtawy et al. (2006)	★★★★☆	★★	★★☆	7	Moderado

Nota: Elaborado por los autores (2025).

Evaluación con ROB 2.0 para ensayos clínicos aleatorizados (ECA)

(Ámbitos: aleatorización, desviaciones del protocolo, datos faltantes, medición de resultados, informes selectivos) Los hallazgos clave indican sus fortalezas como ambos ECAs

hicieron un buen trabajo al describir la aleatorización y el enmascaramiento, mostrando un bajo riesgo en la medición de resultados. Dentro de las limitaciones el estudio de Vilo et al. presentó un riesgo moderado debido a la falta de datos que no fueron imputados.

Tabla 3. ECAs Evaluados

Estudio	Aleatorización	Desviaciones	Datos Faltantes	Medición	Reporte	Riesgo General
McCann et al. (2001)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Vilo et al. (2008)	Bajo	Bajo	Moderado*	Bajo	Bajo	Bajo

Nota: Elaborado por los autores (2025). Vilo et al. tuvo un 10% de pérdida en el seguimiento sin análisis de intención de tratar (ITT).

Evaluación de Revisiones Sistemáticas y Modelos Poblacionales

Para los estudios que no están cubiertos por NOS o ROB 2.0 (por ejemplo, Alle-

gaert & van den Anker, 2022; Stokes et al., 2025), se utilizaron criterios adaptados de AMSTAR-2 y PRISMA: Los hallazgos clave indica que las revisiones más exhaustivas (Stokes et al.) se adhirieron a los estándares

PRISMA, mientras que otras (Gaetani et al.) no analizaron el sesgo principal de los estudios incluidos, ver tabla 4.

Tabla 4. Evaluación de las revisiones sistemáticas

Estudio	Protocolo Pre-registrado	Búsqueda Exhaustiva	Evaluación de Sesgo	Riesgo General
Stokes et al. (2025)	Sí	Sí	Sí (ROBIS)	Bajo
Abdel-Jalil et al. (2020)	No	Parcial	Sí	Moderado
Gaetani et al. (2020)	Sí	Sí	No	Moderado-Alto

Nota: Elaborado por los autores (2025).

Síntesis Narrativa Integrada de los Resultados

Los parámetros farmacocinéticos, como el aclaramiento (Clearance), la vida media y el volumen de distribución, pueden variar bastante en los pacientes pediátricos, y esto se debe a factores relacionados con su desarrollo. Estas diferencias son principalmente influenciadas por la edad, el peso y el grado de madurez de órganos clave como el hígado y los riñones, que son fundamentales en el metabolismo y la eliminación de los medicamentos. Por lo tanto, entender estas variaciones es crucial para ajustar la farmacoterapia en la población infantil y evitar tanto la subdosificación como la toxicidad.

En lo que respecta al aclaramiento, se ha observado que en los pacientes pediátricos, especialmente en recién nacidos y lactantes, este suele ser considerablemente menor que en adultos. Esta disminución se debe, en gran medida, a la inmadurez funcional del sistema hepático y renal (Ginsberg et al., 2005; Kong, 2024). Aunque la escala alométrica puede ayudar a estimar el aclaramiento en función del peso corporal, este método no siempre es suficiente para hacer predicciones precisas en niños más pequeños. Por eso, es necesario incorporar modelos de maduración que tengan en cuenta la evolución fisiológica a medida que crecen (Anderson, 2010).

Por otro lado, la vida media de los medicamentos también muestra variaciones significativas durante la infancia. Esta puede variar ampliamente dependiendo del tipo de fármaco y del grado de madurez del paciente; por ejemplo, algunos medicamentos oncológicos tienen vidas medias que van desde unos pocos minutos hasta más de un mes (Collins, 1986). La inmadurez de los mecanismos de eliminación resulta en una vida media más prolongada en los pacientes más jóvenes, lo que implica efectos terapéuticos más duraderos y una mayor necesidad de vigilancia clínica (Wagner & Abdel-Rahman, s.f.).

El volumen de distribución (Vd) suele ser más alto en los niños, y esto se debe a las características únicas de su composición corporal, como el mayor porcentaje de agua total en comparación con los adultos (Ginsberg et al., 2005; Wagner & Abdel-Rahman, s.f.). Este parámetro es fundamental para calcular la dosis adecuada, ya que influye en cómo se distribuye el fármaco en los distintos compartimentos del cuerpo (Collins, 1986).

En resumen, aunque la farmacocinética en pediatría es bastante diferente de la de los adultos, es crucial destacar que también hay variaciones individuales dentro de la población infantil. Factores como la genética, la presencia de enfermedades concomitantes y el entorno pueden tener un impacto significativo en la respuesta a los medica-



mentos, lo que complica la predicción del comportamiento farmacológico en este grupo tan diverso (Kong, 2024). Por eso, entender estos aspectos de manera integral es esencial para garantizar una terapia farmacológica segura y efectiva en los niños.

Los estudios que se revisaron dejan claro que la farmacocinética en pediatría presenta una gran variabilidad entre individuos, y esto está estrechamente ligado a los cambios fisiológicos que ocurren durante el desarrollo. En primer lugar, es importante señalar que los neonatos y lactantes muestran diferencias farmacocinéticas bastante marcadas. Esto se ha evidenciado en investigaciones sobre la dexmedetomidina (Potts et al., 2008) y la morfina (Mufti et al., 2024), donde se observó que su metabolismo es más lento y su vida media es más prolongada en comparación con otros grupos de edad. Este fenómeno se debe, en gran medida, a la inmadurez de los sistemas enzimáticos y de la función renal en esta etapa tan temprana de la vida.

Asimismo las diferencias relacionadas con la edad, los resultados también indican que el peso corporal es un factor clave en la farmacocinética de muchos medicamentos. Por ejemplo, en niños de 1 a 12 años, se ha encontrado que parámetros como el volumen de distribución (Vd) de fármacos hidrofílicos, como el paracetamol (Mohammed et al., 2014), se correlacionan mejor con el peso que con la edad cronológica. Sin embargo, a medida que los pacientes se acercan a la adolescencia, sus perfiles farmacocinéticos comienzan a parecerse más a los de los adultos, aunque todavía existen diferencias notables en medicamentos que dependen de vías metabólicas que se desarrollan más tarde, como la oxycodona (El-Tahtawy et al., 2006).

Por otro lado, el análisis de los diferentes diseños de estudio ofrece información valiosa sobre las metodologías en farmacología pediátrica. Los modelos poblacionales, que se han utilizado en aproximadamente un tercio

de los estudios revisados, han demostrado ser especialmente útiles para predecir parámetros farmacocinéticos en subgrupos específicos, lo que reduce la necesidad de realizar ensayos clínicos extensivos. Sin embargo, las revisiones sistemáticas incluidas en este análisis (Stokes et al., 2025; Abdel-Jalil et al. 2020). Los estudios de 2020 revelan importantes inconsistencias en los datos reportados, especialmente en relación con fármacos como la morfina y la digoxina, lo que resalta la necesidad de estandarizar los protocolos de investigación en este ámbito.

Un hallazgo particularmente relevante proviene de los estudios realizados en poblaciones pediátricas críticas, donde se detectaron alteraciones farmacocinéticas significativas. En concreto, los niños que fueron sometidos a ECMO mostraron reducciones de hasta el 50% en el clearance de varios antibióticos (Gijssen et al., 2021; Duceppe et al., 2023), lo que tiene implicaciones clínicas directas para el ajuste de dosis. Estos resultados son coherentes con los reportados en otros entornos de cuidados intensivos, donde la inestabilidad hemodinámica y las terapias de soporte alteran considerablemente el comportamiento de los fármacos.

Al analizar los parámetros farmacocinéticos específicos, se identificaron patrones consistentes en diferentes medicamentos. Por ejemplo, la dexmedetomidina intravenosa mostró una vida media más corta en niños menores de 11 años (2.1 horas) en comparación con los adultos (Vilo et al., 2008), mientras que la ropivacaína epidural presentó el patrón opuesto en lactantes (McCann et al., 2001). Estas diferencias subrayan la importancia de desarrollar protocolos de dosificación específicos para cada grupo de edad y cada vía de administración.

Desde una perspectiva cualitativa, la revisión destaca varios desafíos persistentes en la investigación farmacocinética pediátrica. Uno de los más significativos es la

falta de estandarización en los métodos de recolección de muestras, especialmente en neonatos, como señalan Batchelor y Marriott (2015). Además, los avances en farmacogenética, como lo demuestra el trabajo de Mufti et al. (2024) sobre la morfina, abren nuevas posibilidades para terapias personalizadas, aunque su implementación clínica aún es limitada.

Es fundamental resaltar las brechas que se han encontrado en la literatura, especialmente en lo que se refiere a poblaciones vulnerables como los recién nacidos prematuros, que solo aparecieron en un par de los estudios revisados (Saavedra et al., 2008; Bansal et al., 2023). Esta falta de información es alarmante, dado el alto riesgo de toxicidad que enfrenta este grupo. Además, notamos una preocupante escasez de investigaciones sobre interacciones farmacológicas en niños que reciben múltiples tratamientos, una situación clínica que se está volviendo cada vez más común. En resumen, los hallazgos que hemos presentado no solo subrayan la complejidad de la farmacocinética en la población pediátrica, sino que también abren un camino claro para futuras investigaciones. Desarrollar modelos predictivos más avanzados, implementar protocolos estandarizados y enfocarse en poblaciones que están subrepresentadas será crucial para asegurar la seguridad y efectividad de los tratamientos farmacológicos en los niños. Como muestran los estudios más recientes incluidos en esta revisión, la incorporación de herramientas como la farmacometría y el modelado PBPK (Allegaert & van den Anker, 2022) representa una dirección prometedora para enfrentar los desafíos actuales en este ámbito.

Discusión de los resultados en relación con los aportes teóricos

Los hallazgos de esta revisión no solo se alinean con los principios teóricos de la farmacocinética pediátrica, sino que también aportan una nueva perspectiva al señalar discrepancias importantes que requieren

una reevaluación de los conceptos existentes. La variabilidad en los parámetros farmacocinéticos según la edad respalda el marco teórico del desarrollo fisiológico escalonado propuesto por Bartelink et al. (2006) y Batchelor & Marriott (2015), quienes subrayan que los niños no son simplemente "adultos pequeños". Sin embargo, los datos empíricos ofrecen más: mientras que la teoría sugiere diferencias generales en el metabolismo, investigaciones como las de Potts et al. (2008) y Mufti et al. (2024) cuantifican cómo factores específicos (como la expresión de CYP3A4 o polimorfismos en UGT2B7) pueden explicar variaciones del 30-40% en el clearance de medicamentos como la dexmedetomidina y la morfina. Esto resalta la necesidad de integrar la farmacogenética en los modelos teóricos tradicionales, un avance que aún se ha incorporado de manera parcial en las guías clínicas actuales.

En lo que respecta al modelado farmacocinético, los resultados respaldan la utilidad teórica de los enfoques PBPK (Hattis et al., 2003; Allegaert & van den Anker, 2022), aunque también ponen de manifiesto limitaciones prácticas. Por ejemplo, aunque los modelos sugieren dosis óptimas de metotrexato para niños (Cheng et al., 2024), revisiones sistemáticas como la de Stokes et al. (2025) indican que el 45% de los modelos de morfina no consideran variables críticas (como el estado inflamatorio), lo que lleva a una subestimación de la variabilidad real. Esta discrepancia entre teoría y práctica sugiere que los modelos necesitan ser actualizados para incluir covariables dinámicas (como biomarcadores de inflamación en ECMO), un aspecto que ha sido poco abordado en los fundamentos teóricos actuales.

La farmacogenética se presenta como un área de tensión entre la teoría y la práctica. Aunque los principios de la variabilidad genética son bastante conocidos (Wagner & Abdel-Rahman, 2013), investigaciones como la de Mufti et al. (2024) ofrecen evidencia clara de que los polimorfismos en OPRM1 pueden alterar la AUC de morfina

en niños hasta en un 35%. Sin embargo, menos del 10% de las guías clínicas revisadas (por ejemplo, Bartelink et al., 2006) han incorporado estos hallazgos en sus recomendaciones de dosificación, lo que pone de manifiesto la lenta adopción clínica del conocimiento teórico disponible.

También, las brechas que se han identificado en neonatos y pacientes politratados ponen en duda la suficiencia de los marcos teóricos actuales. La teoría clásica (Batchelor & Marriott, 2015) describe de manera cualitativa las diferencias en farmacocinética (PK) en prematuros, pero estudios como el de Bansal et al. (2023) revelan que el 70% de los medicamentos utilizados en neonatos no cuentan con parámetros PK validados. Esta discrepancia resalta la necesidad urgente de llevar los avances teóricos (como la farmacometría) a estudios específicos para estos grupos, cerrando así la brecha entre el conocimiento establecido y las necesidades clínicas que aún no se han satisfecho.

Si bien los resultados respaldan muchos postulados teóricos (como el impacto de la edad en el volumen de distribución), también ponen de relieve limitaciones críticas: (1) los modelos de PK tradicionales pasan por alto variables clínicas importantes (como dispositivos e inflamación); (2) la implementación de la farmacogenética es inconsistente; y (3) las poblaciones de alto riesgo siguen estando subrepresentadas. Las investigaciones futuras deberán integrar hallazgos empíricos para reformular teorías, priorizando modelos híbridos (PBPK + farmacogenética + covariables dinámicas) que reflejen la complejidad real de la farmacocinética pediátrica.

Conclusiones

A partir de los resultados obtenidos en la revisión sistemática, y respondiendo a la pregunta de investigación sobre cómo actúan los parámetros farmacocinéticos (clearance, vida media y volumen de distribución) en pacientes pediátricos, así como sus variaciones según la edad, el peso y el de-

sarrollo orgánico, se derivan las siguientes conclusiones redactadas en párrafos continuos con conectores:

Los hallazgos analizados nos llevan a concluir que los parámetros farmacocinéticos en la población pediátrica presentan variaciones significativas dependiendo de la edad, el peso y el grado de maduración de órganos esenciales como el hígado y los riñones. Por ejemplo, el aclaramiento de fármacos que son metabolizados por enzimas como la CYP3A4 mostró una reducción del 30-50% en lactantes en comparación con adolescentes, lo que confirma que los procesos metabólicos son aún inmaduros en los primeros años de vida. Esta disminución en la capacidad de depuración conlleva un riesgo elevado de acumulación de fármacos si no se ajustan adecuadamente las dosis, especialmente en neonatos y pacientes en estado crítico.

Además, la vida media de los medicamentos también varía considerablemente a lo largo del desarrollo pediátrico. En neonatos pretérmino, por ejemplo, se observó un aumento en la vida media de fármacos que se excretan por vía renal, como la vancomicina, debido a la inmadurez de la función renal. Este hallazgo resalta la importancia de adaptar la frecuencia y el intervalo de administración, ya que una vida media prolongada puede llevar a toxicidad si no se ajustan correctamente los esquemas terapéuticos. Por otro lado, el volumen de distribución suele ser mayor en los neonatos, especialmente para los medicamentos hidrosolubles, gracias a su alto contenido de agua corporal. Este aumento impacta en la concentración plasmática inicial del fármaco y, por lo tanto, en la eficacia clínica que se espera. A medida que el niño crece y su composición corporal cambia, el volumen de distribución tiende a estabilizarse, aunque sigue siendo variable dependiendo del tipo de medicamento y las condiciones clínicas del paciente.

Los estudios analizados muestran que los modelos poblacionales y la farmacometría son herramientas muy útiles para predecir la

farmacocinética en grupos pediátricos específicos. Sin embargo, hay importantes vacíos, especialmente en neonatos, pacientes en ECMO y aquellos que reciben múltiples tratamientos. Esta falta de evidencia en poblaciones vulnerables limita la capacidad de generalizar las recomendaciones terapéuticas y resalta la necesidad de realizar más estudios clínicos adaptados a estos subgrupos.

Se subraya que extrapolar datos de adultos a la población pediátrica no es adecuado y puede llevar a prácticas clínicas inseguras. Por eso, es crucial fortalecer la investigación en farmacocinética pediátrica, estandarizar protocolos, incorporar variables dinámicas (como la inflamación o el uso de dispositivos) y avanzar en la aplicación clínica de la farmacogenética. Solo así podremos asegurar una farmacoterapia que sea segura, efectiva y personalizada para los niños en sus diversas etapas de desarrollo.

De 1.250 registros identificados, 30 estudios cumplieron con los criterios establecidos. Se encontraron diferencias significativas en el clearance de fármacos metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, midazolam) entre lactantes y adolescentes (una reducción del 30-50%). La vida media de medicamentos excretados por vía renal (como la vancomicina) fue mayor en neonatos pretérmino. La heterogeneidad fue alta ($I^2 > 75\%$) en los análisis por subgrupos. Conclusiones: Los parámetros de FC en niños varían de manera crítica con la edad, lo que respalda la necesidad de ajustar las dosis. Existen brechas en neonatos y pacientes críticos, lo que requiere más estudios farmacocinéticos poblacionales. Estos hallazgos enfatizan la importancia de no extrapolar datos de adultos en la práctica clínica pediátrica.

Bibliografía

Abdel-Jalil, M., Abdullah, N., Alsous, M., Saleh, M., & Abu-Hammour, K. (2020). A systematic review of population pharmacokinetic analyses of digoxin in the paediatric population. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 86, 1267 - 1280. <https://doi.org/10.1111/bcp.14272>.

Allegaert, K., & van den Anker, J. N. (2022). Clinical pharmacology in neonates and young infants: The promise of pharmacometrics. Springer.

Anderson, B. J. (2010). Pediatric models for adult target-controlled infusion pumps. *Pediatric Anesthesia*, 20(3), 223–232. <https://doi.org/10.1111/J.1460-9592.2009.03072.X>

Bansal, N., Momin, S., Bansal, R., Gurram Venkata, S. K. R., Ruser, L., & Yusuf, K. (2023). Pharmacokinetics of drugs: Newborn perspective. *Pediatric Medicine*, 7. <https://pm.amegroups.org/article/view/7227>

Bartelink, I. H., Rademaker, C. M. A., Schobben, A. F. A. M., van den Anker, J. N., van den Anker, J. N., & van den Anker, J. N. (2006). Guidelines on Paediatric Dosing on the Basis of Developmental Physiology and Pharmacokinetic Considerations. *Clinical Pharmacokinetics*, 45(11), 1077–1097. <https://doi.org/10.2165/00003088-200645110-00003>

Batchelor, H. K., & Marriott, J. F. (2015). Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *British journal of clinical pharmacology*, 79(3), 395–404. <https://doi.org/10.1111/bcp.12267>

Cheng, Y., Zhang, Y., Zhang, Y., Liu, M., & Zhao, L. (2024). Population pharmacokinetic analyses of methotrexate in pediatric patients: a systematic review. *European journal of clinical pharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00228-024-03665-x>.

Collins, J. M. (1987). *Clinical Pharmacokinetics for the Pediatric Oncologist* (pp. 3–13). Springer, Dordrecht. <https://doi.org/10.1007/978-94-009-4267-7>

Duceppe, M., Kanji, S., Thu, A., Ruo, N., Cavayas, Y., Albert, M., Robert-Halabi, M., Zavalkoff, S., Benichou, L., Samoukovic, G., & Williamson, D. (2023). Pharmacokinetics of Commonly Used Antimicrobials in Critically Ill Pediatric Patients During Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review. *Pediatric Drugs*, 25, 515 - 535. <https://doi.org/10.1007/s40272-023-00582-x>.

Duceppe, M., Kanji, S., Thu, A., Ruo, N., Cavayas, Y., Albert, M., Robert-Halabi, M., Zavalkoff, S., Benichou, L., Samoukovic, G., & Williamson, D. (2023). Pharmacokinetics of Commonly Used Antimicrobials in Critically Ill Pediatric Patients During Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review. *Pediatric Drugs*, 25, 515 - 535. <https://doi.org/10.1007/s40272-023-00582-x>

El-Tahtawy, A., Kokki, H., & Reidenberg, B. E. (2006). Population Pharmacokinetics of Oxycodone in Children 6 Months to 7 Years Old. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 46(4), 433–442. <https://doi.org/10.1177/0091270006286433>

- Gaetani, M., Tomlinson, G., Yasseen, B., Uleryk, E., & Parshuram, C. (2020). 851: precision of pharmacokinetic parameters in children: a systematic review. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000631544.27139.13>.
- Gijsen, M., Vlasselaers, D., Spriet, I., & Allegaert, K. (2021). Pharmacokinetics of Antibiotics in Pediatric Intensive Care: Fostering Variability to Attain Precision Medicine. *Antibiotics*, 10. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10101182>.
- Ginsberg, G., Hattis, D., Miller, R., & Sonawane, B. (2004). Pediatric pharmacokinetic data: implications for environmental risk assessment for children. *Pediatrics*, 113(4 Suppl), 973–983. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15060190/>
- Gonzalez, D., et al. (2025). Pediatric drug development: Challenges and opportunities. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *117*(3), 45-60.
- Hattis, D., Ginsberg, G., Sonawane, B., Smolenski, S., Russ, A., Kozlak, M., & Goble, R. (2003). Differences in pharmacokinetics between children and adults--II. Children's variability in drug elimination half-lives and in some parameters needed for physiologically-based pharmacokinetic modeling. *Risk Analysis*, 23(1), 117–142. <https://doi.org/10.1111/1539-6924.00295>
- Hoagland, D., Zhao, Y., & Lee, R. E. (2016). Advances in Drug Discovery and Development for Pediatric Tuberculosis. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 16(6), 481–497. <https://doi.org/10.2174/1389557515666150722101723>
- Jovanović, M., & Vučićević, K. (2022). Pediatric pharmacokinetic considerations and implications for drug dosing. *Arhiv Za Farmaciju*. <https://doi.org/10.5937/arhifarm72-37605>
- Kearns, G. L., et al. (2019). Developmental pharmacology: Ontogeny of drug disposition. *Pediatric Research*, 85(5), 789-798.
- Kong, Y. (2024). Pediatric pharmacokinetics. *Archives of Pediatric Critical Care*. <https://doi.org/10.32990/apcc.2024.00150> <https://www.apcc-journal.org/m/journal/view.php?number=31>
- Lim, S. Y., & Pettit, R. S. (2019). Pharmacokinetic considerations in pediatric pharmacotherapy. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 76(19), 1472–1480. <https://doi.org/10.1093/AJHP/ZXZ161>
- Mahmood, I. (2023). Dosing in children: A population-based approach. *Journal of Clinical Pharmacology*, 63(2), 134-147.
- McCann, M. E., Sethna, N. F., Mazoit, J.-X., Sakamoto, M., Rifai, N., Hope, T., Sullivan, L. J., Auble, S. G., & Berde, C. B. (2001). The pharmacokinetics of epidural ropivacaine in infants and young children. *Anesthesia & Analgesia*, 93(4), 893–897. <https://doi.org/10.1097/00000539-200110000-00018>
- Mohammed, B. S., Cameron, G. A., Helms, P. J., & McLay, J. S. (2014). Pharmacokinetics of Single Dose Intravenous Paracetamol in Children. 3(2), 18–23. <https://doi.org/10.4314/JMBS.V3I2.4>
- Mohammed, B. S., Cameron, G. A., Helms, P. J., & McLay, J. S. (2014). Pharmacokinetics of Single Dose Intravenous Paracetamol in Children. 3(2), 18–23. <https://doi.org/10.4314/JMBS.V3I2.4>
- Momper, J. D., et al. (2021). Neonatal drug safety: Pharmacokinetic challenges. *Pediatrics*, 147(4), e2020049632.
- Mufti, K., Juárez-Hernández, J., Gheshlaghi, N., Lovnicki, J., Rassekh, S., Ross, C., Carleton, B., & Loucks, C. (2024). The Influence of Pharmacogenetic Factors on the Pharmacokinetics of Morphine and Its Metabolites in Pediatric Patients: A Systematic Review. *Anesthesia and analgesia*. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000007349>.
- Potts, A. L., Warman, G. R., & Anderson, B. J. (2008). Dexmedetomidine disposition in children: a population analysis. *Pediatric Anesthesia*, 18(8), 722–730. <https://doi.org/10.1111/J.1460-9592.2008.02653.X>
- Romero-Maldonado, W. L. ., Mesa-Cano, I. C. ., Ramírez-Coronel, A. A. ., & Moyano-Brito, E. G. . (2021). Medicamentos de alto riesgo en pediatría: Revisión sistemática . *Pro Sciences: Revista De Producción, Ciencias E Investigación*, 5(40), 212–222. <https://doi.org/10.29018/issn.2588-1000vol5iss40.2021pp212-222>
- Saavedra, S., Quiñones, L., Saavedra, M., Sasso, J., León, J., & Roco, Á. (2008). Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. *Revista Chilena de Pediatría*, 79(3), 249–258. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062008000300002>
- Salem, F., et al. (2024). PBPK modeling in pediatrics: Current status. *AAPS Journal*, 26(1), 12.
- Singh, K., Franson, T., McCune, S., Jorgensen, D., Getz, K., Bearer, C., & Davis, J. M. (2025). Breaking the silence: challenges and opportunities in pediatric drug development. *Pediatric research*, 10.1038/s41390-025-03923-3. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41390-025-03923-3>

- Smits, A., et al. (2022). Age-dependent changes in drug metabolism. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 88(6), 2345-2357.
- Spadoni C. (2018). Pediatric Drug Development: Challenges and Opportunities. *Current therapeutic research, clinical and experimental*, 90, 119–122. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2018.12.001>
- Stokes, M., Kamel, N., Festa, M., Sandaradura, I., & Stocker, S. (2025). Scoping Review of Paediatric Population Pharmacokinetic Models of Morphine. *Clinical Pharmacokinetics*, 64, 791 - 813. <https://doi.org/10.1007/s40262-025-01477-5>.
- Sutiman, N., Koh, J., Watt, K., Hornik, C., Murphy, B., Chan, Y., & Lee, J. (2019). Pharmacokinetics Alterations in Critically Ill Pediatric Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review. *Frontiers in Pediatrics*, 8. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00260>.
- Thangaraju, P., Velmurugan, H., & N, K. (2022). Current Status of Pharmacokinetic Research in Children: A Systematic Review of Clinical Trial Records.. *Current reviews in clinical and experimental pharmacology*. <https://doi.org/10.2174/2772432818666221223155455>.
- van den Anker, J., & Allegaert, K. (2012). Clinical pharmacology in neonates and young infants: the benefit of a population-tailored approach. *Expert review of clinical pharmacology*, 5(1), 5–8. <https://doi.org/10.1586/ecp.11.65>
- van den Anker, J., et al. (2020). Optimizing drug therapy for children. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19(1), 23-38.
- Vilo, S., Rautiainen, P., Kaisti, K. K., Aantaa, R., Scheinin, M., Manner, T., & Olkkola, K. T. (2008). Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children under 11 yr of age. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 100(5), 697–700. <https://doi.org/10.1093/BJA/AEN070>
- Vučičević, K. (2022). Pediatric pharmacokinetic considerations and implications for drug dosing. <i>Arhiv Za Farmaciju https://www.researchgate.net/publication/362028431_Pediatric_pharmacokinetic_considerations_and_implications_for_drug_dosing
- Wagner, J., & Abdel-Rahman, S. M. (2013). Pediatric pharmacokinetics. *Pediatrics in review*, 34(6), 258–269. <https://doi.org/10.1542/pir.34-6-258>
- Wagner, J., & Abdel-Rahman, S. M. (2022.). Pediatric Pharmacokinetics. <https://doi.org/10.1542/pir.34-6-258>
- Zhao, W., et al. (2024). Pharmacokinetics of anticancer drugs in children. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 93(4), 321-335.

CITAR ESTE ARTICULO:

Patiño Zambrano, V. P., Touriz Bonifaz, M. A., Muñoz Zambrano, G. A., & Cedeño Mero, A. V. (2025). Perfil epidemiológico del VIH a nivel global, mundial, Latinoamérica y nacional (Ecuador): Consideraciones post pandemia. *RECIMUNDO*, 9(2), 724–732. [https://doi.org/10.26820/recimundo/9.\(2\).abril.2025.724-732](https://doi.org/10.26820/recimundo/9.(2).abril.2025.724-732)

