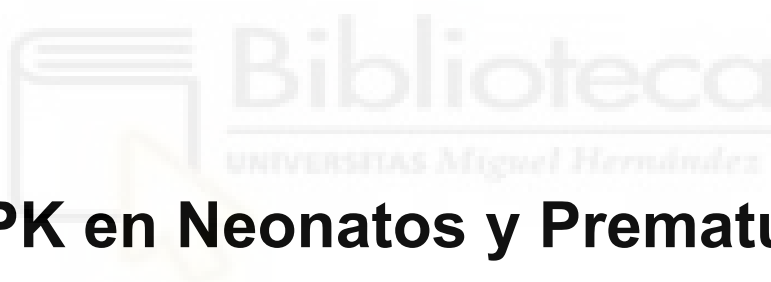




FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia



PopPK en Neonatos y Prematuros: La Eficacia del Modelado Bayesiano con Datos Escasos

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2026

Autor: Amelia Galán Roldán

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Alejandro Ruiz Picazo

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
1. INTRODUCCIÓN	4
FARMACOCINÉTICA	4
LIBERACIÓN	5
ABSORCIÓN.....	5
DISTRIBUCIÓN.....	7
METABOLISMO	7
EXCRECIÓN	8
PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS	10
FARMACOCINÉTICA DE NEONATOS Y PREMATUROS	15
2. OBJETIVOS	20
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	21
2.1. Diseño	21
2.2. Tratamiento de la información.....	21
4. RESULTADOS	23
5. DISCUSIÓN.....	25
5.1 Diferencias en la Farmacocinética Neonatal frente al adulto.....	25
5.2 Modelado FC en neonatos (Herramienta indispensable por los escasos datos)	30
5.3 Exposición y eficacia	34
6. CONCLUSIONES	37
7. BIBLIOGRAFÍA.....	38

RESUMEN

La farmacocinética neonatal presenta importantes diferencias respecto a la población adulta debido a la inmadurez fisiológica de los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción (LADME). Estas particularidades generan una elevada variabilidad interindividual y dificultan la extrapolación de pautas posológicas desde otras poblaciones, aumentando el riesgo de infraexposición o toxicidad farmacológica en neonatos y prematuros.

El objetivo de esta revisión bibliográfica fue analizar las características farmacocinéticas propias de la población neonatal y evaluar el papel del modelado farmacocinético poblacional (PopPK) y de las aproximaciones bayesianas como herramientas para optimizar la individualización terapéutica en situaciones de datos clínicos limitados. Para ello, se revisaron ensayos clínicos recientes centrados en farmacocinética neonatal, estrategias de *sparse sampling* y modelización poblacional.

Los estudios analizados muestran que el modelado PopPK permite integrar datos escasos procedentes de múltiples pacientes, identificar covariables fisiológicas relevantes —como peso corporal, edad postmenstrual, edad posnatal o maduración enzimática— y realizar simulaciones útiles para optimizar regímenes de dosificación. Asimismo, se evidenció que la exposición farmacológica neonatal no siempre se correlaciona directamente con la eficacia o la toxicidad clínica, por lo que la interpretación farmacocinética debe contextualizarse junto con la respuesta farmacodinámica y la situación clínica individual.

En conclusión, el modelado farmacocinético poblacional constituye una herramienta fundamental para el desarrollo de estrategias terapéuticas seguras e individualizadas en neonatos y prematuros, especialmente en contextos donde las limitaciones éticas y prácticas impiden la realización de estudios farmacocinéticos convencionales.

1. INTRODUCCIÓN

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética (FC) estudia la evolución de las concentraciones de una sustancia y su naturaleza tras ser administrada a un individuo mediante una vía y condiciones específicas. (1–3) Esta evolución está definida por los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción, agrupados bajo el acrónimo LADME. (1) La comprensión de estos procesos permite contar con la información necesaria para la administración de fármacos a las dosis que aporten el mayor beneficio terapéutico minimizando el riesgo para el paciente, lo que se conoce como farmacocinética clínica. (4,5)

Tras su administración, el fármaco debe liberarse de la forma farmacéutica que lo contiene para generar la fracción disponible del principio activo, la cual es responsable de ejercer el efecto terapéutico. A continuación, se absorbe y es transportado al órgano o tejido adecuado, se metaboliza dando lugar a productos intermedios (activos o inactivos) y finalmente es excretado. Este proceso puede verse esquematizado en la **Figura 1**. (6)

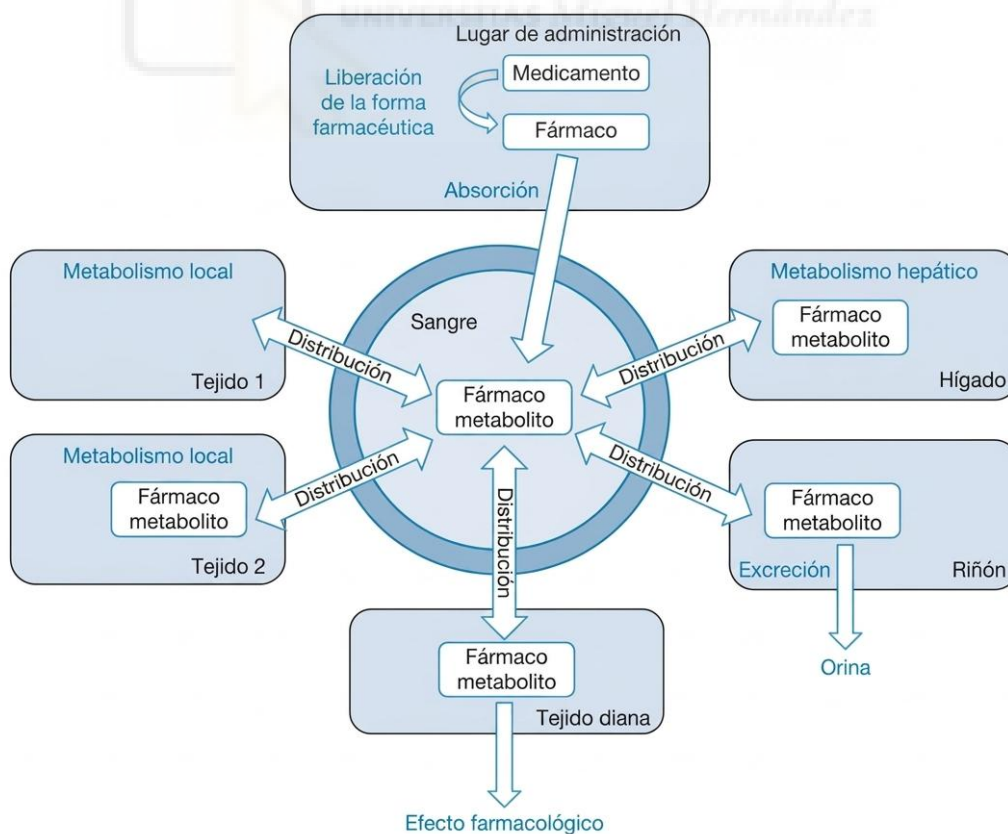


Figura. 1. Ciclo intraorgánico de los fármacos. (1) Etapas que componen el sistema LADME.

LIBERACIÓN

La liberación del fármaco constituye la fase inicial del proceso LADME y engloba los procesos de desintegración y disolución de la forma farmacéutica, determinando la disponibilidad del principio activo para su absorción sistémica. (6) Este proceso está gobernado por las propiedades fisicoquímicas del compuesto, como su solubilidad y grado de ionización, así como por factores tecnológicos relacionados con la formulación galénica, que condicionan la velocidad de liberación y, en consecuencia, la biodisponibilidad. (4) Además, variables fisiológicas del medio biológico, como el pH o la presencia de fluidos gastrointestinales, pueden modular este proceso y generar variabilidad en la respuesta terapéutica. (1) En este contexto, una liberación adecuada es un determinante crítico del perfil farmacocinético global del fármaco y, por tanto, de su eficacia y seguridad clínica. (7)

ABSORCIÓN

La absorción es el proceso por el cual un fármaco accede a circulación sistémica tras ser administrado. Este proceso limita la cantidad de fármaco que estará disponible para ejercer la acción terapéutica. (4,8)

Existe, a su vez, un paso previo determinante de la absorción: la liberación del fármaco de su forma farmacéutica. Ambos pasos estarán fuertemente condicionados por la vía de administración, que puede ser oral, intravenosa, intramuscular, intratecal, subcutánea, bucal, rectal, vaginal, ocular, ótica, inhalatoria, nebulizada y transdérmica, entre otras. (4)

La absorción puede darse por diferentes mecanismos:

Procesos pasivos

- *Difusión pasiva*: constituye el mecanismo predominante de absorción de fármacos y se produce siguiendo un gradiente de concentración, según la Ley de Fick. Los fármacos atraviesan la membrana biológica sin consumo de energía, desplazándose desde una región de mayor concentración (sitio de administración) hacia una de menor concentración (torrente sanguíneo). La eficiencia de este proceso depende del grado de

ionización y de la solubilidad lipídica de la molécula, así como de la permeabilidad de la membrana y del área disponible para la absorción.

- *Filtración por poros*: el fármaco atraviesa la membrana mediante pequeños poros o canales acuosos presentes en ella. Solo las moléculas de menor tamaño o con bajo grado de ionización pueden pasar de esta manera. Este mecanismo resulta particularmente relevante en la absorción de medicamentos administrados por vía intramuscular o subcutánea.

Procesos dependientes de proteínas transportadoras

- *Difusión facilitada*: no requiere energía, pero implica proteínas transportadoras embebidas en la membrana. Es el mecanismo de absorción de aquellas moléculas demasiado grandes o polares para atravesar las membranas biológicas. Es empleado por componentes fisiológicos, como neurotransmisores o glúcidos.
- *Transporte activo*: es un mecanismo dependiente de energía mediante el cual los fármacos son trasladados a través de la membrana celular contra su gradiente de concentración, utilizando proteínas transportadoras impulsadas por Adenosín Trifosfato (ATP). Este proceso es específico para determinados fármacos y nutrientes, puede saturarse, y permite la absorción de moléculas que de otro modo no podrían atravesar la membrana debido a su tamaño o carga.

Otras vías de transporte

- *Endocitosis y exocitosis*: son mecanismos de transporte que permiten la entrada y salida de moléculas grandes o partículas en la célula mediante vesículas. En endocitosis, la membrana celular engloba el fluido extracelular y sus contenidos para formar vesículas que internalizan los fármacos, mientras que, en exocitosis, las vesículas se fusionan con la membrana para liberar su contenido al exterior. Aunque menos frecuentes en la absorción de fármacos, estos procesos pueden ser relevantes para macromoléculas y nanopartículas. (8,9)

DISTRIBUCIÓN

Tras acceder al sistema vascular, los fármacos se distribuyen por todo el organismo, ya sea en forma libre o unidos a proteínas plasmáticas (PP).(6) La distribución se produce por dos mecanismos principales: difusión y convección. La difusión consiste en el movimiento de moléculas impulsado por su energía cinética a favor de un gradiente de concentración, siendo un proceso lento y más relevante para moléculas pequeñas. Por su parte, la convección implica el transporte de moléculas a través del flujo sanguíneo debido a un gradiente de presión, resultando más rápida y predominante en moléculas de mayor tamaño.

El porcentaje de un fármaco que se fija a las proteínas se suele determinar en el plasma y se expresa como una proporción. Los lugares de unión en el plasma están condicionados por las características fisicoquímicas de cada compuesto. Ciertos medicamentos muestran afinidad por proteínas asociadas a la fase aguda, como la α_1 -glicoproteína ácida, mientras que la mayoría se une principalmente a la albúmina. Esta capacidad de unión varía notablemente de un fármaco a otro. Al analizar la concentración de un medicamento en suero o plasma, se obtiene el valor total, que incluye tanto la fracción libre como la fracción unida. (10)

METABOLISMO

Los fármacos con carácter lipofílico atraviesan fácilmente las membranas biológicas y alcanzan su lugar de acción, pero esta misma propiedad dificulta su eliminación del organismo. La excreción renal del fármaco sin modificar suele ser limitada, ya que, aunque se filtre en el glomérulo, tiende a reabsorberse en los túbulos renales y regresar a la circulación.

Por ello, el organismo necesita transformar estos compuestos mediante el metabolismo, generando sustancias más polares e hidrosolubles que puedan eliminarse con mayor facilidad. En general, este proceso da lugar a metabolitos inactivos, aunque en algunos casos pueden formarse compuestos con actividad farmacológica o incluso efectos tóxicos. Además, los sistemas enzimáticos implicados en estas transformaciones también participan en la síntesis y modificación de sustancias endógenas. (11)

Este proceso ocurre principalmente en el hígado, aunque también puede desarrollarse en otros tejidos como el tracto gastrointestinal, riñones, pulmones, piel y plasma. Durante la biotransformación, la mayoría de los fármacos se convierten en metabolitos menos activos o inactivos; sin embargo, en algunos casos —como con los profármacos— el metabolismo es necesario para generar la forma activa del medicamento, e incluso pueden formarse metabolitos con mayor actividad o potencial tóxico.

El metabolismo se organiza en dos grandes fases. En la fase I o de funcionalización, predominan reacciones como oxidación, reducción e hidrólisis, muchas de ellas mediadas por enzimas del sistema del citocromo P450. Estas reacciones introducen o exponen grupos funcionales en la molécula, aumentando su polaridad. Posteriormente, en la fase II o de conjugación, los metabolitos resultantes (o el fármaco original) se combinan con sustancias endógenas como el ácido glucurónico o el glutatión, lo que incrementa aún más su solubilidad en agua y facilita su eliminación.

En conjunto, el metabolismo es una etapa clave en la farmacocinética, ya que determina la duración, intensidad y seguridad de la acción de los fármacos en el organismo. (1,3,8)

EXCRECIÓN

La excreción es el proceso de eliminación del fármaco o sus metabolitos, que se lleva a cabo mayoritariamente por vía renal o biliar-entérica, y de forma menos frecuente a través de los pulmones, la saliva, el sudor o la leche materna.

Los órganos encargados de la excreción, con excepción de los pulmones, eliminan con mayor facilidad las sustancias polares que aquellas con alta liposolubilidad. Por ello, los fármacos lipofílicos no se eliminan eficientemente hasta que son transformados en compuestos más polares mediante el metabolismo.

El riñón constituye el principal órgano implicado en la eliminación de fármacos y sus metabolitos. Por otro lado, los compuestos que se eliminan por las heces corresponden, en su mayoría, a fármacos que no han sido absorbidos o a

metabolitos que han sido excretados a través de la bilis o secretados directamente al intestino y que no se reabsorben.

La eliminación de fármacos a través de la leche materna tiene relevancia clínica no tanto por la cantidad excretada, sino por el posible riesgo de efectos farmacológicos no deseados en el lactante. Finalmente, la vía pulmonar adquiere importancia principalmente en la eliminación de sustancias volátiles, como los anestésicos inhalatorios.

Excreción renal

La eliminación de fármacos por vía renal se debe a tres procesos: la filtración glomerular, la secreción y la reabsorción tubulares. En términos generales, las alteraciones en el funcionamiento global de los riñones afectan de manera similar a los tres procesos. Incluso en individuos sanos, la función renal puede presentar variaciones.

Filtración glomerular: Es un proceso pasivo que ocurre en los capilares del glomérulo renal. Estos capilares presentan poros intercelulares que permiten el paso de la mayoría de las moléculas hidrosolubles de pequeño tamaño y electrolitos. Solo la fracción libre del fármaco (no unida a PP) puede ser filtrada. Por tanto, la tasa de filtración es inversamente proporcional al grado de unión a proteínas. Depende directamente del flujo sanguíneo renal y de la presión hidrostática. En adultos, el aclaramiento de inulina (marcador de filtración) es de aproximadamente 130 ml/min.

Secreción tubular: Proceso que tiene lugar principalmente en el túbulo proximal, mediante el cual el fármaco pasa de la sangre capilar peritubular a la luz del túbulo. Puede ser pasiva (a favor de gradiente) o, más frecuentemente, activa. El transporte activo utiliza proteínas transportadoras específicas y saturables. Al ser un sistema saturable, pueden producirse fenómenos de inhibición competitiva entre fármacos que comparten el mismo transportador. Es la vía principal para la eliminación de moléculas de gran tamaño que no pudieron filtrarse.

Reabsorción Tubular: Consiste en el retorno del fármaco desde la luz tubular hacia la circulación sistémica, lo que reduce la eficacia de la excreción. El mecanismo predominante es la difusión pasiva y depende de la liposolubilidad y

del grado de ionización del fármaco, el cual está condicionado por el pH de la orina (rango normal 5-8). La alcalinización de la orina favorece la excreción de ácidos débiles (al quedar ionizados y no ser reabsorbidos), mientras que la acidificación de la orina favorece la excreción de bases débiles. En casos excepcionales, existen mecanismos de transporte bidireccional que pueden reabsorber sustancias de forma activa (ej. digoxina).

Excreción Biliar y Hepática

La excreción biliar es la segunda vía en importancia tras la renal y está íntimamente ligada a los procesos de biotransformación hepática. Se basa principalmente en mecanismos de secreción activa con transportadores específicos para sustancias ácidas, básicas y neutras. Para que un fármaco o metabolito sea excretado preferentemente por la bilis, suele cumplir los siguientes requisitos: elevado peso molecular, generalmente superior a 325-500 Da; presencia de grupos polares, sustancias ionizadas o conjugadas (glucurónidos o sulfatos) que aumentan su hidrosolubilidad y tamaño; compuestos organometálicos o moléculas con una estructura simétrica de grupos lipófilos e hidrófilos.

Los fármacos o metabolitos (especialmente glucurónidos) excretados por la bilis llegan al intestino, donde pueden sufrir hidrólisis, gracias a enzimas como las beta-glucuronidasas, que hidrolizan el conjugado y liberan de nuevo el fármaco original (activo y liposoluble); o pueden ser reabsorbidos a través del epitelio intestinal hacia la vena porta, regresando al hígado, proceso conocido como circulación enterohepática.

Este ciclo crea un depósito de fármaco que retrasa el descenso de las concentraciones plasmáticas y prolonga la duración del efecto terapéutico o la toxicidad del compuesto. (1,11)

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

Al administrar un fármaco, según los procesos LADME descritos, su concentración en sangre aumenta hasta alcanzar un valor máximo ($C_{m\acute{a}x}$) en un tiempo determinado ($T_{m\acute{a}x}$). Tras alcanzar este valor, la concentración comienza a disminuir hasta llegar a niveles indetectables en sangre, como se ve en la

Figura 2. Aquellos fármacos administrados a sangre directamente carecen de etapa de absorción – la biodisponibilidad es del 100%-, por lo que $C_{m\acute{a}x}$ se alcanza desde el momento de administración. (2)

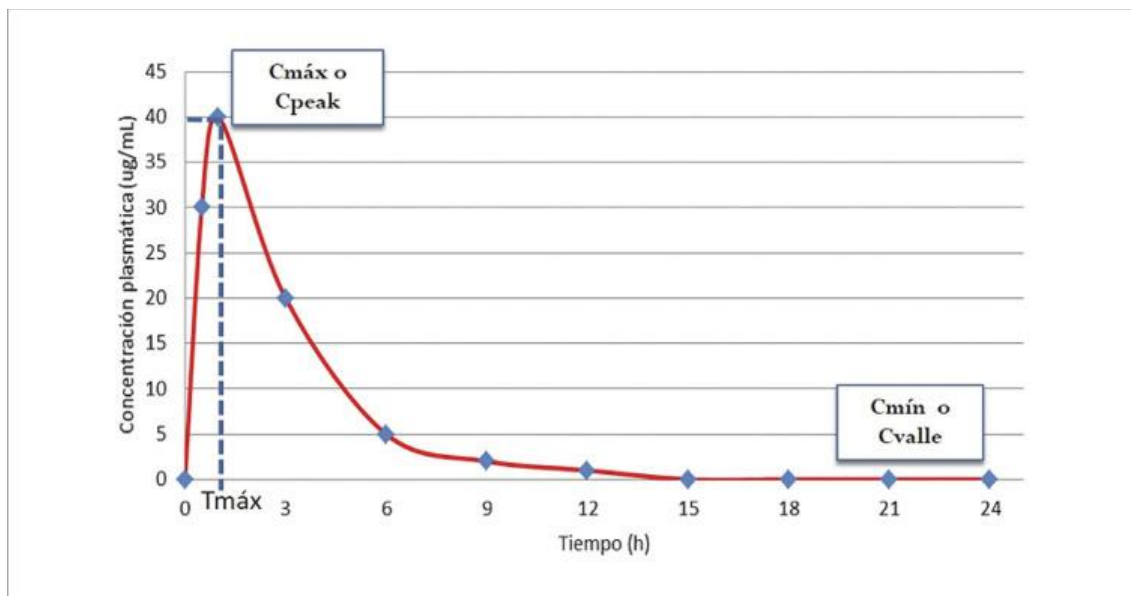


Figura 2. Gráfico de concentración plasmática en función del tiempo de un fármaco cualquiera. (2).

Para comprender la farmacocinética en un paciente, se deberían conocer los parámetros farmacocinéticos que explican el LADME del fármaco empleado, siendo los parámetros más importantes:

- El **volumen de distribución aparente (Vd)** es un parámetro farmacocinético que expresa la relación entre la cantidad total de fármaco presente en el organismo y su concentración plasmática. Se define como el volumen teórico en el que debería disolverse la dosis administrada para obtener la misma concentración presente en plasma. No representa un volumen fisiológico real, sino que constituye una magnitud conceptual que permite interpretar el grado de distribución del fármaco entre el compartimento vascular y los tejidos.

Este parámetro se suele expresar en litros o en litros por kilogramo de peso corporal y proporciona información sobre la localización preferente del fármaco en el organismo.

$$Vd = \frac{Dosis (mg)}{C_{plasma;t=0} \left(\frac{mg}{L} \right)}$$

Así, valores elevados de V_d indican una amplia distribución tisular, mientras que valores bajos sugieren que el fármaco permanece mayoritariamente en el espacio intravascular.

En este sentido, la magnitud del V_d está estrechamente relacionada con la afinidad del fármaco por PP y componentes tisulares. Cuando existe una elevada unión a tejidos o proteínas, la fracción libre en plasma es reducida, lo que se traduce en concentraciones plasmáticas bajas y, por tanto, en un volumen de distribución elevado. Por el contrario, los fármacos que circulan principalmente en forma libre en sangre suelen presentar valores de V_d más reducidos. (2,7,8)

- El **aclaramiento (CL)** es un parámetro farmacocinético fundamental en el estudio de la eliminación de los fármacos. Se define como el volumen de plasma (u otro fluido biológico) del cual un fármaco es eliminado de forma completa por unidad de tiempo, expresándose habitualmente en mL/min o L/h. Desde un punto de vista conceptual, el aclaramiento también puede entenderse como la relación entre la velocidad de eliminación del fármaco y su concentración plasmática (C_p), lo que permite cuantificar la eficiencia del organismo para depurarlo:

$$CL = \frac{\text{Velocidad de eliminación}}{C_p}$$

A diferencia de otros parámetros que describen cantidades, el CL se expresa en términos de volumen depurado por unidad de tiempo. Así, valores elevados de aclaramiento indican una mayor capacidad del organismo para eliminar el fármaco, mientras que valores bajos sugieren una eliminación más lenta y, por tanto, un mayor riesgo de acumulación. Este parámetro presenta además un carácter aditivo, de modo que el aclaramiento sistémico total resulta de la suma de los aclaramientos parciales de los distintos órganos implicados, principalmente el riñón y el hígado.

En relación con el aclaramiento renal, este se determina por la suma de los procesos de filtración glomerular y secreción tubular, menos la reabsorción tubular. La contribución relativa de cada uno de estos mecanismos varía

considerablemente según las características del fármaco. En la mayoría de los casos, los fármacos experimentan una combinación de estos procesos.

Diversos factores relacionados tanto con el fármaco como con el paciente influyen de manera significativa en el aclaramiento renal. Entre los primeros destacan la unión a PP, el peso molecular, las propiedades fisicoquímicas y la afinidad por transportadores tubulares, así como posibles interacciones farmacológicas. Por su parte, factores fisiológicos y patológicos del paciente, como la edad, el flujo sanguíneo renal, el número de nefronas funcionales, los niveles de albúmina, el pH urinario y sanguíneo, o la presencia de enfermedades concomitantes, pueden modificar de forma relevante la capacidad de eliminación. (7,11–13)

El **tiempo de vida media de eliminación ($t_{1/2}$)** es un parámetro farmacocinético clave que se define como el intervalo necesario para que la concentración plasmática de un fármaco se reduzca al 50% de su valor inicial. Este concepto es fundamental para comprender la duración del efecto farmacológico y establecer regímenes de dosificación adecuados. En términos generales, los fármacos con vida media corta requieren administraciones más frecuentes, mientras que aquellos con vida media prolongada permiten intervalos de dosificación más amplios.

En el contexto de una cinética de eliminación de primer orden, el valor de la vida media es constante e independiente de la concentración inicial del fármaco. Esto implica que el tiempo necesario para que la concentración se reduzca a la mitad será siempre el mismo, independientemente del punto de partida. Esta propiedad permite estimar la vida media a partir de cualquier tramo de la curva concentración-tiempo en el que se observe una reducción del 50%.

Asimismo, la vida media puede expresarse en función de otros parámetros farmacocinéticos, como el V_d y el CL , lo que permite integrar distintos aspectos del comportamiento del fármaco en el organismo. Esta asociación resulta en la siguiente ecuación si consideramos una cinética de orden 1:

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \cdot V_d(L)}{Cl (L/h)}$$

En este sentido, un aumento del V_d o una disminución del CL se asocian con un incremento de la vida media, lo que puede dar lugar a una mayor permanencia del fármaco en el organismo.

Desde el punto de vista clínico, el conocimiento de la vida media permite predecir tanto el tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario como el requerido para la eliminación prácticamente completa del fármaco. En condiciones habituales, se estima que son necesarias aproximadamente entre 5 y 6 vidas medias para alcanzar el estado estacionario tras la administración repetida, así como para eliminar más del 95% del fármaco tras la suspensión del tratamiento. (2,8,12)

- El **área bajo la curva (AUC)** es un parámetro farmacocinético fundamental que cuantifica la exposición total del organismo a un fármaco a lo largo del tiempo. Matemáticamente, se define como la integral de la curva que representa la concentración plasmática del fármaco en función del tiempo.

El AUC determinado desde el tiempo cero hasta infinito refleja la exposición sistémica total tras la administración de una dosis. Este parámetro integra todas las concentraciones plasmáticas a lo largo del tiempo, proporcionando una medida global que resulta especialmente útil para comparar diferentes formulaciones, dosis o vías de administración. En este sentido, el AUC constituye una herramienta clave en los estudios de biodisponibilidad, tanto absoluta como relativa, siendo ampliamente utilizado en ensayos de bioequivalencia para evaluar la intercambiabilidad terapéutica entre medicamentos, incluidos los genéricos.

Desde el punto de vista clínico, el AUC también tiene aplicaciones relevantes en la individualización de tratamientos, especialmente en fármacos con margen terapéutico estrecho. En estos casos, la monitorización de la exposición total permite optimizar la dosificación y minimizar el riesgo de toxicidad o ineficacia.

Asimismo, el AUC mantiene una relación directa con los procesos de eliminación del fármaco, ya que la cantidad total eliminada por el organismo es proporcional al producto del aclaramiento y el AUC. Este vínculo permite

integrar ambos parámetros en la descripción del comportamiento farmacocinético del fármaco (siendo la fracción de absorción o biodisponibilidad (F) = 1 en caso de administración intravenosa):

$$CL = \frac{F \cdot Dosis}{AUC_0^\infty}$$

Por otra parte, el AUC también se emplea como indicador de biodisponibilidad. En el caso de la administración intravenosa, esta se considera del 100%, mientras que, en otras vías, como la oral, el valor puede verse reducido debido a fenómenos como la absorción incompleta o el metabolismo de primer paso hepático. (8,11,12)

FARMACOCINÉTICA DE NEONATOS Y PREMATUROS

La administración de medicamentos en neonatos y prematuros requiere un enfoque especialmente cuidadoso, basado en la comprensión de los cambios fisiológicos propios de esta etapa y de cómo estos influyen en la farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos. La farmacología neonatal es, por tanto, altamente variable y dependiente de múltiples factores individuales, que pueden ser tan relevantes como los valores promedio utilizados en la práctica clínica. (14,15)

Un neonato o recién nacido es un individuo humano durante sus primeros 28 días de vida. Este periodo se divide en dos etapas: la fase neonatal precoz, que abarca desde el nacimiento hasta el séptimo día, y la fase neonatal tardía, que comprende desde el día 8 hasta el 28. Durante este tiempo, el organismo experimenta importantes cambios fisiológicos, como el inicio de la respiración independiente y la adaptación a la circulación extrauterina. (16)

Por otro lado, se considera prematuro a un recién nacido que llega al mundo antes de completar las 37 semanas de gestación. Según la edad gestacional, se distinguen varias categorías:

- *Prematuro extremo*: menos de 28 semanas
- *Muy prematuro*: entre 28 y 32 semanas
- *Prematuro moderado a tardío*: entre 32 y 37 semanas

El nacimiento antes de término puede producirse de forma espontánea, debido a un inicio precoz del parto, o bien por decisión médica, cuando es necesario inducir el parto o realizar una cesárea de manera anticipada. (17)

A diferencia de los adultos, no es adecuado extrapolar directamente datos como el aclaramiento de fármacos, ya que los procesos de maduración no ocurren de manera uniforme. Uno de los principales retos en este campo es la limitada disponibilidad de datos clínicos, debido a dificultades éticas, metodológicas y técnicas, como el pequeño tamaño muestral o la necesidad de extraer volúmenes relativamente grandes de sangre. Como consecuencia, las pautas de dosificación suelen basarse en datos de adultos ajustados por peso, lo que puede provocar tanto subdosificación como sobredosificación, con riesgo de ineficacia o toxicidad. (14,15)

Absorción en neonatos

La absorción de fármacos en neonatos presenta características particulares debido a la inmadurez del sistema gastrointestinal y a los rápidos cambios que ocurren tras el nacimiento. Aunque la mayor parte de los medicamentos se absorben en el intestino delgado, este proceso puede verse modificado por factores como la colonización bacteriana, que se establece rápidamente tras el nacimiento y depende del tipo de alimentación. Además, en esta etapa la motilidad gastrointestinal es irregular y el vaciamiento gástrico es más lento que en niños mayores o adultos, lo que retrasa la llegada del fármaco al intestino y, en consecuencia, el tiempo necesario para alcanzar concentraciones máximas en sangre. Esto puede provocar efectos más tardíos, aunque en algunos casos también más prolongados.

Por otro lado, la mucosa intestinal del neonato presenta mayor permeabilidad, lo que permite la absorción de moléculas más grandes. Sin embargo, la velocidad de absorción puede ser menor en fármacos que requieren transporte activo, mientras que aquellos que se absorben por difusión pasiva suelen comportarse de forma más similar a la del adulto. (6,18)

Distribución en neonatos

Durante el periodo neonatal se producen cambios significativos en la composición del organismo. Los recién nacidos presentan un mayor porcentaje

de agua corporal total en comparación con edades posteriores, lo que favorece un mayor volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles. Por el contrario, la proporción de grasa es menor, especialmente en prematuros, lo que modifica el comportamiento de los fármacos liposolubles. A medida que avanza el crecimiento, el contenido de agua disminuye y el tejido adiposo aumenta, acercándose progresivamente a los valores del adulto.

Otro aspecto relevante es la menor concentración de proteínas plasmáticas, como la albúmina, especialmente en neonatos prematuros. Esto reduce la unión de los fármacos a dichas proteínas y aumenta la fracción libre activa, lo que puede potenciar tanto su efecto terapéutico como su toxicidad. Además, sustancias endógenas como los ácidos grasos o la bilirrubina pueden competir por estos sitios de unión, modificando aún más la distribución. (6,18)

Metabolismo en neonatos

El metabolismo de los fármacos en neonatos, especialmente en prematuros, está condicionado por la inmadurez de los sistemas enzimáticos encargados de su biotransformación. Muchas de las enzimas implicadas en las fases I y II del metabolismo, como las del citocromo P450 o las responsables de la conjugación, presentan una actividad muy reducida o incluso ausente en esta etapa. Como consecuencia, numerosos fármacos y compuestos endógenos se metabolizan de forma más lenta o limitada.

A lo largo del desarrollo, la actividad de estas enzimas cambia de manera significativa. Algunas están muy activas durante la vida fetal y disminuyen tras el nacimiento, mientras que otras aumentan progresivamente su actividad durante la infancia. Sin embargo, estos patrones de maduración no son uniformes, lo que dificulta predecir cómo se procesará un fármaco concreto en un neonato.

Además, no es correcto extrapolar directamente las vías metabólicas descritas en adultos, ya que en el neonato pueden adquirir mayor relevancia rutas alternativas. Por ejemplo, un fármaco que en adultos se elimina principalmente por metabolismo hepático puede depender en mayor medida de la eliminación renal en esta etapa.

En conjunto, esta inmadurez y variabilidad en el metabolismo hacen que la eliminación de los fármacos sea menos predecible, lo que puede aumentar el

riesgo de acumulación y efectos adversos. Por ello, es fundamental considerar estas diferencias al ajustar la dosificación en neonatos. (6,15,18)

Excreción en neonatos

La excreción de fármacos en neonatos se realiza principalmente a través de los riñones y, en menor medida, por el sistema hepatobiliar. Sin embargo, ambos sistemas presentan un grado importante de inmadurez tras el nacimiento, lo que condiciona una menor capacidad para excretar medicamentos en comparación con edades posteriores.

A nivel renal, la filtración glomerular, la secreción y la reabsorción tubular están reducidos, especialmente en las primeras semanas de vida. Además, el mayor volumen de distribución y el menor flujo sanguíneo renal contribuyen a que la concentración del fármaco que llega al riñón sea menor y su eliminación más lenta. Como consecuencia, la vida media de muchos fármacos se prolonga en neonatos.

Por otro lado, la eliminación hepática depende en gran medida de la actividad enzimática, que también es inmadura y evoluciona con la edad. La maduración de las distintas vías de eliminación no ocurre de forma uniforme, lo que añade variabilidad y dificulta la predicción del aclaramiento de los fármacos.

Además, otros factores como una regulación ácido-base menos eficiente pueden modificar la excreción renal, ya que el pH urinario influye en la reabsorción de ciertos medicamentos. En conjunto, estas características hacen que los fármacos puedan permanecer más tiempo en el organismo, aumentando el riesgo de acumulación y toxicidad si no se ajustan adecuadamente las dosis y los intervalos de administración. (6,15,18)

El conocimiento de la farmacocinética en neonatos resulta fundamental para garantizar un uso seguro y eficaz de los medicamentos en esta población. La gran variabilidad asociada a los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación, junto con su continua maduración, hace imprescindible disponer de herramientas que permitan predecir con mayor precisión el comportamiento de los fármacos. En este sentido, el desarrollo de modelos farmacocinéticos, especialmente aquellos basados en la fisiología, ha contribuido significativamente a mejorar la estimación de dosis y a optimizar el

diseño de estudios en neonatos, una población en la que la investigación clínica presenta importantes limitaciones. Sin embargo, antes de su aplicación en la práctica clínica, estos modelos deben ser validados mediante estudios adecuados y ensayos prospectivos. Además, sigue siendo necesario contar con métodos clínicos que permitan evaluar la respuesta farmacodinámica y ajustar el tratamiento en tiempo real. Por ello, la monitorización continua y la integración de modelos predictivos con la práctica clínica son claves para individualizar la terapia, minimizar riesgos y mejorar los resultados en el tratamiento farmacológico neonatal.



2. OBJETIVOS

El objetivo general de esta revisión sistemática es el análisis de las particularidades farmacocinéticas de neonatos y prematuros y evaluar el papel del modelado PopPK en la individualización terapéutica de esta población.

Los objetivos específicos se exponen a continuación:

- Describir las diferencias farmacocinéticas entre neonatos y adultos.
- Evaluar la utilidad del PopPK y del *sparse sampling* en población neonatal.
- Analizar la relación entre exposición farmacológica, eficacia y seguridad en neonatos.



3. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Diseño

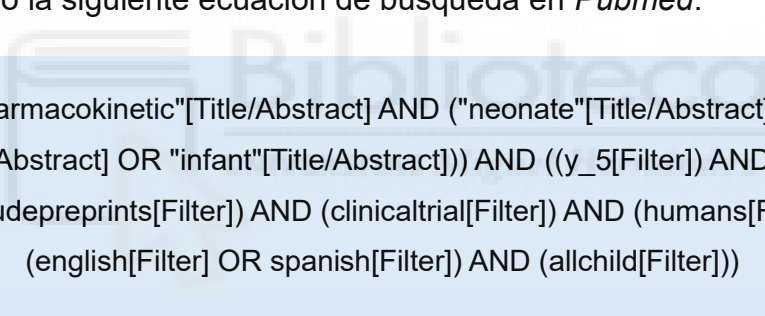
Revisión bibliográfica estructurada de la literatura científica y basada en el análisis de estudios clínicos previamente publicados.

2.2. Tratamiento de la información

Los datos considerados se obtuvieron mediante consulta de la base de datos *Pubmed*, base de datos bibliográfica del ámbito de las ciencias de la salud.

En primer lugar, se seleccionaron los descriptores para realizar la búsqueda en el apartado *Advanced* de la base de datos. A continuación, se restringió la búsqueda mediante filtros específicos para únicamente considerar ensayos clínicos. También se acotó a aquellos artículos publicados en los últimos 5 años, que tratasen de humanos, en inglés o español y cuya población fuese de 0 a 18 años.

Así, se obtuvo la siguiente ecuación de búsqueda en *Pubmed*:



```
("pharmacokinetic"[Title/Abstract] AND ("neonate"[Title/Abstract] OR  
"child"[Title/Abstract] OR "infant"[Title/Abstract])) AND ((y_5[Filter]) AND (ffrft[Filter])  
AND (excludepreprints[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter]) AND (humans[Filter]) AND  
(english[Filter] OR spanish[Filter]) AND (allchild[Filter]))
```

Seguidamente, se procedió a la evaluación de los 27 artículos obtenidos mediante esta búsqueda bibliográfica, para verificar que todos fuesen adecuados para la revisión a realizar. En el siguiente diagrama de flujo se expone el proceso de selección de la bibliografía final (Figura 3):

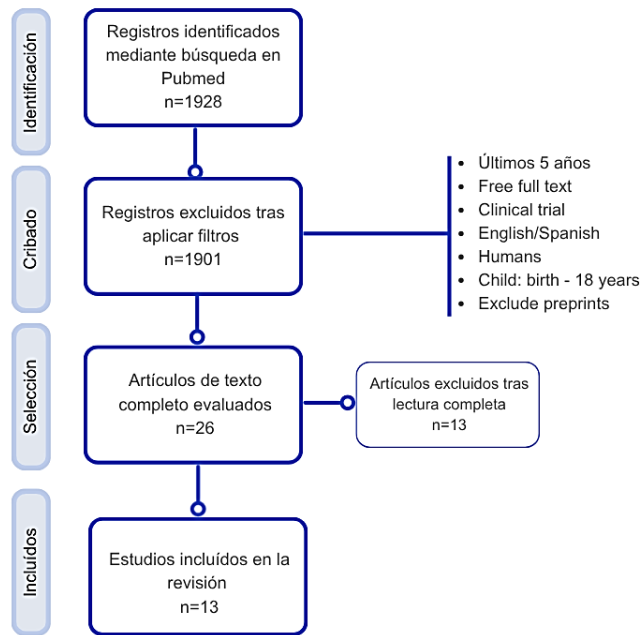


Figura 3. Diagrama de flujo del proceso de selección de la evidencia científica.

Así, podemos describir los factores de inclusión y exclusión seguidos para acotar la búsqueda bibliográfica:

Factores de inclusión

- Estudios que incluyan el término farmacocinética en título o resumen
- Población: neonatos, lactantes o niños
- Ensayos clínicos
- Estudios realizados en humanos
- Publicaciones en inglés o español
- Artículos publicados en los últimos 5 años
- Estudios disponibles con texto completo (*free full text*)

Factores de exclusión

- Estudios que no aborden la farmacocinética
- Población distinta de pacientes pediátricos
- Estudios no clínicos (*in vitro*, animales)
- Artículos que no sean ensayos clínicos
- Publicaciones en idiomas distintos de inglés o español
- Estudios publicados hace más de 5 años
- Artículos sin acceso a texto completo gratuito

4. RESULTADOS

En la **tabla 1** se exponen los artículos finalmente considerados en esta revisión sistemática.

Tabla 1. Artículos incluidos en la revisión bibliográfica

Autores	Título	Revista	Año
Adrie Bekker, et al.(19)	“Pharmacokinetics and Safety of the Abacavir/Lamivudine/Lopinavir/Ritonavir Fixed-Dose Granule Formulation (4-in-1) in Neonates: PETITE Study”	Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)	2022
Anthony J Garcia-Prats, et al.(20)	“Delamanid Added to an Optimized Background Regimen in Children with Multidrug-Resistant Tuberculosis: Results of a Phase I/II Clinical Trial”	Antimicrobial agents and chemotherapy	2022
Jeremiah D Momper, et al.(21)	“Pharmacokinetics of darunavir and cobicistat in pregnant and postpartum women with HIV”	AIDS (London, England)	2021
Kevin Lam, et al.(22)	“Bayesian Population Pharmacokinetic Modeling of Ondansetron for Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome”	Clinical and translational science	2025
Zoe Kane, et al.(23)	“IV and oral fosfomycin pharmacokinetics in neonates with suspected clinical sepsis”	The Journal of antimicrobial chemotherapy	2021
Elys A Green, et al.(24)	“Anakinra Pilot - a clinical trial to demonstrate safety, feasibility and pharmacokinetics of interleukin 1 receptor antagonist in preterm infants”	Frontiers in Immunology	2022
Andreas Stahl, et al.(25)	“Systemic exposure to aflibercept after intravitreal injection in premature neonates with retinopathy of prematurity: results from the FIREFLEYE randomized phase 3 study”	Eye	2024
Siv Jönsson, et al.(26)	“Population pharmacokinetic and dose-response models of nepadutant, a selective antagonist of the NK2 receptors, in infants with colic”	British Journal of Clinical Pharmacology	2025

Kathleen M Powis, et al.(27)	"Pharmacokinetics and Safety of Bictegravir in Pregnant and Postpartum Persons With HIV and Their Infants"	JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes	2025
Jeffrey Wald, et al.(28)	"Allopregnanolone Concentrations in Breast Milk and Plasma from Healthy Volunteers Receiving Brexanolone Injection, With Population Pharmacokinetic Modeling of Potential Relative Infant Dose"	Clinical Pharmacokinetics	2022
Li-Min Huang, et al.(29)	"Safety and efficacy of AK0529 in respiratory syncytial virus-infected infant patients: A phase 2 proof-of-concept trial"	Influenza and Other Respiratory Viruses	2023
Laura Dickinson, et al.(30)	"Infant Exposure to Dolutegravir Through Placental and Breast Milk Transfer: A Population Pharmacokinetic Analysis of DoIPHIN-1"	Clinical Infectious Diseases	2021
Theodore D Ruel, et al.(31)	"Pharmacokinetics, safety, tolerability, and antiviral activity of dolutegravir dispersible tablets in infants and children with HIV-1 (IMPAACT P1093): results 24ase24 open-label, 24ase 1-2 trial"	The Lancet HIV	2022

5. DISCUSIÓN

5.1 Diferencias en la Farmacocinética Neonatal frente al adulto.

La farmacocinética neonatal difiere significativamente de la observada en adultos debido a la inmadurez funcional de múltiples sistemas fisiológicos implicados en los procesos LADME. Los ensayos revisados muestran que parámetros clásicos como CL, $t_{1/2}$ o F pueden verse profundamente alterados dificultando la extrapolación directa de datos farmacocinéticos adultos a población neonatal.

Una de las diferencias más relevantes es la inmadurez de la función renal. En el estudio de Zoe Kane, et al. (23), el aclaramiento de fosfomicina aumentó rápidamente durante los primeros días y semanas de vida, siendo la edad posnatal (PNA) una covariable clave para describir este fenómeno. Esto se relaciona con el incremento progresivo del flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular (GFR) y la producción urinaria tras el nacimiento, ya que, aunque la nefrogénesis suele completarse entre las semanas 34-36 de gestación, la maduración funcional renal continúa durante el período posnatal. Además, la semivida de eliminación observada en neonatos fue significativamente más prolongada que la descrita en adultos, reflejando una menor capacidad de eliminación renal en etapas precoces de la vida. El estudio también evidenció que la creatinina sérica neonatal presenta una elevada variabilidad y escasa correlación con el aclaramiento real del fármaco, especialmente en neonatos menores de 2-3 semanas, lo que limita su utilidad como marcador de función renal en esta población.

La inmadurez metabólica hepática constituye otro elemento central en las diferencias farmacocinéticas neonatales. Tanto bictegravir como dolutegravir dependen principalmente del metabolismo mediado por CYP3A y UGT1A1, enzimas cuya expresión y actividad se encuentran reducidas en el período neonatal. En el estudio de Kathleen M Powis, et al. (27), bictegravir mostró una semivida neonatal prolongada atribuida al subdesarrollo de estas vías metabólicas, mientras que en DolPHIN-1 (Laura Dickinson, et al. (30)) las concentraciones plasmáticas de dolutegravir en los lactantes permanecieron elevadas durante varios días tras la última dosis materna, sugiriendo una eliminación neonatal retardada respecto a adultos. Los autores relacionan este

fenómeno con la ontogenia de UGT1A1, cuya actividad de glucuronidación no alcanza niveles adultos hasta los primeros meses de vida.

Asimismo, los cambios en la unión a PP y en la composición corporal neonatal modifican la distribución de numerosos fármacos. Durante el embarazo, bictegravir presentó menor unión a albúmina y alfa-1-glicoproteína ácida (AAG), aumentando su fracción libre y favoreciendo un incremento del aclaramiento. Además, las concentraciones en sangre de cordón umbilical fueron superiores a las maternas, indicando una transferencia placentaria importante pese a su elevada unión a proteínas. En el caso de dolutegravir, la fuerte unión proteica (>99%) limitó parcialmente su paso a leche materna, aunque la relación leche/plasma fue superior a la esperada, sugiriendo posibles mecanismos de transporte activo.

Las diferencias en la permeabilidad de barreras biológicas también desempeñan un papel relevante. La elevada biodisponibilidad oral observada para fosfomicina en neonatos, superior a la descrita en adultos, se atribuyó a la mayor permeabilidad de la barrera intestinal inmadura durante los primeros días de vida. Del mismo modo, según describen Andreas Stahl, et al. (25), en prematuros tratados con aflibercept se observaron concentraciones plasmáticas superiores a las descritas en población adulta, particularmente en neonatos de menor peso corporal. Los autores plantean que la menor actividad proteolítica neonatal y la inmadurez de los mecanismos de eliminación mediados por receptores podrían contribuir a este fenómeno.

En relación con aflibercept, el receptor neonatal Fc (FcRn) parece desempeñar un papel particularmente importante. Este receptor participa en los procesos de distribución y eliminación de proteínas con dominio Fc, como aflibercept, y su expresión depende de la edad gestacional, alcanzando niveles máximos durante el tercer trimestre. La competencia entre inmunoglobulinas endógenas y proteínas terapéuticas exógenas por la unión a FcRn podría modificar significativamente la disposición farmacocinética de estos fármacos en prematuros. Además, la disminución fisiológica de las concentraciones séricas de IgG durante los primeros meses de vida extrauterina podría alterar todavía

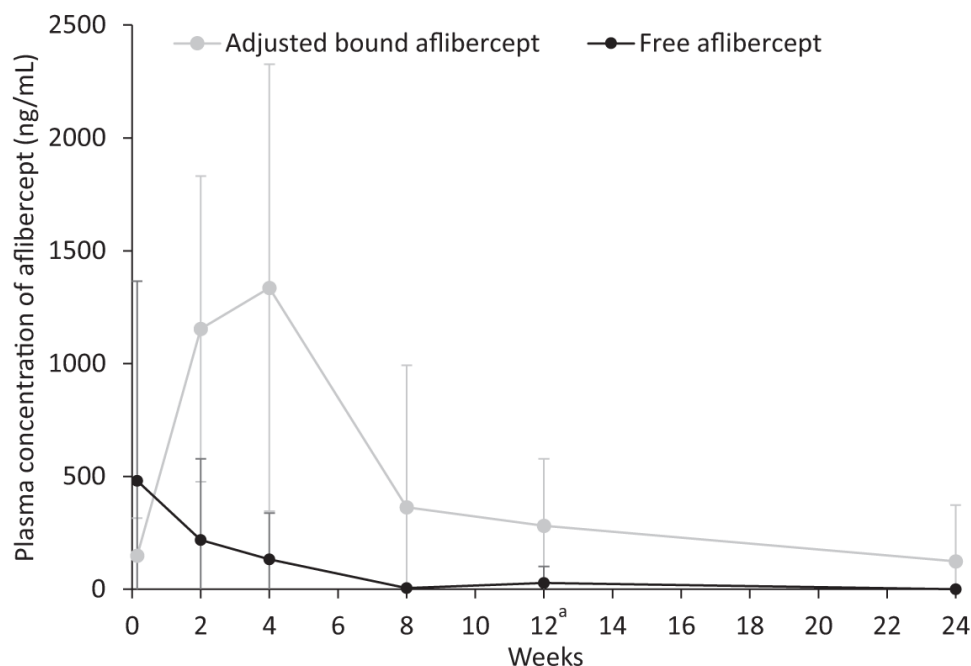
más estos mecanismos de distribución y eliminación en comparación con adultos.

Estas distinciones farmacocinéticas impiden la extrapolación de datos farmacocinéticos desde poblaciones adultas. Sin embargo, tampoco la extrapolación de datos de otras poblaciones pediátricas parece ser más precisa. Anthony J Garcia-Prats, et al. (20) observaron en su estudio con delamanid discrepancias relevantes entre la exposición predicha y la finalmente obtenida en lactantes menores de 2 años. A pesar de utilizar regímenes de dosificación basados en modelos farmacocinéticos desarrollados en cohortes pediátricas de mayor edad, la exposición en el grupo neonatal fue significativamente inferior a la prevista, probablemente debido a diferencias en biodisponibilidad o aclaramiento intrínseco.

Los mencionados cambios que se producen en la farmacocinética neonatal, así como otros parámetros antropométricos, causan en la población neonatal una elevada variabilidad farmacocinética interindividual (IIV). Esta variabilidad dificulta la predicción de la exposición farmacológica y constituye uno de los principales retos en el diseño de pautas posológicas neonatales.

Así, Siv Jönsson, et al. (26) exponen que según un modelo poblacional de nepadutant, la IIV residual en el aclaramiento aparente (CL/F) alcanzó un 78%CV pese a incluir el peso corporal como covariable, lo que refleja la existencia de factores fisiológicos adicionales no completamente explicados por el modelo.

Hallazgos similares se observaron con aflibercept (25), donde las concentraciones plasmáticas mostraron una gran dispersión entre individuos. En la **Figura 4** se exponen los valores de concentración de aflibercept medios frente a la desviación estándar (SD), cuyo valor es en ocasiones superior a la propia media. Aunque los neonatos de menor peso corporal tendieron a presentar concentraciones más elevadas de aflibercept libre y unido, no se identificaron diferencias relevantes según edad gestacional, sexo o comorbilidades neonatales, lo que pone de manifiesto la complejidad de los mecanismos implicados en la disposición farmacocinética neonatal.



Plasma concentrations (ng/mL)	W0/D1	W2	W4	W8	W12	W24
Free aflibercept						
n ≥ LLOQ / N	66/75	60/66	54/68	1/3	1/7	0/14
Mean ± SD	481 ± 885	219 ± 359	133 ± 205	5.4 ± 9.3	27.7 ± 73.3	0
Range	<LLOQ – 4570	<LLOQ – 2750	<LLOQ – 923	<LLOQ – 16.1	<LLOQ – 194 ^a	<LLOQ
Adjusted bound aflibercept						
n ≥ LLOQ / N	66/75	60/65	61/67	1/3	5/7	9/14
Mean ± SD (ng/mL)	149 ± 166	1154 ± 677	1336 ± 990	363 ± 629	281 ± 297	124 ± 250
Range	<LLOQ – 968	<LLOQ – 2646	<LLOQ – 5887	<LLOQ – 1090	<LLOQ – 803	<LLOQ – 457

Figura 4. Concentraciones medias aritméticas ± desviación estándar de aflibercept libre y unido ajustado (ng/mL) en plasma (en lactantes tratados bilateral y unilateralmente combinados). (25)

Adrie Bekker, et al. (19) declaran la imposibilidad de respaldar el uso de la formulación pediátrica “4-in-1” (abacavir/lamivudina/lopinavir/ritonavir) por este mismo motivo. Mientras que las exposiciones a abacavir y lamivudina fueron relativamente elevadas, las concentraciones de lopinavir y ritonavir resultaron extremadamente bajas y muy inferiores a las esperadas según datos pediátricos previos. Los autores sugieren múltiples factores responsables de esta variabilidad, incluyendo diferencias en la actividad de CYP3A4, la administración concomitante de nevirapina, el elevado pH intragástrico neonatal y limitaciones de liberación de la formulación dependiente de medio ácido.

En la **Figura 5** se expone la IIV que Zoe Kane, et al. (23) describen para la fosfomicina. Además, el análisis farmacocinético poblacional de su estudio reveló

una marcada IIV en el aclaramiento plasmático total (CL), la cual se estimó en un 24,5% (expresada como coeficiente de variación, %CV).

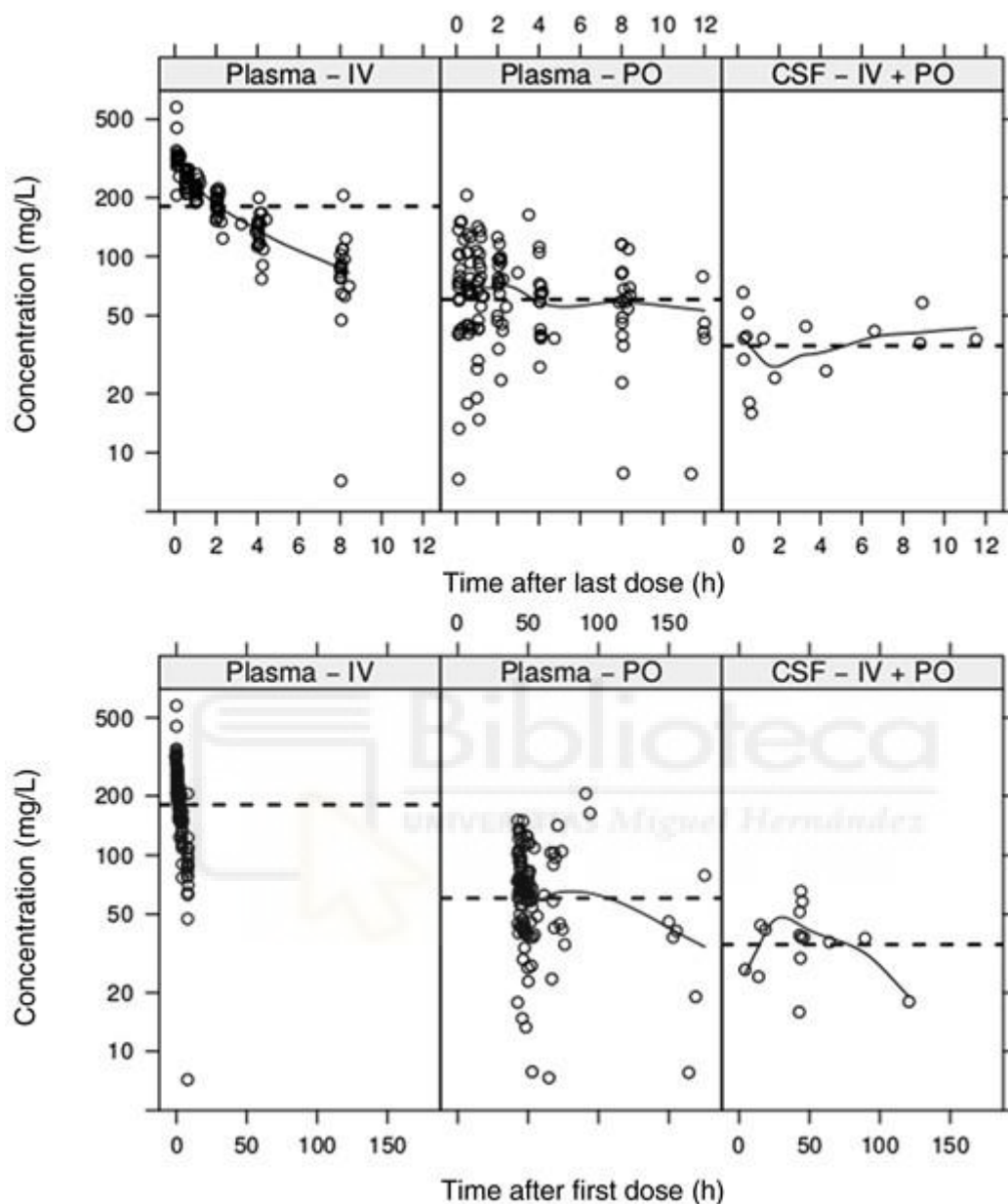


Figura 5. Datos de concentración observada de fosfomicina en LCR y plasma en función del tiempo para todos los sujetos. (23)

La elevada variabilidad fisiológica neonatal y la rápida maduración renal y hepática dificultan la extrapolación directa desde adultos y justifican la necesidad de estrategias farmacocinéticas específicas para neonatos y prematuros.

5.2 Modelado FC en neonatos (Herramienta indispensable por los escasos datos)

Las extracciones sanguíneas repetidas constituyen una fuente importante de pérdida hemática iatrogénica en neonatos prematuros y de muy bajo peso al nacer, debido a la limitada volemia de estas poblaciones y a la elevada frecuencia de monitorización analítica requerida durante su estancia en unidades de cuidados intensivos neonatales. (32,33) En los prematuros extremos, el volumen acumulado de sangre extraída durante las primeras semanas de vida puede representar una proporción significativa del volumen sanguíneo total, favoreciendo el desarrollo de anemia iatrogénica y aumentando la necesidad de transfusiones de concentrados eritrocitarios. (32,34) En este contexto, la optimización de las estrategias de monitorización farmacocinética y analítica resulta esencial para minimizar el volumen y la frecuencia de extracción sanguínea en neonatos y prematuros. (35)

El *sparse sampling* es una estrategia de muestreo farmacocinético que consiste en obtener un número limitado de muestras biológicas de cada paciente, en lugar de realizar múltiples extracciones seriadas para construir un perfil farmacocinético completo. Este enfoque está especialmente indicado en poblaciones vulnerables, como neonatos y pacientes pediátricos, en las que las extracciones repetidas pueden resultar clínicamente problemáticas debido al reducido volumen sanguíneo disponible y a la elevada fragilidad fisiológica. Su aplicación se basa en el uso conjunto de modelos farmacocinéticos poblacionales y métodos de estimación bayesiana, que permiten combinar la información previa procedente de otros pacientes con las concentraciones medidas en cada individuo. (36) La bibliografía considerada en esta revisión supone un ejemplo de aplicación de estas estrategias.

Todos los estudios se apoyan en estrategias de integración poblacional para compensar la limitada información individual disponible. El ejemplo más explícito es el estudio de Kevin Lam, et al. (22) con ondansetrón, donde se analizaron datos extremadamente dispersos procedentes de 98 díadas madre-neonato mediante un modelo bayesiano poblacional basado en información previa de la literatura. El modelo utilizó un enfoque de actualización bayesiana en NONMEM, incorporando parámetros a priori de un modelo bicompartimental previamente

desarrollado y ajustándolos mediante algoritmos MCMC. Gracias a esta integración de conocimiento previo, el estudio pudo caracterizar parámetros farmacocinéticos neonatales pese a disponer únicamente de entre una y cinco muestras por paciente, obtenidas además coincidiendo con extracciones clínicas rutinarias para minimizar el trauma neonatal. De forma similar, el trabajo de Zoe Kane, et al. (23) con fosfomicina integró simultáneamente concentraciones plasmáticas intravenosas, orales y en LCR en un único modelo poblacional multicompartimental con 238 muestras plasmáticas y solo 15 muestras de LCR. La inclusión conjunta de múltiples matrices biológicas permitió estimar biodisponibilidad oral (0,48) y penetración en LCR (relación LCR/plasma 0,32), además de identificar covariables clínicamente relevantes como peso, edad postmenstrual, edad postnatal y proteínas en LCR.

En el estudio de ondansetrón (22), la escasez de datos no impidió detectar un enlentecimiento significativo de la absorción neonatal respecto al modelo previo, mientras que los parámetros de distribución y aclaramiento permanecieron relativamente estables tras incorporar peso corporal y edad postmenstrual. Además, el modelo permitió identificar un umbral acumulativo de exposición ($AUC \geq 1000 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$) asociado con reducción de síntomas de abstinencia neonatal. En fosfomicina, únicamente dos muestras tras la dosis intravenosa y dos tras la dosis oral por paciente fueron suficientes para desarrollar un modelo poblacional capaz de estimar biodisponibilidad oral (0,48; IC95% 0,347–0,775) y ratio LCR/plasma (0,32; IC95% 0,272–0,409). El diseño utilizó horarios aleatorizados de muestreo para cubrir todo el perfil farmacocinético, estrategia clásica de PopPK para maximizar información con mínimo número de extracciones.

De forma similar, el estudio de dolutegravir en gestantes con VIH y sus recién nacidos de Laura Dickinson, et al. (30) también ejemplifica esta metodología: con solo 28 madres y 22 lactantes se desarrolló un modelo multicompartimental capaz de describir simultáneamente plasma materno, sangre de cordón, leche materna y plasma infantil. Aunque la obtención de muestras en neonatos y lactantes fue limitada, el modelo permitió estimar la transferencia placentaria y por lactancia, calcular ratios entre compartimentos y predecir la persistencia de concentraciones terapéuticas en el recién nacido. Así, se estimó una semivida

neonatal mediana de 37,9 horas y una persistencia media de concentraciones superiores a la IC90 durante 4,5 días tras la suspensión materna del tratamiento. Jeffrey Wald, et al. (28) emplearon del mismo modo un modelo PopPK para describir las concentraciones de alopregnanolona en leche y plasma en las 12 voluntarias lactantes sanas del presente estudio. El modelo describió con éxito la variabilidad y el perfil típico de concentración-tiempo de la alopregnanolona, permitiendo obtener un RID máximo calculado de 1,3%, que describe como segura la administración de brexanolona a las madres.

Asimismo, el ensayo con AK0529 (ziresovir) en lactantes hospitalizados por VRS de Li-Min Huang et al. (29), utilizó *sparse sampling* combinado con modelado PopPK para estimar parámetros como AUC, CL y Vd, incorporando además escalado alométrico y maduración metabólica CYP. Gracias a estas aproximaciones se identificó que la dosis de 2 mg/kg cada 12 horas alcanzaba la exposición objetivo, relacionando posteriormente dicha exposición con reducción de carga viral y mejoría clínica.

En el caso del estudio FIREFLEYE por Andreas Stahl, et al. (25) se realizaron determinaciones plasmáticas seriadas mediante *sparse sampling* para caracterizar la exposición sistémica al fármaco y explorar relaciones farmacocinéticas-farmacodinámicas con variables de seguridad como la presión arterial. Los autores reconocen la escasez de muestras – a partir de la semana 8 – como una de las limitaciones del estudio, pese a la cual concluyen que los datos obtenidos fueron suficientemente robustos para descartar efectos sistémicos clínicamente relevantes y caracterizar la exposición sistémica en esta población.

El protocolo Anakinra Pilot de Elys A Green, et al. (24) plantea la aplicación de estas estrategias para evitar infraexposiciones derivadas de dosificación lineal. Se plantea seleccionar las dosis mediante simulaciones farmacocinéticas poblacionales, y e incorporar análisis intermedios destinados a comparar concentraciones observadas con las predicciones del modelo.

La bibliografía evidencia la necesidad de inclusión de covariables fisiológicas en los modelos PopPK, aunque cada fármaco requirió variables distintas según su mecanismo de eliminación y el contexto clínico. El peso corporal fue la covariable más consistentemente integrada, generalmente mediante *allometric scaling*, como Elys A Green, et al. (24) y Siv Jönsson, et al. (26), que aplicaron exponentes teóricos de 0,75 para aclaramiento y 1 para volumen de distribución. En el estudio de anakinra, esta decisión se tomó porque el aclaramiento no escalaba linealmente con el peso y el uso de dosis mg/kg simples producía infraexposición sistemática en niños pequeños; de hecho, las simulaciones mostraron que un neonato de 500 g–1 kg requería aproximadamente 3 mg/kg para alcanzar exposiciones equivalentes a 1 mg/kg en un adulto de 70 kg. Además, debido a que anakinra depende en un 75% de eliminación renal, el modelo incorporó maduración de la función renal mediante GFR ajustado por PMA (edad gestacional corregida), prediciendo una reducción del aclaramiento de hasta el 75% en prematuros extremos. Esto llevó directamente a modificar el esquema posológico desde administración diaria a días alternos en la primera fase del ensayo.

Zoe Kane, et al. (23) también integraron peso, PMA y PNA (edad posnatal) como covariables sobre el aclaramiento, reflejando tanto crecimiento somático como maduración renal posnatal. La inclusión simultánea de PMA y PNA es especialmente relevante porque permitió separar el efecto de la maduración intrauterina del desarrollo postnatal temprano, algo crucial en neonatos sépticos. En contraste, en el estudio de AK0529 por Li-Min Huang, et al. (29), la modelización incorporó maduración enzimática CYP junto con escalado alométrico estándar, utilizando un coeficiente alométrico de 0,75 y funciones de maduración metabólica para estimar CL/F y exposición en lactantes de 1–24 meses. Aquí la necesidad de incluir CYP respondió a que el metabolismo hepático era potencialmente más determinante que la función renal en la variabilidad farmacocinética del antiviral.

Otros estudios mostraron perfiles diferentes. Jeffrey Wald, et al. (28), pese a evaluar múltiples factores clínicos, únicamente determinaron el peso corporal como covariable significativa en el modelo poblacional de brexanolona. Por el contrario, en dolutegravir, Laura Dickinson, et al. (30) no identificaron covariables

clínicamente relevantes sobre la exposición materna o infantil. En conjunto, estos resultados muestran que el enfoque PopPK no aplica un conjunto fijo de variables, sino que selecciona covariables según la fisiología dominante de cada fármaco —maduración renal, metabolismo CYP, distribución corporal o transferencia placentaria— y que dicha selección tiene consecuencias directas sobre la estimación de exposición y la optimización de dosis pediátricas.

En definitiva, la optimización del muestreo neonatal es una necesidad ética y clínica, pero supone a la vez una dificultad añadida a la hora de caracterizar el comportamiento de un fármaco en un paciente. Esta dificultad solo puede verse suplida con el diseño e incorporación de modelos PopPK, que incluyan las variables fisiológicas que mejor permitan la reproducción del comportamiento del fármaco, para maximizar el beneficio del tratamiento y minimizar riesgos.

5.3 Exposición y eficacia

Tal y como se ha mencionado, la exposición en neonatos suele ser insuficiente por sus particularidades fisiológicas y metabólicas. Sin embargo, los estudios doluterevisados evidencian que una adecuada exposición farmacocinética no siempre se traduce en una eficacia clínica proporcional, ni una elevada exposición implica necesariamente toxicidad.

Li-Min Huang, et al. (29) determinaron que la dosis de 2 mg/kg BID de AK0529 (ziresovir) alcanzaba la exposición objetivo y producía una mayor reducción de carga viral frente a placebo. Además, el Wang Respiratory Score disminuyó -4 puntos frente a -2 en placebo. Sin embargo, pese a esta tendencia antiviral favorable y a la relación exposición-respuesta observada, las diferencias en carga viral no alcanzaron significación estadística completa, mostrando que una exposición adecuada no garantiza necesariamente una eficacia clínica concluyente.

Del mismo modo, Andreas Stahl, et al. (25) exponen que los neonatos presentaron concentraciones sistémicas relativamente elevadas y muy variables de aflibercept, con una C_{max} media libre de 481 ± 885 ng/mL el día 1, permaneciendo detectable hasta la semana 8 en algunos pacientes. A pesar de esta exposición sistémica considerable —superior a la esperada inicialmente

para una administración intravítrea— no se observaron asociaciones entre concentraciones plasmáticas y cambios en presión arterial, eventos adversos graves o inmunogenicidad clínicamente relevante.

Adrie Bekker, et al. (19) determinaron que lopinavir mostró una exposición extremadamente baja (AUC_{0-12} de solo 3,49 mg·h/mL), muy por debajo del objetivo terapéutico predefinido de 20–100 mg·h/mL. Sin embargo, esta infraexposición no se acompañó de problemas inmediatos de seguridad, aunque sí llevó a descartar la utilización neonatal de la formulación por riesgo potencial de fracaso terapéutico.

La exposición farmacológica prolongada observada en neonatos constituye uno de los aspectos más complejos de la farmacocinética neonatal, ya que sus implicaciones clínicas dependen tanto del fármaco evaluado como del contexto terapéutico. En algunos casos, una eliminación lenta puede resultar beneficiosa al mantener concentraciones terapéuticas sostenidas sin necesidad de múltiples administraciones. Esto se observó en el estudio DoIPHIN-1 (30), donde el modelo PopPK demostró que las concentraciones neonatales de dolutegravir permanecían por encima de la IC_{90} ajustada a proteínas durante una mediana de 4,5 días tras la última dosis materna. Esta prolongada exposición podría proporcionar una cobertura antiviral transitoria frente a la transmisión vertical del VIH durante los primeros días de vida.

Hallazgos similares describen Kathleen M Powis, et al. (27) para bictegravir, cuyo perfil farmacocinético neonatal mostró una semivida prolongada atribuida a la inmadurez metabólica de CYP3A y UGT1A1. Aunque esta acumulación potencial podría interpretarse inicialmente como un factor de riesgo, el estudio no identificó señales relevantes de toxicidad neonatal asociadas a dicha exposición mantenida. En este contexto, la prolongación de la exposición refleja principalmente la reducción fisiológica del aclaramiento neonatal más que un fenómeno patológico, subrayando la necesidad de interpretar estos resultados desde la fisiología madurativa propia del neonato y no extrapolando directamente parámetros adultos.

Por el contrario, el estudio FIREFLEYE con aflibercept (25) mostró que una elevada exposición sistémica neonatal no siempre implica un beneficio

terapéutico claro y puede generar incertidumbre sobre posibles efectos sistémicos tardíos. Las concentraciones plasmáticas de aflibercept libre alcanzaron valores medios de 481 ± 885 ng/mL el día 1, superiores a los descritos en adultos tras administración intravítrea, y permanecieron detectables hasta semanas posteriores en algunos pacientes. Sin embargo, pese a esta exposición mantenida, no se observaron asociaciones con hipertensión, eventos adversos sistémicos graves ni inmunogenicidad clínicamente relevante.

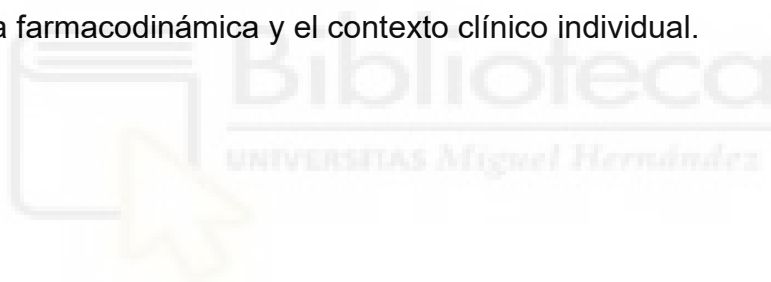
La optimización farmacocinética neonatal no debe centrarse únicamente en alcanzar exposiciones elevadas, sino en equilibrar eficacia y seguridad dentro de una población con gran variabilidad fisiológica. Los estudios revisados muestran que la relación exposición-respuesta en neonatos es compleja y que el modelado PopPK/Bayesiano constituye una herramienta fundamental para aproximarse a una dosificación verdaderamente individualizada.



6. CONCLUSIONES

Las conclusiones que se obtienen de esta revisión sistemática son las siguientes:

- La farmacocinética neonatal presenta diferencias significativas respecto a la población adulta debido a la inmadurez renal, hepática y metabólica, así como a las modificaciones en composición corporal, unión a proteínas plasmáticas y permeabilidad biológica.
- La elevada variabilidad farmacocinética interindividual observada en neonatos y prematuros hace imprescindible el empleo de estrategias específicas de individualización terapéutica basadas en la integración de covariables fisiológicas como peso corporal, PMA, PNA, GFR o maduración enzimática en modelos bayesianos poblacionales.
- La exposición farmacológica neonatal no se relaciona de forma lineal con la eficacia ni con la toxicidad clínica, por lo que la interpretación de los parámetros farmacocinéticos debe realizarse siempre en conjunto con la respuesta farmacodinámica y el contexto clínico individual.



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Hernández Pérez Margarita, Castañeda Suardiaz JGraciela. Castells-Hernández. Farmacología en enfermería. 4th ed. Elsevier; 2024.
2. Leslie Escobar QF. MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE FÁRMACOS Y ASPECTOS PRÁCTICOS DE FARMACOCINÉTICA. Revista Médica Clínica Las Condes. 2016 Sep;27(5):605–14. doi:10.1016/j.rmclc.2016.09.006
3. Grogan S, V. Preuss C. Neonatal Pharmacology. In: StatPearls . StatPearls Publishing; 2023.
4. Li Y, Meng Q, Yang M, Liu D, Hou X, Tang L, et al. Current trends in drug metabolism and pharmacokinetics. Acta Pharm Sin B. 2019 Nov;9(6):1113–44. doi:10.1016/j.apsb.2019.10.001
5. He Zhao Q, Yan Qiu L. A Short Note on Pharmacokinetics. Translational Medicine: Open Access. 2022.
6. Juárez OH, Sandoval RE, Guillé PA. Comportamiento del proceso LADME de los medicamentos en niños. Acta Pediátrica de México. 2009;30(1):23–30.
7. Robles-Piedras AL. Importancia Clínica de los Parámetros Farmacocinéticos. Educación y Salud Boletín Científico Instituto de Ciencias de la Salud Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. 2020 Dec 5;9(17):57–9. doi:10.29057/icsa.v9i17.6565
8. Londoño González R. Farmacocinética, generalidades.
9. Voss E. Drug Absorption: A Critical Aspect of Biopharmaceutics. J Basic Clin Pharma. 2024;15(4):365–6.
10. Slørdal L, Spigset O. Grunnleggende farmakokinetikk – distribusjon. Tidsskrift for Den norske legeforening. 2005;125(8):1007–8.
11. Goodman LSanford, Gilman Alfred, Brunton LL., Lazo JS., Parker KL., Blengio Pinto JRafael, et al. Goodman & Gilman las bases farmacológicas de la terapéutica. McGraw-Hill Interamericana; 2007. 2017 p.

12. Duconge-Soler J, Mangas Sanjuan V, Reynaldo Fernández G. Conceptos y aplicaciones de los parámetros farmacocinéticos: Una guía para el salón de clases. *J Pharm Pharmacogn Res.* 2023 Jan 1;11(1):160–78. doi:10.56499/jppres22.1472_11.1.160
13. Arguedas Quesada JA. El riñón y la cinética de los fármacos. *Acta Med Costarric.* 1997 Nov 1;39(2):21–7. doi:10.51481/amc.v39i2.604
14. Rivera-Chaparro ND, Cohen-Wolkowicz M, Greenberg RG. Dosing antibiotics in neonates: review of the pharmacokinetic data. *Future Microbiol.* 2017 Sep;12(11):1001–16. doi:10.2217/fmb-2017-0058 PubMed PMID: 28758800.
15. Allegaert K, van de Velde M, van den Anker J. Neonatal clinical pharmacology. *Paediatr Anaesth.* 2014 Jan;24(1):30–8. doi:10.1111/pan.12176 PubMed PMID: 23617305.
16. Clínica Universidad de Navarra. Diccionario Médico de La Clínica Universidad de Navarra. 2023. Neonato.
17. World Health Organization. World Health Organization. 2023. Preterm Birth.
18. Smits A, Kulo A, N de Hoon J, Allegaert K. Pharmacokinetics of Drugs in Neonates: Pattern Recognition Beyond Compound Specific Observations. *Curr Pharm Des.* 2012 May 1;18(21):3119–46. doi:10.2174/1381612811209023119
19. Bekker A, Rabie H, Salvadori N, du Toit S, Than-In-At K, Groenewald M, et al. Pharmacokinetics and Safety of the Abacavir/Lamivudine/Lopinavir/Ritonavir Fixed-Dose Granule Formulation (4-in-1) in Neonates: PETITE Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2022 Mar 1;89(3):324–31. doi:10.1097/QAI.0000000000002871 PubMed PMID: 34855626.
20. Garcia-Prats AJ, Frias M, van der Laan L, De Leon A, Gler MT, Schaaf HS, et al. Delamanid Added to an Optimized Background Regimen in Children with Multidrug-Resistant Tuberculosis: Results of a Phase I/II Clinical Trial.

- Antimicrob Agents Chemother. 2022 May 17;66(5):e0214421. doi:10.1128/aac.02144-21 PubMed PMID: 35404075.
21. Momper JD, Wang J, Stek A, Shapiro DE, Scott GB, Paul ME, et al. Pharmacokinetics of darunavir and cobicistat in pregnant and postpartum women with HIV. AIDS. 2021 Jul 1;35(8):1191–9. doi:10.1097/QAD.0000000000002857 PubMed PMID: 34076612.
 22. Lam K, Mondick JT, Peltz G, Wu M, Kraft WK. Bayesian Population Pharmacokinetic Modeling of Ondansetron for Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome. Clin Transl Sci. 2025 Feb;18(2):e70147. doi:10.1111/cts.70147 PubMed PMID: 39930952.
 23. Kane Z, Gastine S, Obiero C, Williams P, Murunga S, Thitiri J, et al. IV and oral fosfomycin pharmacokinetics in neonates with suspected clinical sepsis. J Antimicrob Chemother. 2021 Jun 18;76(7):1855–64. doi:10.1093/jac/dkab083 PubMed PMID: 33855449.
 24. Green EA, Metz D, Galinsky R, Atkinson R, Skuza EM, Clark M, et al. Anakinra Pilot – a clinical trial to demonstrate safety, feasibility and pharmacokinetics of interleukin 1 receptor antagonist in preterm infants. Front Immunol. 2022 Oct 27;13. doi:10.3389/fimmu.2022.1022104
 25. Stahl A, Azuma N, Wu WC, Lepore D, Sukgen E, Nakanishi H, et al. Systemic exposure to aflibercept after intravitreal injection in premature neonates with retinopathy of prematurity: results from the FIREFLEYE randomized phase 3 study. Eye. 2024 Jun 10;38(8):1444–53. doi:10.1038/s41433-023-02919-9
 26. Jönsson S, Bouchene S, Mazzei P, Borella E, Piana C, Tagliavini A, et al. Population pharmacokinetic and dose–response models of nepadutant, a selective antagonist of the NK₂ receptors, in infants with colic. Br J Clin Pharmacol. 2025 Feb 26;91(2):386–96. doi:10.1111/bcp.16230
 27. Powis KM, Pinilla M, McMorrow F, Stek A, Brooks KM, Shapiro DE, et al. Pharmacokinetics and Safety of Bictegravir in Pregnant and Postpartum Persons With HIV and Their Infants. JAIDS Journal of Acquired Immune

- Deficiency Syndromes. 2025 Mar 1;98(3):300–7. doi:10.1097/QAI.00000000000003571
28. Wald J, Henningsson A, Hanze E, Hoffmann E, Li H, Colquhoun H, et al. Allopregnanolone Concentrations in Breast Milk and Plasma from Healthy Volunteers Receiving Brexanolone Injection, With Population Pharmacokinetic Modeling of Potential Relative Infant Dose. *Clin Pharmacokinet*. 2022 Sep 23;61(9):1307–19. doi:10.1007/s40262-022-01155-w
 29. Huang L, Schibler A, Huang Y, Tai A, Chi H, Chieng C, et al. Safety and efficacy of AK0529 in respiratory syncytial virus-infected infant patients: A phase 2 proof-of-concept trial. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023 Jul 25;17(7). doi:10.1111/irv.13176
 30. Dickinson L, Walimbwa S, Singh Y, Kaboggoza J, Kintu K, Sihlangu M, et al. Infant Exposure to Dolutegravir Through Placental and Breast Milk Transfer: A Population Pharmacokinetic Analysis of DolPHIN-1. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Sep 7;73(5):e1200–7. doi:10.1093/cid/ciaa1861
 31. Ruel TD, Acosta EP, Liu JP, Gray KP, George K, Montañez N, et al. Pharmacokinetics, safety, tolerability, and antiviral activity of dolutegravir dispersible tablets in infants and children with HIV-1 (IMPAACT P1093): results of an open-label, phase 1–2 trial. *Lancet HIV*. 2022 May;9(5):e332–40. doi:10.1016/S2352-3018(22)00044-3
 32. Aboalqez A, Deindl P, Ebenebe CU, Singer D, Blohm ME. Iatrogenic Blood Loss in Very Low Birth Weight Infants and Transfusion of Packed Red Blood Cells in a Tertiary Care Neonatal Intensive Care Unit. *Children (Basel)*. 2021 Sep 25;8(10). doi:10.3390/children8100847 PubMed PMID: 34682112.
 33. Nissimov S, Sibrecht G, Weerasekara I, Bartocci M, Bruschetti M. Minimizing blood sampling in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2024 Nov 19;2024(11). doi:10.1002/14651858.CD016077

34. Puia-Dumitrescu M, Tanaka DT, Spears TG, Daniel CJ, Kumar KR, Athavale K, et al. Patterns of phlebotomy blood loss and transfusions in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2019 Dec;39(12):1670–5. doi:10.1038/s41372-019-0515-6 PubMed PMID: 31582812.
35. Persad E, Sibrecht G, Ringsten M, Karlelid S, Romantsik O, Ulinder T, et al. Interventions to minimize blood loss in very preterm infants—A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Feb 8;16(2):e0246353. doi:10.1371/journal.pone.0246353
36. Sathe AG, Brundage RC, Ivaturi V, Cloyd JC, Chamberlain JM, Elm JJ, et al. A pharmacokinetic simulation study to assess the performance of a sparse blood sampling approach to quantify early drug exposure. *Clin Transl Sci*. 2021 Jul;14(4):1444–51. doi:10.1111/cts.13004 PubMed PMID: 33742783.

