



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
FORMULACIONES PEDIÁTRICAS**

Autor: Carlota Báscones Invarato

Fecha: Convocatoria Junio 2019

Tutor: Dra. Susana Torrado Durán

## ÍNDICE

1. RESUMEN .....	Página 1
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES .....	Página 1
3. OBJETIVOS .....	Página 3
4. MATERIAL Y MÉTODOS .....	Página 4
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	Página 4
6. CONCLUSIONES .....	Página 20
7. BIBLIOGRAFÍA .....	Página 20

### 1. RESUMEN

En general los medicamentos se diseñan y elaboran para el uso en adultos, teniendo como consecuencia que muchos de ellos no sean adecuados para la población pediátrica. Este es el motivo por el que las formulaciones pediátricas deben tener unas características específicas considerando que a un niño no se le puede tratar como si fuese un adulto pequeño, además de no ser los niños un grupo homogéneo, debido a que durante la infancia presentan cambios constantemente.

En la población general las formas farmacéuticas sólidas orales son las más empleadas y comunes, pero en este grupo de población no son las más recomendadas y aceptadas. Esta formulación pediátrica debe tener presente una serie de factores para poder diseñar la fórmula correcta, entre los que destacan las capacidades llevadas a cabo por el niño según su edad y la enfermedad a tratar. En las formulaciones dirigidas a este grupo de individuos es muy importante la aceptabilidad, es decir, que el paciente sea capaz de tomarse el medicamento para lograr su eficacia, y dentro de la aceptabilidad es relevante la palatabilidad, esto es, si el medicamento no presenta un sabor agradable no será aceptado por el niño.

Para asegurarnos que los medicamentos pediátricos presentan una eficacia y seguridad adecuada se debe realizar un estudio de todos los excipientes empleados en las formulaciones para así evitar efectos adversos de elevada gravedad en los pacientes.

Los medicamentos pediátricos son muy escasos, lo que conlleva a la manipulación de los medicamentos de adultos y el uso “off label” de los mismos. Para evitar esto se están diseñando nuevos fármacos, dispositivos y estrategias para asegurar una buena eficacia y seguridad de los fármacos pediátricos además de una oferta comercial mayor de estos mismos.

### 2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Gran parte de los medicamentos se formulan para ser dirigidos a la población mayoritaria, la población adulta de 18 a 65 años, sin tener en cuenta a los pacientes pediátricos y geriátricos, los cuales presentan una farmacodinámica, farmacocinética y aceptabilidad de los fármacos muy diferentes a la población adulta estándar, provocando que el uso de muchos de estos medicamentos no sea el adecuado.

Focalizando en la población pediátrica, y para conseguir una correcta adecuación a los medicamentos, hay que tener en cuenta que los cambios físicos, metabólicos y psicológicos inherentes al proceso de crecimiento provocan que a un niño no se le puede considerar una persona adulta de menor tamaño, ni los niños constituyen un grupo homogéneo entre ellos (1). Como consecuencia, gran parte de los tratamientos farmacológicos recibidos en adultos no pueden ser utilizados en pediatría y por ello, los datos de los ensayos clínicos en adultos no

son extrapolables a dicha población. Lo correcto es ajustar los tratamientos a las características de cada uno de los pacientes pediátricos.

La población pediátrica, generalmente es clasificada en 5 grupos según la edad (2):

- Neonatos prematuros (nacidos antes de la semana 38 de gestación)
- Neonatos a término (0 a 28 días)
- Lactantes y bebés (1 mes a 2 años)
- Escolares (2 a 11 años):
  - o Preescolares (2 a 5 años)
  - o Escolares (6 a 11 años)
- Adolescentes (12 a 16/18 años, en función del país).

Esta población presenta una farmacocinética especial:

- ❖ Absorción particular, que puede modificar la biodisponibilidad del fármaco de diferentes formas en función de la vía (3):
  - Vía oral: pH gástrico elevado; vaciamiento gástrico aumentado; motilidad intestinal con un nivel de madurez bajo; cambios en procesos metabólicos enzimáticos, flujo sanguíneo esplácnico y microflora. Todo ello conlleva una disminución de la absorción.
  - Vía tópica: en este grupo de la población hay una relación superficie corporal/peso mucho mayor que en los adultos, por tanto una mayor absorción de sustancias activas a través de la piel, incluso alcanzando niveles tóxicos. Esto se debe a que el estrato córneo es mucho más delgado que en adultos y la epidermis es perfundida e hidratada notablemente mejor.
  - Vía intramuscular: flujo sanguíneo muscular bajo debido a una escasa actividad física muscular, pero existe una gran cantidad de capilares sanguíneos, por tanto un aumento de la absorción.
  - Vía rectal: la biodisponibilidad es variable en función del tipo de sustancia activa.
  - Vía pulmonar: fármacos destinados a producir un efecto localizado pueden absorberse y producir efectos a nivel central.
  - Vía nasal: similar a la pulmonar, principios activos destinados a generar un efecto local pueden dar lugar a un efecto sistémico. Secreciones nasales y congestión pueden influir en la absorción.
- ❖ Cambios en la distribución: con la edad se van produciendo numerosos cambios en la composición corporal y en la unión a proteínas plasmáticas (3):
  - Relación agua/grasa corporal: esta proporción es muy elevada en las primeras etapas de vida ya que existe una gran cantidad de agua mientras que la grasa del cuerpo es muy escasa, la cual se normaliza al cabo de un año de vida. Esto provoca que sustancias solubles en agua tengan un mayor volumen de distribución en recién nacidos que en bebés y lactantes.
  - Unión a proteínas plasmáticas: está reducida en recién nacidos y bebés debido a una menor generación de proteínas plasmáticas, por lo que los medicamentos que tengan elevada tasa de unión a estas pueden producir grandes efectos al encontrarse libres en plasma.
- ❖ Enzimas metabólicas: las enzimas encargadas del metabolismo de fármacos se encuentran en su gran mayoría en el hígado. Los recién nacidos presentan un sistema metabólico inmaduro, así que los fármacos producirán mayores efectos y tardarán más tiempo en eliminarse. Sin embargo en el primer o segundo año (en función de la familia de CYP y las variaciones interindividuales), las enzimas hepáticas maduran y

la tasa de eliminación es mayor en niños que en adultos, requiriendo dosis mayores de medicamentos para generar mismos efectos (3, 4).

- ❖ Eliminación renal disminuida: descenso de la eliminación de sustancias solubles en agua y metabolitos debido a una inmadurez tanto de la filtración glomerular como la secreción tubular, las cuales maduran entre los 6 y 12 meses de vida (3, 4).

Además, la población pediátrica también se va a ver afectada por una serie de acontecimientos fisiológicos, como es el reflujo gastroesofágico, el cual es muy frecuente durante el primer año de vida, dando lugar a regurgitaciones de fármacos que se administran por vía oral, provocando la pérdida de su eficacia (5). También los lactantes, antes de los 4 o 5 meses de vida, presentan el llamado reflejo de extrusión, que impide que traguen cualquier tipo de sustancia que no sea líquida, incluso puede dar lugar a un reflejo nauseoso que se prolonga hasta cuatro meses más. Esta población, a partir de este periodo, es cuando puede empezar a ingerir alimentos y formulaciones de consistencia semisólida. El hecho de comer requiere un esfuerzo y una capacidad mínima para llevar a cabo una correcta succión, deglución y respiración. Normalmente por encima de los 6 años, ya se considera que un niño es capaz de tragar un comprimido convencional o una cápsula, aunque siempre hay que tener en cuenta las variaciones interindividuales (2).

Factores como la capacidad de coordinación, la comprensión y la edad, pueden afectar a un correcto manejo de dispositivos como inhaladores o mascarillas para una correcta respiración (3).

Otros elementos influyentes en la administración de fármacos en pediatría son: la aceptación y preferencias del paciente; el cuidado, atención y facilidades de los padres o tutores; el estado de salud y la duración de la enfermedad en caso de que exista; cultura y educación del niño; uso de preparaciones de liberación sostenida en caso de que no coincidan horarios de los padres/tutores con colegios y guarderías, aunque día a día está aumentando más la administración de medicamentos durante la estancia en el colegio cuando las formas farmacéuticas de liberación modificada están contraindicadas (1, 3).

Cuando se alcanza la adolescencia es importante aportar a estos pacientes una correcta información y medicamentos fáciles de transportar, ya que ellos se responsabilizan de sus actos y se vuelven más independientes, incluso pueden negarse a tomar los fármacos que recibían anteriormente (3).

En el caso que presenten discapacidades mentales o físicas, los pacientes no pueden responsabilizarse de su propia medicación y tienen que alimentarse y recibir los medicamentos por nutrición enteral (líquidos mayoritariamente o preparaciones que se puedan manipular y puedan circular por tubos de diámetro pequeño) (3).

### **3. OBJETIVOS**

Las finalidades de este trabajo son: 1. conocer las distintas formas farmacéuticas y vías de administración más adecuadas para la población pediátrica; 2. realizar una evaluación de la seguridad y eficacia de los distintos excipientes utilizados en dichas formulaciones, así como los efectos adversos que provocan; 3. valorar las consecuencias de las modificaciones de los medicamentos de adultos para adaptarlos a los niños; y 4. conocer los avances y mejora de los tratamientos farmacológicos de esta población.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

Para llevar a cabo este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de documentos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), el libro *Aulton's Pharmaceutics* aconsejado por Susana Torrado, tutora del trabajo, y artículos científicos. Con respecto a estos últimos se han usado bases de datos como Pubmed y Medline, buscando palabras como "paediatric", "children", "drug", "medicines", "pediatric formulation", "excipients", etc. escogiendo artículos tanto en inglés como en español, de libre acceso, prácticamente siempre revisiones y pertenecientes a los últimos 20 años. También se han realizado búsquedas en Google académico de otros artículos en español.

## **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **5.1. Formas farmacéuticas administradas a la población pediátrica**

Al igual que en los adultos, la vía oral es la ruta de administración predominante en los tratamientos farmacológicos de los niños, destacando los comprimidos. Esto es debido a la sencillez de la administración ya que es una vía simple, fisiológica, no causa dolor, además de que las formas sólidas presentan un buen alcance económico. Pero en muchas ocasiones es una vía errónea por motivos fisiológicos y otros condicionantes de los pacientes pediátricos.

Existen otras vías de administración beneficiosas para dicha población, como son: bucal y sublingual; nasal; rectal; transdérmica; parenteral; pulmonar; ocular.

El uso de estas rutas diferentes a la oral se puede ver obstaculizado por: la dificultad de aplicación, irritaciones locales, sobrecarga de fluidos, desajuste de electrolitos, o escasa aceptación (4).

#### **5.1.1. Administración oral**

Esta ruta presenta numerosas formas farmacéuticas: comprimidos, cápsulas, soluciones, jarabes, suspensiones, polvos, efervescentes, comprimidos bucodispersables, masticables, chicles, comprimidos de liberación sostenida, etc. Esto hace que esta ruta sea extremadamente útil para administrar medicamentos a la población pediátrica (3).

En algunas ocasiones esta vía no se puede emplear por motivos de estabilidad, problemas de absorción, crecimiento del paciente, etc. (6). Además muchos niños no aceptan estas formas farmacéuticas, sobre todo por problemas de deglución y mala palatabilidad, por ello es importante realizar una evaluación del sabor en el desarrollo de las fórmulas pediátricas (3).

##### **5.1.1.1. Formulaciones líquidas (soluciones, suspensiones, jeringuillas y emulsiones)**

Las formas líquidas son muy útiles hasta los 8 años por su fácil deglución y dosificación flexible, ya que se dosifican volumétricamente y por tanto existe mejor ajuste posológico. Pero para que esta dosificación sea precisa dependerá del volumen y del dosificador (6).

Como principales desventajas: la presentación en envases multidosis requiere el uso de numerosos conservantes y da lugar a posibles errores a la hora de dosificar; el almacenamiento, en muchas ocasiones, debe ser en nevera, como en el caso de los antibióticos; y el transporte puede verse dificultado al ser recipientes de mayor tamaño (6).

La aceptabilidad de la formulación por parte del paciente va a depender del volumen a administrar y de la palatabilidad. Cuanto mayor sea el volumen a administrar, mejor tendrá que ser el sabor, si no dicha formulación será rechazada por el niño (1).

Los volúmenes recomendados son <5 ml en niños de baja edad, y 5-10 ml en grupos de edades superiores (4).

En el caso de las suspensiones hay que tener en cuenta la viscosidad, la capacidad para formar espuma, captación de aire, sedimentación y la adhesión de la sustancia activa al envase de la preparación o al dispositivo de medida. En las situaciones en las que la sedimentación no se puede evitar, la resuspensión con una ligera agitación es muy importante para reducir errores de dosis o una distribución heterogénea del principio activo. Esta agitación se considera un punto crítico para evitar una infra o sobredosificación en el niño (1).

#### 5.1.1.2. Comprimidos y cápsulas

Las formas sólidas son más fáciles de transportar y almacenar que las líquidas, aparte de ser más estables y presentar mejor palatabilidad. Sin embargo, la dosificación es más compleja porque dependerá de las presentaciones disponibles, de la textura y del tamaño, el cual debe ser lo más pequeño posible. Es preferible el uso de varios comprimidos de pequeño tamaño que uno más grande. Además, su uso se realizará en función de la capacidad de deglución del niño, la cual normalmente está totalmente desarrollada a partir de los 6 años de edad (3).

Hay algunas formas farmacéuticas sólidas que no dependen de la deglución del paciente, son los comprimidos, polvos, gránulos bucodispersables y comprimidos masticables. Estos se pueden emplear antes de los 6 años de edad, en concreto a partir de los 2 años, como alternativa a las formas líquidas. Como ventaja presentan una disgregación rápida. Se recomiendan también mucho en adolescentes porque no requieren agua para su administración, así que son fácilmente transportables y cómodos (3).

#### 5.1.1.3. Formas efervescentes, solubles y dispersables

Destinadas a ser completamente disueltas o dispersas en líquidos. El empleo de estas en niños está más restringido ya que se requieren volúmenes elevados de líquido (1). Para evitar posibles ingestas de bicarbonato, el niño tiene que aprender que solo puede ingerir la solución cuando la efervescencia ha finalizado (3). Además estas formulaciones presentan alto contenido en iones como sodio y potasio, por tanto no están recomendadas para niños con desequilibrios electrolíticos, como es el caso de insuficiencia renal (3).

#### 5.1.1.4. Chicles

Recomendado para niños por encima de los 6 años de edad. Es una forma farmacéutica fácil de administrar, que no requiere agua y se puede ingerir en cualquier lugar y circunstancia. Además se puede enmascarar el sabor desagradable del principio activo con excipientes (3). Pero como desventajas habría que mencionar que puede dar lugar a una sobredosis si se utiliza como un caramelo y a asfixia (6).

#### 5.1.1.5. Administración a través de tubos nasogástricos

Algunos medicamentos se pueden administrar a través de tubos nasogástricos que ya presenten los pacientes, necesarios para su nutrición, como es el caso de prematuros o niños con problemas de deglución (1).

Si se realiza esta administración, hay que considerar numerosos factores, como: tamaño de la partícula, viscosidad, dosis, volumen de enjuague, compatibilidad química con los alimentos y bebidas presentes en el tubo, control exhaustivo para evitar sobredosificación o el riesgo de bloquear el tubo (2, 4).

Tabla 1: comparativa de las principales ventajas y desventajas de las diferentes formas farmacéuticas destinadas a la vía oral (6).

Forma farmacéutica	Ventajas	Desventajas
<b>Formulaciones líquidas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fácil deglución</li> <li>- Dosificación flexible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inestabilidad en preparaciones multidosis</li> <li>- Disolventes peligrosos</li> <li>- Frecuentemente precisan nevera</li> <li>- Optimización del sabor</li> <li>- Volumen elevado</li> <li>- Riesgo de errores en dosificación</li> <li>- Riesgo de derrame en administración</li> <li>- Portabilidad compleja</li> <li>- Emulsiones y suspensiones: incorrecta agitación</li> </ul>
<b>Comprimidos y cápsulas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Transporte y almacenamiento</li> <li>- Fácil administración</li> <li>- Estabilidad</li> <li>- Palatabilidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosificación compleja</li> </ul>
<b>Efervescentes, solubles y dispersables</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fácil deglución</li> <li>- Dosificación flexible</li> <li>- Reducción excipientes dañinos</li> <li>- No requiere nevera</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Volumen elevado</li> <li>- Contenido en iones</li> </ul>
<b>Chicles</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fácil de administrar</li> <li>- No requiere agua</li> <li>- Enmascara sabores</li> <li>- Fácil transporte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A partir de 6 años</li> <li>- Riesgo de sobredosis</li> <li>- Riesgo de asfixia</li> </ul>
<b>Tubos nasogástricos</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tamaño partículas</li> <li>- Flexibilidad de dosis limitada</li> <li>- Estudio de compatibilidad con alimentos/bebidas</li> <li>- Poca estabilidad</li> </ul>

Un estudio realizado en Reino Unido en 2016, elaboró una comparativa de cómo varía el empleo de las formulaciones orales dentro de la población pediátrica, según indica la Figura 1 (7). Se puede observar que a la edad escolar predomina el uso de chicles y formulaciones orodispersables por su fácil administración y comodidad, sin embargo las cápsulas y los comprimidos no se emplean frecuentemente por los problemas de deglución que pueden tener los niños a esta edad. Por el contrario, una vez que son adolescentes, los comprimidos son los más utilizados por su fácil transporte y almacenamiento y porque ya no existen problemas para tragarlos.

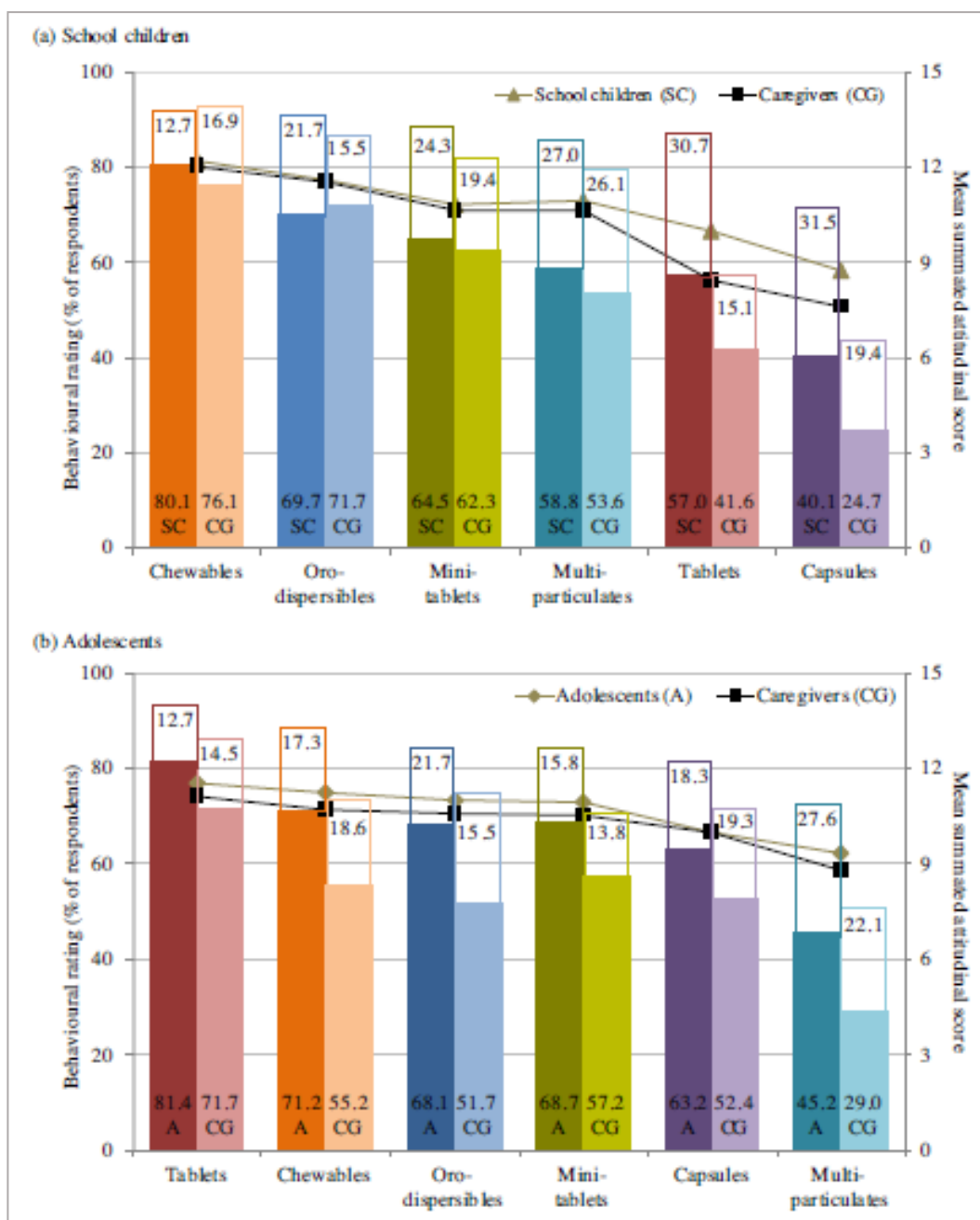


Figura 1: uso de formas farmacéuticas orales en edad escolar vs. adolescencia (7).

### 5.1.2. Administración bucal y sublingual

El mayor determinante de esta vía es el sabor, ya que estas formas farmacéuticas se ponen en contacto con la mucosa inmediatamente tras ingerirlas. Los dos mayores problemas que presentan consisten en: la baja cooperación de los niños, por su falta de coordinación y el riesgo de asfixia; la dosificación, puesto que dichas formas pueden ser tragadas o expulsadas antes de tiempo y que no haya una absorción suficiente (3).

### 5.1.3. Administración nasal

Se considera una vía muy adecuada y útil para niños de todas las edades, como por ejemplo descongestivos tópicos o antiinflamatorios en casos de rinitis o alergia. Pero sus



principales desventajas son: posibilidad de alcanzar la circulación sistémica en situaciones en las que se busca efecto local; puede generar daño o irritar las mucosas; no tener eficacia debido a secreciones abundantes (3).

Podemos encontrar: gotas nasales, sprays nasales y polvos nasales.

#### 5.1.3.1. Gotas nasales

Tienen como finalidad ser instiladas en la cavidad nasal y suelen encontrarse en envases multidosis con su correspondiente pauta de dosificación. No se deben usar a la hora de administrar sustancias activas muy potentes puesto que puede haber una absorción sistémica y producir efectos tóxicos.

Se recomienda su uso en bebés y lactantes ya que su cavidad nasal es muy pequeña y con solo un par de gotas se pueden cubrir las necesidades de dicho principio activo (3).

#### 5.1.3.2. Sprays nasales

Misma finalidad que las gotas, ejercer un efecto local o sistémico a través de la cavidad nasal. Se pueden suministrar en sistemas de dispensación mecánica, botellas exprimibles o recipientes presurizados (aerosoles) (3).

Las botellas exprimibles están en desuso debido a la gran variabilidad en su dosificación. Por el contrario, los aerosoles presentan elevada reproducibilidad en cuanto a la dosificación y la distribución del tamaño de gota, pero su mayor desventaja es el fuerte efecto que generan en la mucosa nasal, produciendo una irritación con sensación de frío (3).

Los sistemas de dispensación mecánica consisten en una bomba con una cámara de medición y un dosificador. Existe una gran variedad de dispositivos de este tipo, por tanto se puede seleccionar en función de las necesidades del paciente o los requisitos tecnológicos (existen sistemas con dos cámaras para formulaciones de menor estabilidad). Dichos sistemas adaptados a la población pediátrica tienen un dosificador más estrecho, más delgado, y menor volumen de dosificación (3).

#### 5.1.3.3. Polvos nasales

Los sistemas de dispensación de polvos nasales se usan preferiblemente para administrar sustancias activas estables en un estado sólido y seco (péptidos). Pueden ser sistemas activos, con un mecanismo que va aumentando la presión y expulsa los polvos en la cavidad nasal, o pasivos. Estos sistemas son muy recomendados para niños en la edad escolar (3).

En definitiva, las formulaciones pediátricas nasales tienen que ser lo menos irritantes posibles, sin efectos adversos en la función de la mucosa nasal y sus cilios. Todo mecanismo que conlleve una penetración nasal debe ser seguro y efectivo en esta población objeto (3).

### **5.1.4. Administración rectal**

Se puede emplear esta vía tanto para conseguir un efecto local (ej. laxante) como sistémico (ej. antipirético, sedante, anticonvulsivo). El principal inconveniente es que las formas farmacéuticas administradas pueden ser expulsadas antes de tiempo y no alcanzar la dosis de principio activo requerida. Además, el cumplimiento farmacoterapéutico puede ser menor que a través de la administración oral puesto que esta ruta es poco aceptada por los pacientes pediátricos, principalmente los de mayor edad, y está condicionada por la cultura y el país (3).

Existen dos tipos de formas farmacéuticas administradas por esta vía: I) los supositorios, cuyo tamaño dependerá de la edad y altura del paciente. Debido a la gran

probabilidad de errores de dosificación que existe por una distribución no homogénea del principio activo en estos y un corte poco reproducible, los supositorios no se deben cortar para suministrar una dosis menor a no ser que sea especialmente diseñado para ello; II) enemas (preparaciones líquidas rectales), cuya longitud y tamaño serán en función de la edad y talla del niño, igual que el anterior (1).

Esta vía se va a emplear en ciertas situaciones (3):

- Cuando el paciente no puede tomar medicamentos por vía oral o está contraindicado, como en caso de obstrucciones en el tracto gastrointestinal, náuseas, vómitos, etc. Por ejemplo supositorios de paracetamol y carbamazepina.
- Cuando se rechazan las formas orales por problemas de palatabilidad.
- Cuando se requiere alcanzar efectos sistémicos de manera inmediata, como en pacientes con episodios epilépticos de forma repetida. En estos casos se podría administrar una solución rectal de diazepam.
- En el momento que se tenga que lograr un efecto local laxante, como supositorios de glicerol o bisacodilo, o efeco antiinflamatorio, como supositorio de prednisolona.

### 5.1.5. Administración transdérmica

Las fórmulas transdérmicas permiten una administración continua e indolora de sustancias activas durante horas e incluso días, además de un buen cumplimiento por parte del paciente. Esta vía se debe utilizar en caso de buscar una absorción sistémica de principio activo a través de la piel, gracias a la buena estandarización y reproducibilidad (3).

Los factores a tener en cuenta en esta vía son: cambios en el espesor de la dermis, hidratación y perfusión de la epidermis, cambios en la relación superficie corporal/peso (1). Al nacer, la dermis tiene un 60% del espesor que presenta en adultos, y tarda en madurar aproximadamente de 3 a 5 meses. Una vez madurada, la piel de un bebé tiene menor variabilidad en comparación con la de un adulto. El estrato córneo es prácticamente igual pero en recién nacidos y lactantes, la epidermis es perfundida e hidratada notablemente mejor que en adultos. Con respecto a la permeabilidad, esta dependerá de la zona donde se coloque el parche transdérmico (3).

Tabla 2: correlación entre superficie corporal/peso y la edad, comprobando que a menor edad, mayor es la relación (3).

Age	Weight (kg)	Surface area (cm <sup>2</sup> )	Ratio (surface/weight) (cm <sup>2</sup> /kg)	Comparison (adult = 1)
newborn	3.4	2,100	617.6	2.4
6 months	7.5	3,500	466.7	1.8
1 year	9.3	4,100	440.9	1.7
4 years	15.5	6,500	419.4	1.6
10 years	30.5	10,500	344.3	1.3
Adult	70	18,100	258.6	1

En definitiva, se debe tener en cuenta que, en formulaciones transdérmicas, las sustancias activas y exógenas presentan una mayor permeabilidad en pacientes pediátricos y

por tanto mayor riesgo y cambios en la eficacia y seguridad que en adultos, por eso se deben evaluar por separado (3).

El tamaño de los parches se debe adecuar a la forma del cuerpo, talla y edad del niño, aparte de que no interfiera en su rutina diaria. Se deben colocar en zonas que no sean alcanzables por el niño para evitar que se lo retire (1). Los adhesivos tienen que ser hipoalergénicos para así impedir irritaciones o infecciones posteriores (3).

La mayoría de estos parches se diseñan para no ser cortados con el objetivo de conseguir dosis menores. El hecho de fraccionarlos puede provocar rotura de la membrana y una liberación incontrolada de la sustancia activa, dando lugar a un aumento de la dosis de forma brusca y con posibles consecuencias letales (3). Los cortes solo serán aceptados en aquellos que presenten una línea de puntos clara y si se demuestra de forma apropiada la uniformidad y consistencia de la dosis. Toda la información e instrucciones sobre los cortes debe venir incluida en el producto (1).

Actualmente existen pocos parches transdérmicos autorizados en la UE para su uso en estos pacientes y aquellos que están disponibles para adultos presentan un tamaño inapropiado y dosis inadecuada para esta población (3).

En resumen, las formulaciones de consistencia semisólida (geles, cremas, pomadas) y líquidas, están permitidas para niños de cualquier edad, valorando la superficie corporal en la que se aplica el fármaco. Sin embargo los parches se recomiendan a partir de los 2 años de edad para no tener problemas relacionados con el tamaño del mismo (3).

#### **5.1.6. Administración parenteral**

Existen varias vías: intravenosa, subcutánea e intramuscular. Estas son dolorosas y pueden generar efectos secundarios locales, dando lugar a un rechazo de ellas por parte de los pacientes pediátricos. A pesar de ello son vías muy útiles en ciertas situaciones. La selección de la vía va a depender de: los objetivos clínicos buscados, las características más relevantes de la sustancia activa y la aceptación y dolor por parte del paciente (1).

Estos pacientes solo aceptan bajos volúmenes de inyección para evitar un exceso de fluidos y así dejar un espacio suficiente a fluidos esenciales para la nutrición. (1).

##### **5.1.6.1. Vía intravenosa**

Es la más empleada en situaciones de urgencias, pacientes clínicamente graves, tanto nacidos prematuramente como nacidos a término (4). Tiene como ventaja el alcance de concentraciones plasmáticas de fármaco rápidas, altas y constantes, sin embargo puede provocar infecciones, flebitis, embolismos, sobrecarga de líquidos y un desajuste electrolítico (4). La administración central es más rápida y consigue diluciones de la sustancia activa antes, por tanto no necesitan ser diluidas en la misma medida que las suministradas por vía periférica (3).

La ruta de administración intravenosa (central o periférica), el volumen de inyección, número de inyecciones, lugar de inyección, la tasa de administración, pH, osmolaridad, tamaño y grosor de la aguja, etc. requieren una descripción y justificación exhaustivas (1). Muchas sustancias activas destinadas a su inyección se presentan como polvos liofilizados para su reconstitución antes de la administración (3).

La pauta de administración tiene que estar siempre bajo control para vigilar la posible toxicidad y efectos adversos y se debe adaptar a la edad y peso del paciente (mg/kg/min) (3).

Los requerimientos diarios de fluidos y sodio para estos pacientes pediátricos se puede calcular gracias a la tabla 3 (3).

### 5.1.6.2. Vía subcutánea

Consigue una liberación sostenida del principio activo pero utiliza diluyentes inapropiados para dicha población (4).

El lugar de inyección y el volumen son importantes. Este último no debe exceder 1ml. Se recomienda el uso de un pH fisiológico, pero en caso de no serlo, se busca la menor resistencia posible del tampón para evitar un dolor local, ya que dichos tampones suelen contener citratos que ocasionan daños (3).

### 5.1.6.3. Vía intramuscular

No está muy recomendada para esta población debido a la baja masa muscular que presentan, provocando una absorción pobre y posibles complicaciones como contracturas musculares o incluso una lesión nerviosa (3). En ocasiones, la adición de anestésicos locales (ej. lidocaína) puede disminuir la duración e incidencia del dolor procedente de esta inyección intramuscular. Al igual que la vía subcutánea, el volumen no puede sobrepasar el milímetro (3).

Tabla 3: Aproximación de los requerimientos diarios de líquidos y sodio de los pacientes pediátricos, hombre y mujer adultos según el peso (3):

Peso	Volumen/24h
<3 kg	150 ml/kg ( en recién nacidos 40-60 ml/kg)
3-10 kg	100 ml/kg
11-20 kg	1000 ml más 50 ml/kg por cada kilogramo desde 11-20 kg. Por ejemplo: 14 kg=1000+(4x50)=1200 ml
>20 kg	1500 ml más 20 ml/kg por cada kilogramo por encima de 20 kg
<b>Mujer adulta</b>	2000 ml
<b>Hombre adulto</b>	2500 ml
<b>Requerimiento de Na</b>	Aprox 3 mmol/kg/24h

### 5.1.7. **Administración pulmonar**

Ruta muy recomendada para suministrar sustancias activas al pulmón en patologías como asma o fibrosis quística. Las ventajas de esta vía, con respecto a la oral, es que se consigue evitar el efecto de primer paso hepático, y con respecto a la parenteral, es evitar dolor durante la aplicación (3). En esta población de estudio la capacidad de inhalación está limitada hasta una cierta edad, de tal forma que habrá que utilizar diferentes dispositivos en función de la etapa de la vida en la que se encuentren. Existen varios sistemas: un inhalador presurizado dosificador, con una máscara facial para los pacientes más pequeños y así facilitar su administración (pMDI); inhaladores de polvo seco, ya utilizados cuando la capacidad inspiratoria está más desarrollada, es decir, en la etapa escolar (DPIs) (3).

### 5.1.8. **Administración ocular**

No es una vía muy empleada en esta población, ya que la mayoría de los niños la rechazan, es muy complicado que mantengan el ojo abierto durante su administración y su

complejidad para la autoadministración. Sin embargo, en caso de que no haya mejores alternativas, es una posible ruta para niños de todas las edades a las dosis correctas (1).

## **5.2. Excipientes en pacientes pediátricos**

Aunque los factores básicos a tener en cuenta a la hora de elegir un excipiente son iguales en adultos que en niños, en formulaciones pediátricas existen consideraciones especiales. La exposición de un niño a un excipiente puede variar significativamente con respecto a la de un adulto, al igual que los efectos producidos (1).

Los aspectos que hay que considerar para seleccionar el excipiente apropiado en las formulaciones para dichos pacientes son los siguientes, entre otros (1):

- Función del excipiente en la preparación y posibles alternativas.
- Perfil de seguridad del excipiente en niños.
- Duración del tratamiento.
- La gravedad del tratamiento y posibles alternativas.
- Alergias y sensibilización.
- Vía de administración, edad del paciente y situación clínica, dosis y frecuencia de dosificación (2).

No todos los excipientes tienen una autorización aprobada de uso en todos los países, por lo que esto es un factor limitante en la elaboración y selección de componentes (2).

Las formulaciones intravenosas son bastante simples, suelen contener el principio activo, el disolvente (normalmente es agua) y reguladores del pH. Rara vez generan toxicidad, salvo al sustituir el agua por otro disolvente con sustancias activas insolubles en agua, o al romper la esterilidad y estabilidad de la preparación una vez que se abre, por eso la mayoría son unidosis (8).

### **5.2.1. Edulcorantes y saborizantes**

Destinados a enmascarar el sabor de formas farmacéuticas líquidas, además de los comprimidos convencionales, masticables y dispersables. Un sabor dulce se puede conseguir utilizando edulcorantes clasificados como (2):

- Nutritivos: sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa, jarabe de maíz, jarabe de maíz rico en fructosa, polioles, manitol, sorbitol, etc. (2)
  - o Sacarosa: edulcorante más empleado en los jarabes. Dulce, soluble en agua e inodora. Se hidroliza en el intestino para dar lugar a fructosa y glucosa, por ello se debe evitar en niños con intolerancia hereditaria a la fructosa, malaabsorción de glucosa-galactosa o déficit de sacarasa-isomaltasa (3, 9).
  - o Fructosa: mayor poder edulcorante que la sacarosa. Aumenta la concentración de glucosa en sangre, por tanto se recomienda evitarla en pacientes diabéticos. También está contraindicado en niños con hipoglucemia o intolerancia a la fructosa, ya que por vía oral y a dosis elevadas puede generar efectos laxantes (3). Su dosis máxima recomendada es de 25 g/día, y si se supera puede dar lugar a flatulencias, dolor abdominal y diarrea (9).
  - o Glucosa: no se debe usar en niños diabéticos y se debe evitar cuando existe una malaabsorción de glucosa-galactosa. Los efectos adversos generados a destacar son las caries y el aumento de peso corporal (9).
  - o Lactosa: este disacárido se absorbe una vez hidrolizado por la lactasa intestinal. En pacientes pediátricos con intolerancia a la lactosa, formulaciones con dicho excipiente pueden dar lugar a diarreas prolongadas, deshidratación e

incluso acidosis metabólica. Atribuir estos síntomas a la ingesta de lactosa es complicado, pero si se toman más de 3 g sí que conllevan estos efectos (3).

- Sorbitol, xilitol: no se absorben con facilidad en el intestino, por lo que son recomendados para pacientes diabéticos (3). Debido a la baja absorción gastrointestinal del sorbitol, en casos en los que se sobrepase la dosis máxima segura diaria (establecida aproximadamente en los 20 g para adultos), los lactantes pueden presentar diarreas, flatulencias, distensión abdominal y síndromes de malaabsorción (8, 9). Este compuesto, en su proceso de degradación, se transforma en fructosa, así que está contraindicado en situaciones de intolerancia a la fructosa e hipoglucemia, ya que en muchos ocasiones ha dado lugar a un daño hepático y coma provocando la muerte. En especial, el sorbitol se debe evitar por vía intravenosa. Tanto el sorbitol como el xilitol pueden generar una diarrea osmótica (3). Son de declaración obligatoria (3).
- No nutritivos: de alto poder edulcorante como sucralosa, aspartamo, sacarina; edulcorantes intensos naturales como glicirrina o taumatina (2).
  - Aspartamo: poder edulcorante hasta 200 veces superior al de la sacarosa. Formado por fenilalanina, la cual puede ser dañina en pacientes con fenilcetonuria, aumentando bruscamente los niveles plasmáticos de fenilalanina. En algún caso se han descrito alteraciones del comportamiento, dolor de cabeza, síntomas dermatológicos y gastrointestinales asociados al empleo de dicho excipiente (9). No sobrepasar los 40 mg/kg diarios (9).
  - Sacarina: el excipiente con mayor poder endulzante (hasta 600 veces más que sacarosa). Se va a emplear para sustituir el azúcar en formulaciones para diabéticos. Se suele utilizar en forma de sal sódica, tanto en jarabes como en soluciones orales. No debe superar diariamente los 2,5 mg/kg (9). Rara vez se dan reacciones de hipersensibilidad, pero sí pueden ocurrir reacciones cruzadas con sulfonamidas, produciéndose urticaria, prurito, fotosensibilidad y dermatitis (3, 10).

Debido a la producción de caries, el uso de formulaciones libres de azúcar se está incrementando bruscamente, sobre todo en tratamientos a largo plazo. Se considera que los productos que no contienen glucosa, fructosa o sacarosa son “sin azúcar”. Sin embargo los que presentan jarabe de glucosa hidrogenada, sorbitol etc. no son estrictamente libres de azúcar porque estos componentes se metabolizan a glucosa (2).

En el caso de que haya que administrar a un niño un producto con cierto contenido en azúcar, inmediatamente se recomienda realizar un enjuague bucal para evitar las caries (2).

Los polioles generan problemas de intolerancia digestiva, los cuales son dosis-dependientes y más frecuentes en niños con bajo peso (2). Y en niños diabéticos se deben evitar formulaciones con alto contenido de azúcar (3).

### 5.2.2. Aromatizantes

Los más empleados son los de plátano, fresa, cereza y naranja. Van a mejorar la palatabilidad pero al tener una composición compleja y prácticamente desconocida, no se recomiendan en pacientes con alergias, intolerancias, diabéticos, etc. (9).

### 5.2.3. Disolventes

Existen numerosos disolventes, pero se debe prestar especial atención a los siguientes:

- Agua: el más utilizado por carecer de capacidad irritante, presentar un perfil fármaco-toxicológico idóneo y ser insípida, incolora e inodora (9).

- **Etanol**: disolvente muy común en preparaciones líquidas. Provoca intoxicaciones agudas por sobredosis accidental y toxicidad crónica por el uso rutinario en enfermedades crónicas. Además, este compuesto puede alterar la absorción y el metabolismo de los principios activos. Lo más común es la aparición de efectos adversos a nivel del SNC cuando la concentración de este está en el rango 1-100 mg/100 ml. Es un excipiente de declaración obligatoria (3).  
La Academia Americana de Pediatría (American Academic of Pediatrics) indica que (9):
  - o Formulaciones para menores de 6 años no deben contener etanol.
  - o Entre 6 y 12 años no se debe superar el 5% v/v.
- **Propilenglicol** (PG): también de declaración obligatoria. Empleado por vía tópica, oral, intravenosa, para sustancias poco solubles en agua. Se absorbe rápidamente a nivel gastrointestinal, metabolizado en el hígado y excretado vía urinaria (8). Los menores de 4 años presentan un déficit en la enzima alcohol deshidrogenasa, provocando un acúmulo de PG en el cuerpo (3), por ello se deben evitar formulaciones con alto contenido de PG en niños de dicha edad, y en casos estrictamente necesarios no se debe superar la dosis máxima recomendada de 25 mg/kg peso corporal (9). A dosis elevadas, en pacientes pediátricos produce efectos adversos centrales, incluyendo convulsiones y ototoxicidad (8), además de efectos cardiovasculares, hepáticos y respiratorios (10). Su administración tópica se ha visto que causa dermatitis de contacto (3).
- **Polietilenglicol**: aparte de ser un disolvente también tiene efecto conservante. Soluble en agua y alcohol. Da lugar a reacciones adversas como diarreas y nefrotoxicidad por su baja biodisponibilidad oral y eliminación vía urinaria, por ello se recomienda no superar su dosis máxima diaria que es de 10 mg/kg de peso (9).
- **Glicerol**: presenta buenas características como edulcorante, viscosizante y conservante. Pero a dosis diarias superiores a 1-1,5 g/kg puede generar efectos adversos graves (9). También se emplea como cosolvente (11).

#### 5.2.4. Colorantes

Utilizados para mejorar la apariencia y/o hacer coincidir el color con el sabor (amarillo-limón, rojo-frutos rojos). Sin embargo, las formulaciones pediátricas, por defecto, no contienen estos excipientes, excepto en casos justificados y muy específicos (2), ya que la mayoría de estos son naturales y se asocian a reacciones de hipersensibilidad y otros efectos adversos al quedar trazas de proteínas tras el proceso de extracción (3). Si existe la necesidad de diferenciar dos preparaciones similares para evitar errores de dosificación, antes de añadir un colorante, se recurre al cambio de forma o tamaño (1).

#### 5.2.5. Conservantes

Van a evitar el crecimiento microbiológico y, por tanto, que se degrade la sustancia activa, además de posibles alteraciones de caracteres organolépticos de la formulación (9).

La Academia Americana de Pediatría, establece que no es recomendable administrar formulaciones con conservantes a menores de 3 años por su inmadurez metabólica, la cual puede generar un acúmulo de estos excipientes a nivel del hígado con posible colapso cardiovascular, e incluso alergias (9).

Los más empleados son: alcohol bencílico, ácido benzoico, benzoatos, parabenos.

- El **alcohol bencílico** se suele utilizar en productos inyectables, pero no se debe administrar a recién nacidos debido a su inmadurez metabólica. En muchos casos

provoca dolor en la zona de la inyección (3). También se ha demostrado que provoca convulsiones, náuseas y acidosis metabólica (10).

- Con respecto al ácido benzoico y benzoatos (benzoato de sodio y de potasio): con propiedades antifúngicas y antibacterianas (9). Pueden aumentar el riesgo de ictericia en neonatos prematuros (3).
- Metilparaben y Propilparaben: actúan inhibiendo el crecimiento de bacterias, hongos y levaduras. Su rango de pH para tener una buena actividad es 4-8. Son de declaración obligatoria y pueden desencadenar reacciones cruzadas con otros parabenos (9).

### 5.2.6. Agentes suspensores y viscosizantes

- Jarabe simple: formulación acuosa, sabor dulce y viscosa. Normalmente presenta una concentración de sacarosa de al menos 45% m/m, u otros agentes edulcorantes encargados de aportar el sabor dulce. Su función es mejorar la palatabilidad y aumentar la viscosidad sobre todo de formulaciones líquidas para vía oral (9). Provoca la aparición de caries.
- Derivados de la celulosa: dan lugar a soluciones coloidales viscosas al entrar en contacto con el agua e hincharse. Se usan al emplear sustancias activas insolubles en agua, inestables en la disolución o con un sabor desagradable. Los más importantes son: carboximetilcelulosa y metilcelulosa (9). Su efecto adverso más grave es la producción de diarrea y efectos laxantes a dosis elevadas. La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y la etilcelulosa se encuentran en la lista de la FDA de aditivos reconocidos como seguros (GRAS) (11).
- Goma xantán: no es tóxica ni irritante.
- Vehículos “listos para usar”: de mucha utilidad en estos pacientes por su fácil dosificación, y también útiles en aquellos con dificultad para ingerir preparados sólidos (9). Para emplearlos lo único que hay que realizar previamente es la dispersión de los principios activos. Se componen de excipientes suspensores, edulcorantes y conservantes. La mayoría tienen como objetivo conseguir un pH ácido para garantizar estabilidad de las sustancias activas, y otros un pH básico, requerido por el principio activo, como es el caso del omeprazol (9). Algunos ejemplos son:
  - o Goma “Ora”: tamponados a pH ácido para evitar la degradación oxidativa de sustancias activas. Además presentan una osmolaridad apropiada que aporta un efecto conservante natural (9). Dentro de estos existen varios tipos, entre ellos: Ora-Sweet ®, con sacarosa, glicerol y sorbitol que evita la cristalización; Ora-Sweet SF ®, que no contiene azúcar, por tanto recomendado para diabéticos o intolerantes a la fructosa (9).
  - o Goma SyrSpend ®: presenta baja osmolaridad que reduce efectos gastrointestinales. Recomendados para pacientes diabéticos, intolerantes a la lactosa o gluten, o que siguen una dieta cetónica, ya que carece de azúcar (9).

### 5.2.7. Materiales de recubrimiento

No existen muchos estudios, pero sí se han notificado algunos casos de colonopatía fibrosa en formulaciones recubiertas con ácido metacrílico y copolímero de etilacrilato (3).

Tabla 4: clasificación de los excipientes con elevado riesgo de toxicidad en la población pediátrica y geriátrica (2, 9).



<b>Excipiente</b>	<b>Vía de administración</b>	<b>Efecto adverso</b>
<u>Prematuros, a término y lactantes ≤ 6 meses</u>		
Alcohol bencílico	Oral, parenteral	Neurotoxicidad, acidosis metabólica
Etanol	Oral, parenteral	Neurotoxicidad, problemas cardiovasculares
Polietilenglicol	Parenteral	Nefrotoxicidad. Efecto laxante
Propilenglicol	Oral, parenteral	Convulsiones, neurotoxicidad, hiperosmolaridad, depresión SNC
<u>Pacientes con insuficiencia renal</u>		
Colorantes azoicos	Oral	Urticaria, broncoconstricción, angioedema
Cloruro de benzalconio	Oral, nasal, ocular	Broncoconstricción
Dextrano	Parenteral	Reacción anafiláctica
Clorocresol	Parenteral	Reacción anafiláctica
Parabenos	Oral, parenteral, ocular, tópica	Alergias, dermatitis de contacto
Almidones	Oral	Enfermedad celíaca
Sulfitos, bisulfitos	Oral, parenteral	Ataques asmáticos, erupciones, dolor abdominal
Lanolina	Tópica	Dermatitis de contacto, urticaria
<u>Pacientes con problemas metabólicos</u>		
Aspartamo	Oral	Alteraciones comportamiento, dolor de cabeza, síntomas dermatológicos y GI
Fructosa	Oral, parenteral	Flatulencias, dolor abdominal y diarrea
Lactosa	Oral	Diarreas prolongadas, deshidratación, acidosis metabólica
Sorbitol	Oral	Diarreas, flatulencias, distensión abdominal, síndromes de malaabsorción, daño hepático, coma
Sacarosa	Oral, parenteral	Caries

### **5.3. Consencuencias de la adaptación medicamentos de adultos**

En muchas ocasiones, cuando no existe un medicamento pediátrico se recurre al uso “off label” de algunos medicamentos para adultos (12) y a la manipulación de productos ya

existentes, siendo la apertura de cápsulas, la trituración de comprimidos y el mezclado con agua y alimentos las acciones más habituales de adaptación (2). Otras menos frecuentes son la fractura de supositorios y parches. Todas ellas van a comprometer la eficacia y seguridad de los medicamentos (4), por ello debe ser una opción secundaria para medicar a los niños, buscando previamente otras alternativas más beneficiosas, como es el caso de las preparaciones extemporáneas (3). El fabricante debe aportar siempre una información necesaria al farmacéutico sobre la manipulación de las distintas formas farmacéuticas y que este se la transmita al paciente (3).

La manipulación de medicamentos citotóxicos y hormonales (metotrexato, tamoxifeno) no está recomendada porque durante este proceso estos productos pueden ser inhalados y absorbidos por la piel y someter a la persona que lo administra a una dosis de fármaco, que por muy baja que sea puede desencadenar efectos adversos (2). También existen medicamentos que pueden dar lugar a una sensibilización en la piel, como la clorpromacina, por tanto se debe evitar su adaptación (2).

Los comprimidos recubiertos de liberación inmediata se recubren para enmascarar el sabor del principio activo y para evitar reacciones de sensibilización cuando se está en contacto con el medicamento. Cuando se destruye la cubierta puede disminuir la palatabilidad o producir daños de sensibilidad. Con respecto a los gastrorresistentes, sus objetivos son: proporcionar una protección al principio activo de las condiciones ácidas del estómago; este a su vez se ve protegido de los posibles daños que pueda ocasionar la sustancia activa; liberar el compuesto activo más allá del estómago. Si se modifican estas formulaciones la sustancia activa no se liberará en el sitio de acción correspondiente, provocando una falta de efecto deseado. También existen formulaciones de liberación modificada, destinadas a liberar el principio activo en un largo periodo de tiempo, evitando picos en la concentración sanguínea de fármaco y reduciendo la frecuencia de dosificación, y así minimizar los efectos adversos. Cualquier acción que destruya este mecanismo provocará eventos indeseados en el paciente por alcanzar concentraciones plasmáticas por encima de lo buscado en cortos periodos, además de dosis infraterapéuticas por la rápida eliminación del fármaco. Sustancias activas con estrecho margen terapéutico son susceptibles de ocasionar reacciones adversas con cambios mínimos. Si fuesen estrictamente necesarios estos cambios, se deben monitorizar las concentraciones de fármaco para evitar una toxicidad (2).

Cuando se fracturan los comprimidos con el objeto de facilitar la administración o suministrar una dosis más pequeña, se deben poner en contacto con el fabricante para confirmar si los fragmentos presentan una correcta estabilidad y uniformidad, ya que el principio activo no tiene por qué distribuirse uniformemente en el volumen del comprimido (3). La mezcla con comida y bebida busca también simplificar la administración y disminuir los sabores desagradables del medicamento, pero no siempre es beneficioso realizar esto, porque una mezcla con compuestos ácidos puede disminuir la biodisponibilidad de la sustancia activa (2). La introducción de comprimidos fracturados en tubos enterales puede provocar un bloqueo de los mismos debido a su estrecho diámetro, por tanto se debe valorar el balance beneficio/riesgo antes de realizarlo o recurrir a otra medicación de la cual exista una forma farmacéutica adecuada (2). En algunos hospitales se trituran comprimidos, se mezcla con un diluyente de lactosa y se forman unos saquitos de polvo o unas cápsulas de gelatina dura, esto puede provocar interacciones entre la lactosa y el principio activo (aminas primarias) reduciendo la estabilidad (3). La dispersión de comprimidos o cápsulas en diferentes líquidos puede llevar a errores de dosificación por sedimentación o asentamiento de la dispersión final, pero se puede solucionar utilizando suspensiones de alta viscosidad (3). Lo importante en estos casos es realizar una correcta medida del volumen del líquido viscoso y evitar pérdidas por hidrólisis (3). Con respecto al corte de parches transdérmicos y

supositorios, se deben realizar estudios de uniformidad de dosis en toda la forma farmacéutica antes de manipularlo (3).

Es importante tener presente el peligro potencial que se puede generar tanto en el individuo que manipula la fórmula como en el que lo va a administrar, aparte del paciente pediátrico que lo va a recibir (2).

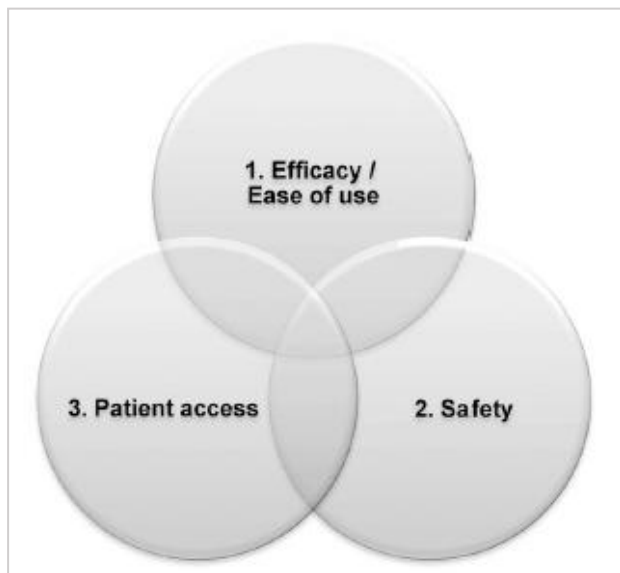
La preparación de formulaciones extemporáneas será la única forma de que ciertos pacientes pediátricos reciban una correcta forma de dosificación de algunos medicamentos. En estas situaciones el farmacéutico es responsable de cumplir las normas de buenas prácticas, utilizar los materiales adecuados y de que la estabilidad sea validada por los laboratorios correspondientes (4).

#### **5.4. Avances y mejora de la farmacoterapia pediátrica**

Actualmente el diseño de fármacos pediátricos es escaso pero poco a poco las agencias reguladoras americanas y europeas están aumentando la disponibilidad de estos medicamentos, además de la información para un correcto uso (2). El primer paso del progreso fue lograr una combinación de los requisitos legales con incentivos para que las empresas prueben, autoricen y elaboren medicamentos con uso en niños (4).

Sobre todo los niños recién nacidos y lactantes requieren formulaciones adaptadas a su edad, las cuales deben ser diseñadas y fabricadas por los laboratorios, y estas deben cumplir los requisitos de seguridad y eficacia al igual que las formulaciones para el resto de las edades (2).

Figura 2: los 3 criterios básicos a seguir para seleccionar la forma farmacéutica correcta (13).



- Factores asociados a la eficacia y facilidad de uso, como: la flexibilidad de la dosis; la aceptabilidad del tamaño y volumen de la forma farmacéutica (13).
- Aquellos relacionados con la seguridad de la fórmula: la biodisponibilidad, estabilidad físico-química y microbiana del principio activo; seguridad de los excipientes (13).
- Con respecto a la accesibilidad del paciente: un precio económico; forma adecuada a la enfermedad padecida; facilidad de transporte y almacenamiento; bajo impacto ambiental; desarrollo y producción fáciles (13).

La EMA, en 2011, estableció una serie de preguntas que se deben realizar antes de diseñar una fórmula pediátrica, entre ellas: ¿qué principio activo se va a administrar?, ¿dónde será administrado?, ¿cómo se va a administrar?, ¿cuándo, con qué frecuencia, con qué edad?. Todas estas cuestiones conllevan una serie de factores a tener presentes en la elaboración de estas fórmulas, como: aparte de las propiedades biofarmacéuticas, son importantes las características organolépticas, sobre todo el sabor, para evitar problemas posteriores de aceptabilidad; la edad del paciente, no solamente el peso y estatura; quién va a administrar la

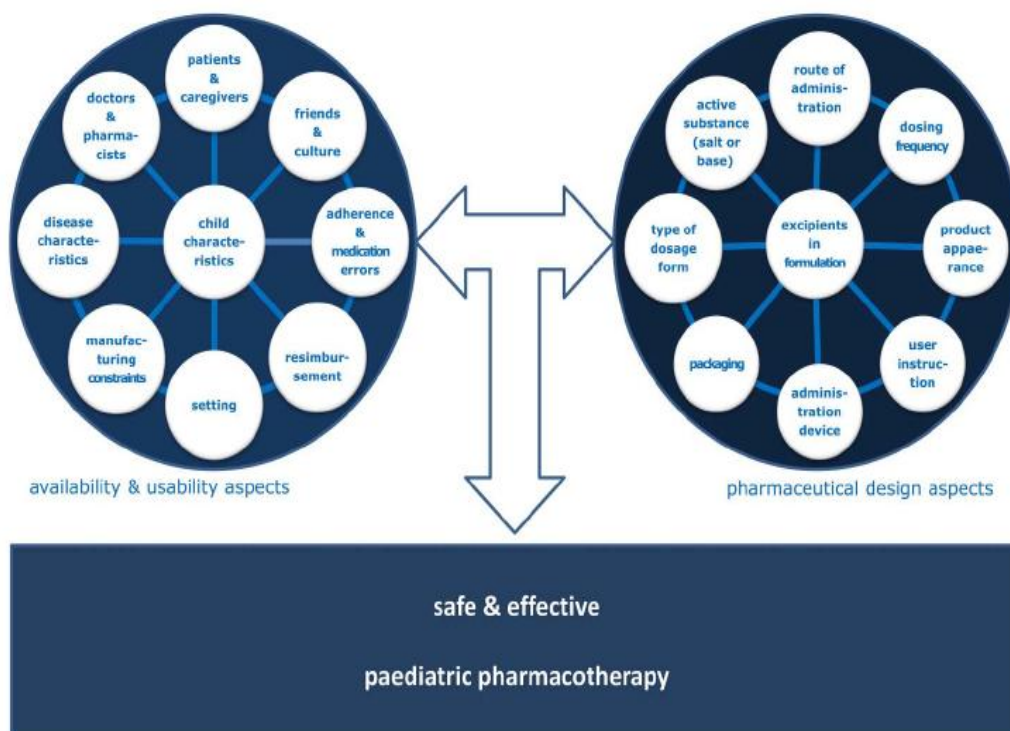
medicación y dónde; condiciones del paciente para ser tratado, y sus características que puedan restringir algún tipo de tratamiento; elección de los excipientes, tanto cuali como cuantitativamente, en función de las propiedades de seguridad y eficacia de los mismos (2, 6).

Teniendo en cuenta la gran variedad interindividual entre los pacientes pediátricos y las características específicas de cada forma farmacéutica, recientemente la industria diseñó una herramienta destinada a poder elegir la medicación adecuada de forma individualizada (4), que se basa en tres criterios para cada formulación: eficacia del producto y facilidad de uso; seguridad del paciente; y accesibilidad del paciente. La elección de la fórmula idónea se consigue a partir de un sistema de puntuación cuantitativa. Este se podría utilizar en entornos clínicos si los criterios incluyesen aspectos importantes en el cuidado del paciente (4).

Se están desarrollando formas farmacéuticas muy novedosas, como los minicomprimidos y fórmulas orodispersables (6). Encuestas actuales demuestran que las formas farmacéuticas sólidas orales se usan en niños con edades más bajas que en encuestas pasadas (4). En 2009, aproximadamente un 50% de los niños con 2 años y el 85% de 5 años podían ingerir minicomprimidos de 3mm sin riesgo de asfixia o aspiración. Sin embargo, en un estudio reciente, se ha comprobado que la edad ha disminuido, ahora niños de 6 a 12 meses son capaces de tragar minicomprimidos de 2mm, sin principio activo, y que lo aceptan mejor que una formulación líquida (4). En el caso de lactantes menores de 2 años, se está realizando un estudio sobre minicomprimidos que se desintegran en la boca, es decir, una asociación entre minicomprimidos y una fórmula de rápida disolución (4).

Otra investigación que se está llevando a cabo es el desarrollo de dispositivos de dosificación, los cuales su finalidad es conseguir una buena precisión en la administración de medicamentos orales pediátricos (4). Los nuevos dispositivos consisten en biberones y chupetes con reservorios, en los cuales se encuentra el medicamento, y así facilitan la administración de líquidos al niño, mejorando la palatabilidad y estabilidad de las soluciones orales (4).

Figura 3: resumen de todos los aspectos a tener en cuenta para conseguir una eficaz y segura farmacoterapia en estos pacientes pediátricos (6).



## 6. CONCLUSIONES

A pesar de todos los avances que recientemente se están logrando, la formulación pediátrica existente en el mercado es solo una pequeña parte de todo el arsenal necesario para poder cubrir a todos los pacientes pediátricos. Además esta formulación no es lo suficientemente adecuada para conseguir una farmacoterapia eficaz y segura, lo que conlleva a una manipulación de medicamentos destinados a otros fines, provocando un descenso en la eficacia y seguridad y aumento de los efectos adversos.

Se espera que dentro de unos años se diseñen y autoricen más fármacos idóneos para la población pediátrica, teniendo en cuenta que la fórmula pediátrica ideal es aquella que: presenta el menor número de excipientes posibles; tiene un sabor agradable; es segura y fácil de administrar; consta de una flexibilidad en el incremento de dosis; y es estable frente a la humedad, el calor y la luz (4).

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Agency EM. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev 2. 2013.
2. Tuleu C, Wright D. Design and administration of medicines for children and the elderly. In: M.E., Taylor, K.M.G., editors. Aulton's Pharmaceutics The Design and Manufacture of Medicines 4ed2013. p. 751-65.
3. Use CfMPfH. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. EMEA, London. 2006.
4. Ivanovska V, Rademaker C, Mantel-Teeuwisse A. Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress. *Pediatrics*. 2014;134(2):361-72.
5. Valtueña JA. Seguridad de los medicamentos pediátricos: Un reto pendiente. *Offarm: farmacia y sociedad*. 2008;27(5):22-6.
6. van Riet-Nales DA, Schobben AF, Vromans H, Egberts TC, Rademaker CM. Safe and effective pharmacotherapy in infants and preschool children: importance of formulation aspects. *Archives of disease in childhood*. 2016;101(7):662-9.
7. Ranmal SR, Cram A, Tuleu C. Age-appropriate and acceptable paediatric dosage forms: insights into end-user perceptions, preferences and practices from the Children's Acceptability of Oral Formulations (CALF) Study. *International journal of pharmaceutics*. 2016;514(1):296-307.
8. Whittaker A, Currie AE, Turner MA, Field DJ, Mulla H, Pandya HC. Toxic additives in medication for preterm infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2009;94(4):F236-F40.
9. Pérez MEH, Nevado BS. Formas farmacéuticas líquidas orales (II): excipientes. *Panorama actual del medicamento*. . 2016;40 (396) 842-8.
10. Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Paediatric pharmacology: remember the excipients. *Pharmacological research*. 2011;63(5):362-5.
11. Walsh J, Cram A, Woertz K, Breikreutz J, Winzenburg G, Turner R, et al. Playing hide and seek with poorly tasting paediatric medicines: do not forget the excipients. *Advanced drug delivery reviews*. 2014;73:14-33.
12. Turner M, Catapano M, Hirschfeld S, Giaquinto C. Paediatric drug development: the impact of evolving regulations. *Advanced drug delivery reviews*. 2014;73:2-13.
13. Sam T, Ernest TB, Walsh J, Williams JL, Initiative EPF. A benefit/risk approach towards selecting appropriate pharmaceutical dosage forms—An application for paediatric dosage form selection. *International journal of pharmaceutics*. 2012;435(2):115-23.