

# 10

## FORMULACIÓN MAGISTRAL EN PEDIATRÍA

Miquel Villaronga Flaqué y Anna Mas Comas

Introducción	161	Fármacos que actúan como diuréticos	170
Formulación magistral en el paciente pediátrico.		Hidroclorotiazida	170
Realidad actual del problema	162	Furosemida	170
¿Por qué se ha producido esta situación?	162	Espironolactona	170
¿Qué se está haciendo para intentar resolver el problema o al menos minimizar su impacto?	164	Acetazolamida	170
Adaptar las formas farmacéuticas comercializadas a las necesidades de dosificación	164	Fármacos que actúan como antihipertensivos	171
Elaborar formulaciones magistrales	165	Vasodilatadores: hidralazina y minoxidil	172
Promover la disponibilidad de formulaciones pediátricas	165	Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina: captopril	172
Formulación magistral	165	β-bloqueantes de los canales del calcio: nifedipino	173
Características de los excipientes	167	Bloqueantes β-adrenérgicos: propranolol, labetalol, atenolol, metoprolol y carvedilol	173
¿Principio activo o especialidad farmacéutica?	167	Hipertensión pulmonar: sildenafil	173
Tratamiento y prevención de la úlcera péptica	168	Tratamiento de las arritmias	174
Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol	168	Fármacos inmunosupresores y trasplantes	175
Antagonista de receptores H <sub>2</sub> de la histamina: ranitidina	169	Tratamientos oncohematológicos: antineoplásicos	175
Tratamiento para aliviar la ansiedad y el dolor	169	Tratamiento de la apnea idiopática en el neonato	177
Jarabe de midazolam	169	Tratamiento de la epilepsia	177
Lidocaína	170	¿Formulación magistral al alta hospitalaria?	178
		Conclusión	178
		Bibliografía	178

### INTRODUCCIÓN

El tratamiento farmacológico del paciente pediátrico a menudo supone una dificultad importante para el equipo asistencial que lo atiende, para el médico en la prescripción del medicamento y las dosis apropiadas, para el personal de enfermería en la dosificación y administración y para el farmacéutico en la disponibilidad del medicamento más adecuado para atender al niño.

Muchos medicamentos registrados por la administración sanitaria no están indicados en la población pediátrica o, si lo están, sólo abarcan un determinado grupo de edad, lo que conlleva que los laboratorios farmacéuticos no elaboren formas farmacéuticas apropiadas para usar en este tipo de paciente que puedan abarcar todas las posibilidades de dosificación individualizada en función de las características antro-

pométricas (peso y superficie corporal) de cada paciente.

Afortunadamente muchos niños están sanos y raramente requieren medicación, pero ¿qué ocurre cuando un niño debe ser ingresado en un hospital por un problema médico? ¿Cómo puede un niño recibir atención médica apropiada con estas limitaciones farmacéuticas? ¿Cómo puede un hospital pediátrico proveer cuidados médicos adecuados cuando toda la población a la que atiende es más joven de 18 años y resulta muy posible que surjan problemas relacionados con la disponibilidad del medicamento? (1).

Es frecuente que el paciente continúe el tratamiento cuando es dado de alta del hospital. ¿Qué se puede hacer para que la atención recibida inicialmente en el hospital se siga a nivel ambulatorio?

Las anteriores son algunas de las cuestiones que a menudo se plantean y que se intenta desarrollar en este capítulo.

### FORMULACIÓN MAGISTRAL EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO. REALIDAD ACTUAL DEL PROBLEMA

En el paciente pediátrico se producen, del mismo modo que en la población adulta, enfermedades que requieren tratamiento farmacológico apropiado:

- Pacientes con epilepsia, sobre todo en cuadros de epilepsia refractaria al tratamiento estándar: fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina, topiramato y gabapentina son algunos de los fármacos disponibles para controlar las crisis epilépticas y no se dispone de una forma farmacéutica adecuada.
- Es frecuente la necesidad de emplear fármacos diuréticos en el tratamiento de un paciente con afectación cardíaca: fármacos tan esenciales como la furosemida, espironolactona o hidroclorotiazida no tienen una presentación pediátrica.
- Muchas situaciones clínicas pueden cursar con hipertensión arterial: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (captopril y enalapril), bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos (labetalol y metoprolol) y vasodilatadores (hidralazina, minoxidil, etc.) son sólo algunos de los fármacos sin una presentación pediátrica que hacen que el tratamiento farmacológico de la hipertensión resulte más difícil de llevar a cabo y sea más costoso. En un hospital pediátrico se puede tener ingresados a muchos pacientes que precisan alguno de estos fármacos a diario.
- Hipertensión pulmonar primaria: para ella ha mostrado ser efectivo el sildenafil, con indicación aprobada en el paciente adulto, pero no hay una presentación que permita un correcto uso en el niño con esta grave patología.

- Pacientes sometidos a trasplantes que requieren tratamiento inmunosupresor: si el niño tiene una edad por debajo de los 6-8 años es muy probable que no pueda ingerir las cápsulas de tacrolimus, por lo que al menos en los primeros años hay que elaborar una suspensión que permita administrar al niño este fármaco fundamental para evitar el rechazo del órgano trasplantado.
- Pacientes afectados de patología oncohematológica: también en esta situación existen problemas, como en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda con mercaptopurina, pues se trata de comprimidos de 50 mg y la dosis necesaria para tratar a pacientes lactantes es muy difícil de dosificar, por lo que hay que preparar una suspensión. Otros ejemplos son el metotrexato, la temozolamida y la ciclofosfamida.
- Otra situación que implica a gran cantidad de pacientes pediátricos es la de neutralizar la acidez gástrica en determinadas situaciones clínicas, como el reflujo gastroesofágico: en este caso pueden requerirse fármacos como la ranitidina (antagonista  $H_2$ ) o el omeprazol (inhibidor de la bomba de protones); en cualquier caso, no se dispone de medicamentos apropiados y hay que preparar fórmulas magistrales.

Se puede seguir enumerando muchas situaciones clínicas que se han ido atendiendo y resolviendo en el hospital.

Así, es incuestionable la importante necesidad de elaborar medicamentos adecuados para su dosificación en pediatría (figura 1).

### ¿POR QUÉ SE HA PRODUCIDO ESTA SITUACIÓN?

Como se ha visto, a pesar de que hay una gran cantidad de enfermedades que pueden afectar a neonatos, lactantes y niños, muchos fármacos continúan sin estar indicados para su empleo en esta población, situación que se prevé

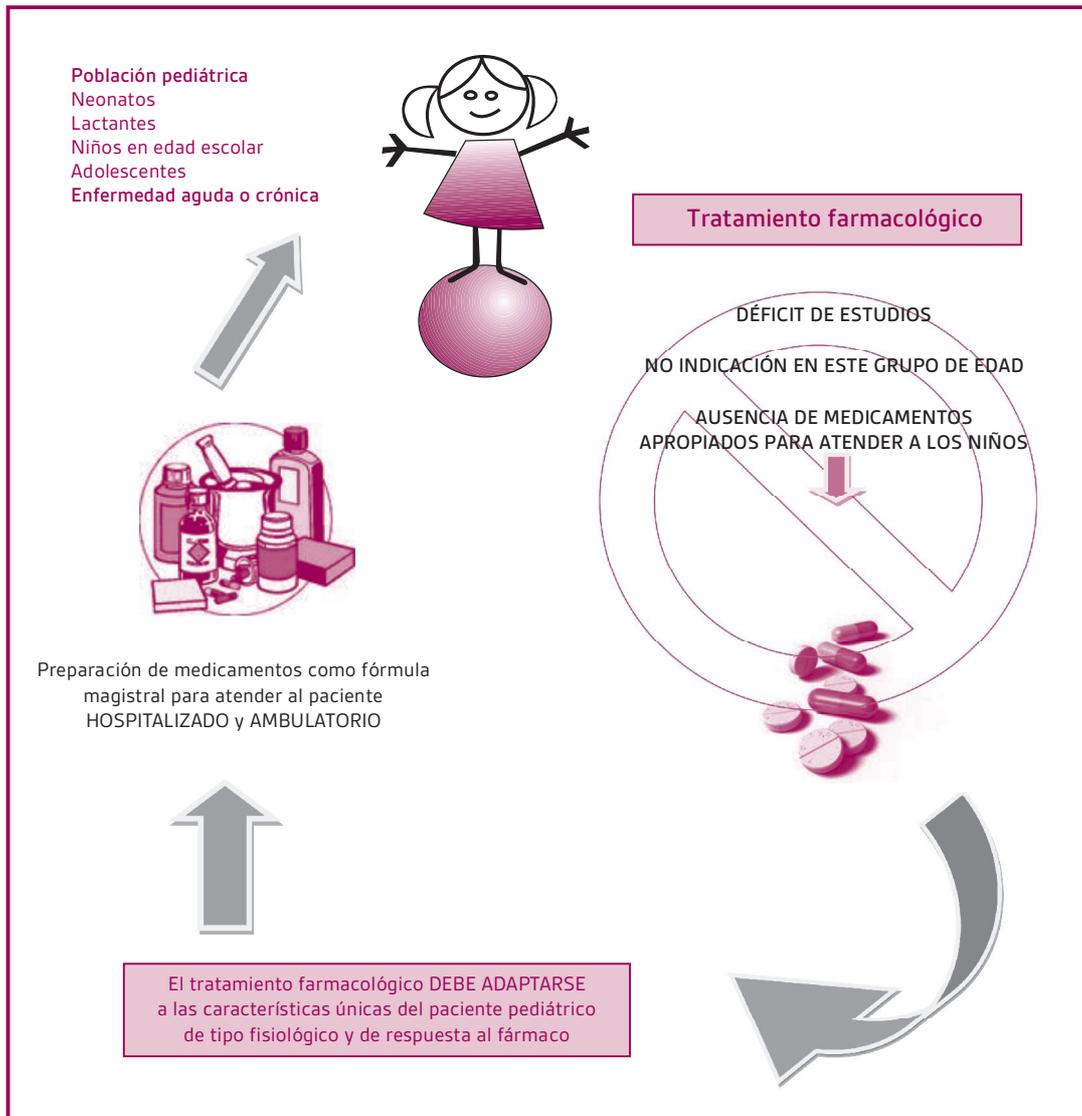


Figura 1. Necesidad de elaborar medicamentos para la adecuada dosificación en pediatría

que cambie a partir de las iniciativas de la European Medicines Agency (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA). Son varios los motivos que tradicionalmente han propiciado esta situación:

- Normalmente abarca una población reducida en proporción, lo que limita la rentabilidad de la inversión realizada por el laboratorio.
- Se investiga primero en la población adulta, que es la más afectada, y queda en un segundo plano la posible investigación futura en otros grupos de población, que en ocasiones nunca llega.
- Tradicionalmente los estudios clínicos en niños han tenido un mayor requerimiento ético y legal, lo que explica su escasez (2).

## ¿QUÉ SE ESTÁ HACIENDO PARA INTENTAR RESOLVER EL PROBLEMA O AL MENOS MINIMIZAR SU IMPACTO?

Se han considerado tres aspectos:

- Adaptar las formas farmacéuticas comercializadas a las necesidades de dosificación.
- Elaborar formulaciones magistrales.
- Promover la disponibilidad de formulaciones pediátricas.

### **Adaptar las formas farmacéuticas comercializadas a las necesidades de dosificación**

La primera opción para resolver el problema de la baja disponibilidad de preparados comerciales en presentaciones y concentraciones adecuadas a las características de la población pediátrica es intentar adaptar las presentaciones comercializadas disponibles para lograr la dosificación deseada.

En algunos casos son los propios familiares debidamente formados quienes pueden realizar pequeñas modificaciones de la forma farmacéutica para adecuar la dosis; en otros casos, un facultativo especializado es quien debe realizar las modificaciones necesarias y aportar su conocimiento técnico.

#### FORMAS FARMACÉUTICAS EFERVESCENTES

Las formas farmacéuticas efervescentes se pueden disolver en agua antes de su administración y permiten administrar la dosis necesaria.

Es necesario tener en cuenta la cantidad de líquido que se requiere para la disolución, que puede ser problemática para el niño, dependiendo de su edad y de la posible ingesta de bicarbonato, dejar que se elimine completamente el anhídrido carbónico y dosificarlo.

#### FORMAS FARMACÉUTICAS EN GRÁNULOS O POLVOS

Para estas formas farmacéuticas se puede disponer de medidores que ayuden a dosificar los

gránulos o polvos. Si se trata de medicamentos que proporcionan una suspensión homogénea o si el fármaco es soluble en agua, se puede ajustar la dosis a partir de una dilución conocida.

Los gránulos entéricos o de liberación sostenida deben tragarse enteros. Para facilitar la administración a niños pequeños se pueden mezclar con alimentos compatibles que tengan una consistencia que permita enmascarar el medicamento.

#### FORMAS FARMACÉUTICAS EN COMPRIMIDOS, GRÁGEAS O PASTILLAS

En determinadas circunstancias y sólo después de comprobar que el medicamento puede fraccionarse, se puede utilizar aparatos específicamente diseñados para conseguir una porción posible del medicamento. Hay que evitar el fraccionamiento de medicamentos no ranurados que presenten un margen terapéutico estrecho ya que se está asumiendo una distribución homogénea del fármaco.

Debe evitarse el fraccionamiento de las formas farmacéuticas de liberación sostenida, las que tengan cubierta entérica y cualquier otra presentación en la que se pueda alterar sus características de biodisponibilidad.

#### FORMAS FARMACÉUTICAS EN CÁPSULAS

En la mayoría de los casos las cápsulas de gelatina dura pueden abrirse y administrar su contenido mezclándolo con algún alimento o líquido compatible para facilitar su administración o enmascarar el sabor.

Si se trata de cápsulas blandas se puede intentar extraer su contenido pinchando la cápsula o disolverla con agua o leche tibia.

#### FORMAS FARMACÉUTICAS INYECTABLES

Pueden constituir una alternativa válida; el principio activo ya está disuelto o en suspensión estable y permite dosificar con facilidad, pero se debe considerar la naturaleza química del fármaco, los excipientes que contiene, la osmolaridad, el pH, la equivalencia con la do-

sis oral y el sabor, que puede ser muy desagradable cuando la vía de administración es la oral.

### Elaborar formulaciones magistrales

Existen bases de datos y revistas especializadas, libros de referencia (ver la bibliografía) y enlaces en internet de acceso libre, tanto nacionales como extranjeros, que pueden ayudar mucho a la hora de poner a punto una nueva fórmula magistral.

### Promover la disponibilidad de formulaciones pediátricas

No se puede olvidar que el objetivo a más largo plazo es disponer de un medicamento diseñado para la población pediátrica; en este sentido hay varias iniciativas que ya están empezando a dar sus frutos:

- A nivel europeo, mediante la EMEA (Reglamento CE n.º 1901/2006) se marca como objetivo prioritario la mejora de la salud de los niños potenciando los siguientes puntos:
  - Facilitar el desarrollo y la disponibilidad de medicamentos para todos los grupos de edad pediátrica.
  - Asegurar que los medicamentos empleados en niños estén debidamente autorizados.
  - Mejorar la disponibilidad de información en el uso de medicamentos en niños.

Todo lo anterior, sin que suponga someter a los niños a ensayos clínicos innecesarios o retrasar la autorización de medicamentos para adultos.

- Otra propuesta es que en la información técnica del medicamento sea el propio laboratorio el que aporte estudios de estabilidad de una fórmula magistral elaborada a partir de su especialidad farmacéutica. Esto ha ocurrido con el propranolol o el losartán. Se aprovecha la estructura de investigación y desarrollo del propio laboratorio para dar validez a una fórmula magistral, evitando pos-

teriores esfuerzos por parte del farmacéutico elaborador.

- A nivel nacional se celebra anualmente en Sevilla el Symposium Rafael Álvarez Colunga: Formulación pediátrica. Unificación de criterios, en el que se debate con todos los profesionales implicados la problemática existente en la formulación magistral en pediatría. Se constituyó en el I Symposium la Comisión Permanente de Formulación Pediátrica, que promueve la inclusión de la fórmula magistral al Formulario Nacional aportando toda la documentación necesaria y realizando los estudios de estabilidad.

## FORMULACIÓN MAGISTRAL

Al plantear una fórmula magistral el objetivo final es obtener un medicamento eficaz, estable, fácil de preparar, con aspecto y sabor agradables, fácil de administrar y bien tolerado.

Normalmente se basa en fórmulas descritas en la bibliografía contrastada más reciente, que permite disponer de los datos de indicación, posología, estabilidad y biodisponibilidad.

En el diseño de una fórmula magistral para un niño la edad supone un factor determinante para escoger la forma farmacéutica y la concentración más adecuada y que los excipientes empleados sean seguros en todos los grupos de edad.

Habitualmente las preferidas son las formulaciones líquidas, pues permiten un mejor ajuste de dosis, pero tienen algunas limitaciones: en general su caducidad resulta más corta, pueden requerir unas condiciones especiales de conservación y crean mayor dependencia de la farmacia que elabora. Están especialmente recomendadas para niños menores de 8 años. Se considera que los volúmenes que hay que administrar a niños menores de 5 años no deben superar los 5 ml.

En algunos casos, para tratamientos crónicos, cuando las dosis están establecidas, se pueden

plantear otras opciones. La dosificación del fármaco en cápsulas puede ser una buena alternativa ya que presentan caducidades más largas y no requieren unas condiciones especiales de conservación. Se ha de enseñar a abrir las cápsulas y mezclar su contenido en un líquido o alimento compatible en aquellos casos que el paciente tenga dificultad para la deglución.

Considerando estas premisas se van actualizando continuamente las fórmulas que componen la guía de fórmulas magistrales del hospital para mejorar alguna de sus características: estabilidad, palatabilidad o facilidad de preparación.

No obstante, a la hora de poner a punto una fórmula magistral hay una serie de consideraciones que hay que tener presentes:

- Hacer para cada fármaco una ficha que recopile información fundamental en la caracterización química y física: tamaño de partícula, solubilidad, pKa, pH, estabilidad, punto de fusión y respuesta terapéutica cuando alcanza el lugar de acción.
- Hay que establecer consideraciones de estabilidad física, química y microbiológica. Para ello seleccionaremos conservantes que cumplan los siguientes requisitos:
  - Inhibir el crecimiento de microorganismos.
  - Aportar solubilidad en agua para conseguir las concentraciones necesarias.
  - Estar en forma no disociada para penetrar al interior de los microorganismos.
  - No ser irritante o sensibilizante.
  - Ser compatible con todos los ingredientes de la fórmula. Cuando se elabore la fórmula, tomar precauciones para no alterar el pH o diluir el conservante por debajo de su concentración adecuada para prevenir el crecimiento microbiano. También hay que considerar que la presencia en la fórmula de otros componentes, como el jarabe, puede contribuir a la con-

servación y disminuir la cantidad de conservante necesario para la fórmula (3).

- Para aumentar la adherencia al tratamiento hay que tener en cuenta el sabor, el olor, la palatabilidad y el aspecto del preparado.
- Hay que usar el mínimo de excipientes posible, pues, a pesar de que se consideran farmacológicamente inactivos, ciertos pacientes pueden experimentar una variedad de efectos adversos, como reacciones alérgicas asociadas al agente colorante.
- Se debe hacer una reevaluación clínica de la respuesta terapéutica en tratamientos de continuación en fármacos de margen terapéutico estrecho, ya que las distintas formulaciones magistrales de un fármaco no son necesariamente bioequivalentes.
- Hay que hacer una consulta crítica de las fuentes de información de las fórmulas magistrales para valorar la idoneidad de las posibles modificaciones introducidas en las fórmulas magistrales (pH, contenido de azúcar, etc.).

En cualquier caso, siempre hay limitaciones importantes que es preciso tener presentes: los estudios de biodisponibilidad y farmacocinéticos/farmacodinámicos son muy escasos debido a su complejidad y falta de financiación. Se asume que estos aspectos son equivalentes a la presentación que hay para el paciente adulto y no es así, como se ha demostrado en el omeprazol o en el captopril (4). Los tratamientos que implican fórmulas magistrales deben monitorizarse en cuanto a eficacia y seguridad. Hay que hacer un seguimiento de la efectividad terapéutica y disponer de un sistema de farmacovigilancia que aporte datos importantes sobre reacciones adversas relacionadas con determinada fórmula magistral. Estos aspectos pueden asumirse más en el ámbito hospitalario haciendo el seguimiento farmacoterapéutico del paciente ingresado tratado con una fórmula magistral (4).

**Características de los excipientes****CONSERVANTES***ALCOHOL BENCÍLICO, ÁCIDO BENZOICO Y SODIO BENZOATO*

Se utilizan a menudo como conservantes en medicamentos inyectables. Pueden ser causa de toxicidad en neonatos, especialmente en el niño prematuro, debido a su inmadurez metabólica (5). Su uso se debe evitar o reducir al máximo en el neonato.

**EDULCORANTES***ASPARTAMO*

Ampliamente empleado en preparados farmacéuticos, es un dipéptido del ácido aspártico y un metil éster de la fenilalanina que ha de evitarse en los pacientes fenilcetonúricos.

*SACAROSA*

Es el edulcorante más común. Puede afectar a la glucemia, por lo que debe evitarse en caso de diabetes y en preparados que tengan que utilizarse durante períodos prolongados, ya que aumenta el riesgo de caries dental.

*SORBITOL*

Tiene propiedades solubilizantes y a la vez un sabor agradable, por lo que se usa para preparar algunas formulaciones líquidas. Se absorbe poco a nivel intestinal, por lo que se puede emplear con seguridad en el niño diabético; puede producir diarrea osmótica (5), aunque la cantidad de sorbitol que pueden contener algunas formulaciones líquidas en general se tolera bien.

**OTROS***LACTOSA*

Se utiliza ampliamente como diluyente de cápsulas y comprimidos. En niños intolerantes a la lactosa puede causar diarrea, deshidratación y acidosis metabólica (5). Si bien pequeñas cantidades de lactosa se pueden tolerar, existen distintos grados de sensibilidad y puede dar sintomatología.

*ETANOL*

Se usa como solubilizante en algunas preparaciones líquidas. Se recomienda restringir al

máximo su empleo en niños, especialmente en neonatos. En niños menores de 6 años el contenido de alcohol de la fórmula no debe superar el 0,5% y entre 6 y 12 años el 5% (6).

*PROPILENGLICOL*

Se utiliza también para solubilizar fármacos poco hidrosolubles en fórmulas orales, tópicas e inyectables (fenobarbital, lorazepam y diazepam). No debe usarse en niños menores de 4 años dado que su metabolización está limitada y dosis múltiples pueden conducir a su acúmulo y generar depresión del SNC e hiperosmolaridad sérica (3).

**¿PRINCIPIO ACTIVO O ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA?**

Es una cuestión francamente polémica y difícil de abordar. La cuestión se centra en si es lícito usar una especialidad farmacéutica cuando no se dispone del principio activo para elaborar la fórmula. Si el fármaco no está disponible como materia prima y se ha de elaborar una fórmula magistral, hay que partir de la especialidad farmacéutica basándose en los conocimientos y datos de su estabilidad en la información biomédica, dejando de lado otros aspectos de orden legal. Hay comunidades autónomas que, considerando esta necesidad, han legislado este aspecto y permiten el uso de la especialidad. Todas las comunidades autónomas deberían reconocer que para la formulación pediátrica estuviera permitido el empleo de la especialidad farmacéutica como materia prima en caso de ser necesario.

Otra cuestión es el caso de que esté disponible el principio activo. En esta situación sería obligado emplearlo en la elaboración de las fórmulas magistrales basándose en el criterio de emplear el menor número posible de excipientes, pero aquí también surgen unos interrogantes que se deben tener presentes:

- ¿Qué se puede hacer cuando toda la información disponible de estabilidad, conservación, aspecto, etc., la proporciona bibliografía que emplea la especialidad farmacéutica?

**OMEPRAZOL 2 mg/ml SUSPENSIÓN ORAL**

Composición y procedimiento de elaboración para 1 ml:

Omeprazol base Ph. Eur ..... 2 mg  
 Bicarbonato sódico Ph. Eur ..... 84 mg  
 Goma xantan Ph. Eur ..... 5 mg  
 Sacarina sódica Ph. Eur ..... 1 mg  
 Esencia de fresa ..... 0,0026 ml  
 Agua bidestilada c.s.p. .... 1 ml

En la mitad del agua se dispersa lentamente la goma xantan con agitador magnético y se añade la esencia de fresa. En otro recipiente con el resto del agua se disuelve la sacarina sódica y se dispersa el bicarbonato sódico. No queda completamente disuelto. Se añade en agitación continua la suspensión de espesante preparada previamente. Finalmente, se adiciona el omeprazol al vehículo con valor adecuado de pH, entre 8 y 9. Se agita continuamente durante 2-3 h hasta obtener una suspensión homogénea

- Es una suspensión homogénea
- Envasar en frasco de topacio
- Conservar en la nevera
- Caduca a los 56 días

Propiedades terapéuticas: es un medicamento que se utiliza para proteger el estómago (protector gástrico) en el reflujo gastroesofágico y la úlcera gastroduodenal

Posología:

Neonatos, lactantes y niños menores de 2 años: 1 mg/kg c/24 h, con aumento gradual según la respuesta a 2-3 mg/kg c/24 h (máx. 20 mg/día)

Niños con peso de 10-20 kg: 10 mg c/24 h (máx. 20 mg/día)

Niños con peso superior a 20 kg: 20 mg c/24 h (máx. 40 mg/día)

Administración: agitar bien el frasco antes de tomar el medicamento para conseguir que la suspensión sea homogénea. Administrar en ayunas por la mañana

Efectos secundarios: molestias gástricas, cefalea, vértigo y somnolencia son los más frecuentes

Precauciones especiales: limitar la dosis máxima en caso de insuficiencia hepática

- ¿La especialidad farmacéutica que se ha empleado en valorar la estabilidad de la fórmula, que en muchas ocasiones procede de estudios realizados en otros países, es la misma que se está usando en cuanto a excipientes, que pueden tener un papel importante en estos aspectos?
- El margen de riqueza del fármaco en el medicamento registrado puede oscilar entre valores que pueden afectar a la dosificación de la fórmula magistral; en cambio, cuando se emplea la materia prima se puede ajustar mucho más la dosis según la riqueza aportada en el certificado de análisis.

Resultaría esencial disponer de esta información con los principios activos, pues mejorarían mucho el conocimiento y la reproducibilidad de la fórmula magistral. De momento, en nuestro hospital estamos empleando el principio activo cuando está disponible y se hace un seguimiento clínico de la respuesta terapéutica.

De las fórmulas magistrales propiamente pediátricas (adecuación de dosis al niño) que hemos elaborado en nuestro hospital durante el último año se han escogido las que mejor pueden mostrar determinados aspectos de la patología pediátrica y que se utilizan habitualmente. Están agrupadas por su acción terapéutica.

## TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA ÚLCERA PÉPTICA

### Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol

Son compuestos que actúan inhibiendo la secreción de ácido gástrico por inhibición selectiva e irreversible de la H,K-ATPasa (7). Suponen los fármacos de elección en el tratamiento de: reflujo gastroesofágico, úlceras gastroduodenales y síndrome de Zollinger-Ellison. El omeprazol, que cuenta con mayor experiencia en pediatría, se encuentra comercializado en cápsulas de gelatina dura que contienen gránulos de cubierta entérica, motivo por el cual su administración en niños está limitada (8).

Figura 2. *Fórmula del omeprazol 2 mg/ml suspensión oral*

El omeprazol (figura 2) puede formularse en suspensión para permitir la dosificación en lactantes, niños y pacientes intubados. La caducidad de la fórmula más actual elaborada a partir de omeprazol base es de 56 días refrigerado. Dado que la frecuencia de prescripción de estos fármacos es muy elevada en un hospital pediátrico, se preparan en lotes para dispensación inmediata y resulta eficiente y coste-efectivo. La suspensión se prepara siempre añadiendo en su composición bicarbonato sódico 1M (8,4%) como base que sirve para dos propósitos:

- Estabilizar el fármaco activo.
- Neutralizar la acidez del estómago: cuando la dosis se administra, el fármaco permanece activo y puede ser absorbido en el intestino delgado. En la figura 1 se describen la fórmula magistral, elaboración y la información básica para su adecuada dosificación (7, 8).

#### Antagonista de receptores H<sub>2</sub> de la histamina: ranitidina

Se utiliza como terapia estándar para reducir la acidez gástrica en el reflujo gastroesofágico, en la esofagitis y en la prevención de la úlcera de estrés. En pacientes pediátricos se requieren dosis bajas y una forma de dosificación líquida debe ser conveniente y económica. Se dispone de formulación magistral líquida con una estabilidad de 1 mes (9).

#### TRATAMIENTO PARA ALIVIAR LA ANSIEDAD Y EL DOLOR

Las fórmulas magistrales pueden usarse para aliviar la ansiedad y el dolor asociados a ciertos procedimientos y pruebas diagnósticas a los que se ven sometidos los niños. La sedación consciente se emplea en niños que van a ser sometidos a procedimientos radiográficos o diagnósticos que requieren que se encuentren inmóviles, como la tomografía axial computarizada. La sedación consciente resulta menos invasiva que la anestesia general, permite que los reflejos estén intactos y no requiere intubación para mantener la vía aérea.

#### Jarabe de midazolam

Se utiliza en nuestro hospital. Es una benzodiazepina hidrosoluble que se caracteriza por tener un efecto ansiolítico e hipnótico rápido y mínimo efecto depresor cardiovascular y respiratorio a dosis terapéuticas (10).

Es un ejemplo que permite poner de manifiesto unos aspectos que a menudo se dan en los tratamientos del paciente pediátrico:

LIDOCAÍNA al 4% GEL TÓPICO	
Composición y procedimiento de elaboración para 25 g:	
Lidocaína HCl Ph. Eur.....	1 g
Carmellosa sódica Ph. Eur.....	1 g
Alcohol 96°.....	2,5 g
Propilenglicol Ph. Eur.....	2,5 g
Nipagin M (metil-p-hidroxibenzoato).....	0,05 g
Agua destilada.....	18 ml
En un vaso de precipitados se añaden a la mezcla de alcohol de 96° y propilenglicol la lidocaína y la carmellosa. Aparte, en el agua se disuelve en caliente el nipagin M. Una vez enfriada, el agua con conservante se añade a la mezcla anterior y, con la ayuda de una varilla de vidrio y en agitación continua, se incorpora rápidamente, formándose el gel. Se deja 24 h en la nevera	
- Envasar en tubo de aluminio	
- Conservar a temperatura ambiente	
- Caduca a los 180 días	
Propiedades terapéuticas: anestésico tópico empleado en procedimientos dolorosos: punción lumbar, extracciones de sangre o colocación de vías intravenosas	
Posología y administración: se aplica una pequeña cantidad (15 mm de diámetro) sobre la piel intacta 30-60 minutos antes del procedimiento doloroso y se tapa con un apósito oclusivo	
Efectos secundarios: palidez temporal de la piel, edema, picazón o erupción de la zona	
Precauciones especiales: los efectos pueden durar hasta 90 minutos después de haber quitado la crema. Durante este período el niño puede no sentir dolor si se rasguña, frota o coloca objetos calientes	

Figura 3. *Fórmula lidocaína al 4% gel tópico*

- Está registrado en el extranjero como jarabe de midazolam 2 mg/ml, pero no se halla disponible en nuestro país.
- El medicamento registrado en el país de origen contiene alcohol bencílico como conservante y puede ocasionar problemas de toxicidad, especialmente en neonatos, por lo que incluso en el extranjero se elaboran fórmulas magistrales de midazolam para evitar el uso del alcohol bencílico.
- No se dispone de midazolam como materia prima y se emplea el inyectable para la elaboración del jarabe.
- Se necesita su elaboración con anticipación; hay que disponer en stock del jarabe para su uso inmediato.

#### **Lidocaína**

Otra fórmula que actualmente se dispone en el hospital es el gel tópico de lidocaína al 4% (figura 3). Se trata de un gel anestésico que se aplica en la piel para facilitar los procedimientos médicos: extracciones de sangre, colocación de vías intravenosas o punción lumbar. Se aplica 30-60 minutos antes del procedimiento y se cubre con un vendaje oclusivo.

### **FÁRMACOS QUE ACTÚAN COMO DIURÉTICOS**

Los diuréticos se utilizan en varias condiciones en el paciente pediátrico, incluidos: edema pulmonar (causado por síndrome de insuficiencia respiratoria y displasia broncopulmonar), insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, ascitis causada por cirrosis hepática y síndrome nefrótico. La hipertensión en niños a menudo resulta resistente a la farmacoterapia y puede requerir el uso de varios fármacos en combinación. El mantenimiento del balance hidroelectrolítico puede ser difícil en niños con diuréticos, particularmente en neonatos, cuya función renal puede estar inmadura.

#### **Hidroclorotiazida**

Es un diurético moderadamente potente que inhibe la reabsorción de sodio al comienzo del

túbulo distal. En el tratamiento de la hipertensión arterial de leve a moderada una dosis baja produce un efecto máximo con escaso efecto sobre los parámetros bioquímicos. Está indicada en el tratamiento del edema asociado a insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencias renal o hepática leves o moderadas. La dosis habitual es de 1-4 mg/kg/día. Para niños menores de 6 meses es de 2-4 mg/kg/día c/12 horas (con una dosis máxima de 37,5 mg/día) y para niños mayores de 6 meses, de 2 mg/kg/día c/12 horas (con un máximo de 200 mg/día). Altas dosis pueden causar marcados cambios en: potasio plasmático (hipokaliemia), ácido úrico (hiperuricemia), glucosa y lípidos, con poco efecto sobre el control de la presión sanguínea (11).

La hidroclorotiazida no está disponible actualmente en formulación líquida. La suspensión oral líquida es muy sencilla de preparar a partir de la materia prima y se obtiene una fórmula muy estable, 70 días a temperatura ambiente, lo que facilita su disposición en stock.

#### **Furosemida (figura 4)**

Es un diurético muy empleado en la población pediátrica. Actúa inhibiendo la reabsorción de sodio, potasio y cloruro en la rama ascendente del asa de Henle del túbulo renal y tiene un importante efecto diurético. Se puede desarrollar hipokaliemia y es necesario controlar la hipotensión. Puede ocasionalmente causar ototoxicidad pero el riesgo se reduce si la dosis se fracciona en dos o más tomas. En neonatos a largo plazo puede producir nefrocalcinosis debido al incremento de la excreción de calcio urinario. En este caso se puede usar un diurético tiazídico como alternativa.

#### **Espironolactona**

Se trata del diurético ahorrador de potasio más empleado en niños. Es un antagonista de la aldosterona y aumenta la retención de potasio y la excreción de sodio y agua en el túbulo distal. Se combina con otros diuréticos para reducir la pérdida urinaria de pota-

**FUROSEMIDA 2 mg/ml JARABE**

Composición y procedimiento de elaboración para 1 ml:

1) Furosemida Ph. Eur.....	2 mg
2) Nipagin sódico.....	0,68 mg
3) Nipasol sódico.....	0,34 mg
4) Sodio fosfato-12 H <sub>2</sub> O.....	68,40 mg
5) Ácido cítrico-1 H <sub>2</sub> O.....	0,58 mg
6) Jarabe simple (con conservantes).....	0,4 ml
7) Agua destilada estéril.....	0,56 ml

(Contiene sacarosa)

Se disuelven 2, 3, 4 y 5 en aproximadamente la mitad del agua. Se tapa el recipiente con papel de aluminio y se añade 1. Se agita hasta su total disolución. Se añade 6 y se enrasa con 7. Se homogeneiza durante unos minutos y se filtra

- Es una solución homogénea transparente
- Envasar en frasco de topacio
- Conservar a temperatura ambiente no superior a 25 °C
- Caduca a los 90 días

Propiedades terapéuticas: es un medicamento que se utiliza para aumentar la cantidad de orina (diurético) y para regular la presión sanguínea (antihipertensivo)

Posología:

Neonatos: 0,5-2 mg/kg c/ 12-24 h

Lactantes y niños: 0,5-2 mg/kg c/8-12 h (máx. 12 mg/kg/día o 80 mg/día)

Administración: se administra con las comidas por la mañana o al mediodía para evitar levantarse de noche a orinar. Hay que evitar las bebidas ácidas. Se recomienda tomar alimentos ricos en potasio (plátano, espinacas, melocotón, uva, melón y kiwi)

Efectos secundarios: disminuye los niveles plasmáticos de sodio, potasio y cloro; aumenta la excreción de calcio y la nefrocalcinosis (neonatos). Hipotensión, sed intensa, rampas musculares, náuseas, vómitos y estreñimiento. Fotosensibilidad

Precauciones especiales:

- Evitar levantarse de forma brusca para que no se produzcan mareos
- Evitar la luz protegiéndose con gafas de sol, gorro y crema solar

sio. Se utiliza en el tratamiento de: insuficiencia cardíaca congestiva, ascitis, edema e hipertensión. Es importante tener en cuenta que la administración de espironolactona en un niño tratado con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores II de la angiotensina puede causar una grave hiperkalemia.

La espironolactona no ha estado nunca disponible como medicamento registrado en forma farmacéutica líquida y debe formularse para su empleo en neonatos y niños. Se han estudiado varias formulaciones y se han obtenido suspensiones estables de 28 días a 3 meses dependiendo de la fórmula (12-14).

**Acetazolamida**

Se utiliza poco como diurético. Inhibe la formación de humor acuoso y se emplea sobre todo para reducir la presión ocular en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y en el perioperatorio del glaucoma de ángulo cerrado. En niños la acetazolamida también se usa en el tratamiento de la epilepsia (15).

**FÁRMACOS QUE ACTÚAN COMO ANTIHIPERTENSIVOS**

La hipertensión en niños puede tener un marcado efecto sobre la salud a largo plazo. Son causas posibles de hipertensión las cardiopatías congénitas, la insuficiencia renal y alteraciones endocrinas. El tratamiento debe tener en cuenta otros factores que contribuyen a la hipertensión, así como los factores asociados que aumentan el riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Primero se trata de promover cambios en el estilo de vida para reducir la presión arterial y el riesgo cardiovascular que incluyen: reducir peso (en niños obesos), la sal de la dieta y las grasas saturadas y aumentar el ejercicio y la ingesta de frutas y verduras.

Debe iniciarse el tratamiento farmacológico con un único fármaco y a la menor dosis reco-

Figura 4. *Fórmula furosemida 2 mg/ml jarabe*

mendada, que se irá aumentando gradualmente hasta conseguir el efecto deseado. Cuando se llega a la dosis máxima o antes si se experimentan efectos adversos, se añade un segundo fármaco. Si se emplea más de un fármaco hay

HIDRALAZINA 10 mg/ml SOLUCIÓN ORAL	
Composición y procedimiento de elaboración para 1 ml:	
Hidralazina HCl Ph. Eur. ....	12,3 mg
Sorbitol líq. no crist. al 70% Ph. Eur. c.s.p. ....	0,31 ml
Aspartamo Ph. Eur. ....	0,5 mg
Metil-p-hidroxibenzoato (nipagin) ....	2 mg
Propil-p-hidroxibenzoato (nipasol) ....	0,2 mg
Agua destilada c.s.p. ....	1 ml
(Contiene aspartamo)	
Se disuelven los conservantes en una parte del agua caliente (80 °C). Una vez disueltos y a temperatura ambiente, se disuelve el aspartamo, se añade el sorbitol y se disuelve la hidralazina. Se enrasa a volumen final	
- Es una solución transparente ligeramente amarillenta	
- Envasar en frasco de topacio	
- Conservar en la nevera	
- Caduca a los 90 días	
Propiedades terapéuticas: se utiliza para disminuir la presión arterial (antihipertensivo)	
Posología:	
Neonatos: 0,25-0,5 mg/kg c/8-12 h y aumentar según la respuesta (máx. de 2-3 mg/kg c/8 h)	
Lactantes y niños: 0,25-0,5 mg/kg c/8-12 h y aumentar a un máximo de 7,5 mg/kg día (máx. 200 mg/día)	
Administración: administrar preferiblemente con el estómago vacío (1 hora antes o 2 horas después de haber comido)	
Efectos secundarios: pueden aparecer taquicardia, hipotensión, náuseas, diarreas, cefalea, palpitaciones, vértigo y retención hídrica	
Precauciones especiales:	
- Enfermedad cerebrovascular	
- Rápida reducción de la presión sanguínea	
- Reducir la dosis en las afectaciones hepática o renal	

Figura 5. *Fórmula hidralazina 10 mg/ml solución oral*

que administrarlos como productos separados ya que existe poca experiencia en formulaciones combinadas en pediatría.

Son prácticamente inexistentes en nuestro país los fármacos antihipertensivos en formas de dosificación apropiadas en pediatría, por lo que han de formularse.

### Vasodilatadores: hidralazina (figura 5) y minoxidil

Son potentes fármacos antihipertensivos, especialmente cuando se usan en combinación con fármacos  $\beta$ -bloqueantes o diuréticos como la hidroclorotiazida.

La hidralazina produce relajación directa del músculo liso vascular y en consecuencia disminuye la resistencia vascular periférica y aumenta el rendimiento cardíaco y el flujo sanguíneo a nivel renal, coronario y cerebral. Es preferible emplearla en combinación con un  $\beta$ -bloqueante para incrementar su efecto antihipertensivo y reducir la taquicardia refleja (16).

### Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina: captopril (figura 6)

El inicio del tratamiento debe supervisarlo un especialista para la monitorización cuidadosa del niño. Las principales indicaciones en el paciente pediátrico son:

- Insuficiencia cardíaca: tienen un papel importante en todos los grados de insuficiencia cardíaca usualmente combinados con diuréticos del asa. Suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio deben suspenderse al iniciar el tratamiento con IECA debido al riesgo de hiperkaliemia. Puede ocurrir una marcada hipotensión cuando se añaden a un paciente que ya está tomando un diurético.
- Hipertensión: pueden considerarse cuando la hidroclorotiazida o los  $\beta$ -bloqueantes están contraindicados, no tolerados o fallan en el control de la presión arterial. Pueden reducir la presión muy rápido en pacientes que

CAPTOPRIL 1 mg/ml SOLUCIÓN ORAL	
Composición y procedimiento de elaboración para 1 ml:	
Captopril Ph. Eur. ....	1 mg
Edetato disódico Ph. Eur. ....	1 mg
Agua bidestilada c.s.p. ....	1 ml
Disolver el edetato disódico y el captopril en el agua y enrasar a volumen final	
- Es una solución homogénea transparente; el olor a azufre no indica degradación del captoprilo	
- Envasar en frasco de topacio	
- Conservar a temperatura ambiente no superior a 25 °C	
- Caduca a los 90 días (30 días el frasco en uso)	
Propiedades terapéuticas: se emplea en el tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca	
Posología:	
Neonatos: inicial (test) 0,05-0,1 mg/kg/dosis (monitorizar la presión sanguínea 1-2 h); si se tolera, administrar c/8-12 h y aumentar si es necesario (máx. 2 mg/kg/día en dosis divididas)	
Lactantes y niños: inicial (test) 0,1 mg/kg (máx. 6,25 mg). Monitorizar la presión sanguínea 1-2 h y, si se tolera, administrar 0,1-0,3 mg/kg c/8-12 h. Aumentar si es necesario (máx. 4 mg/kg/día en lactantes y 6 mg/kg/día en niños)	
Administración: administrar vía oral en ayunas 1 hora antes de las comidas o a las 2 horas de haber comido. La presencia de alimentos reduce su absorción	
Efectos secundarios: pueden aparecer tos seca persistente, mareo, somnolencia, dolor de cabeza, alteración de los gustos, erupciones cutáneas o picores. Fotosensibilidad	
Precauciones especiales:	
- Profunda hipotensión inicial si se están tomando diuréticos	
- Monitorizar la función renal antes y durante el tratamiento	
- Protegerse de la luz solar directa	

Figura 6. *Fórmula captopril 1 mg/ml solución oral*

estén tomando diuréticos; la primera dosis ha de administrarse preferentemente al acostarse.

El captopril tiene un problema significativo de oxidación, reacción catalizada por iones metálicos, y su velocidad depende del pH y de la concentración de oxígeno. Así, la oxidación es menor a un pH de 4 y marcadamente reducida si se emplean agentes quelantes y antioxidantes (16, 17).

### **β-bloqueantes de los canales del calcio: nifedipino**

Por su mecanismo de acción reducen la contractilidad miocárdica, la formación y propagación del impulso nervioso y el tono vascular del sistema vascular coronario y sistémico. El nifedipino actúa de forma predominante relajando la musculatura lisa vascular y dilata las arterias coronarias y periféricas. Raramente precipita insuficiencia cardíaca debido a que su efecto inotrópico negativo es compensado por una reducción del trabajo ventricular. Se emplea en pacientes pediátricos con hipertensión. La dosis de 0,25-0,5 mg/kg se ha sugerido para tratar las emergencias hipertensivas. No es posible individualizar el tratamiento en lactantes y niños a partir de los comprimidos o cápsulas registradas (18).

### **Bloqueantes β-adrenérgicos: propranolol, labetalol, atenolol, metoprolol y carvedilol**

Son efectivos para reducir la presión sanguínea por una combinación de acciones: disminuyen el gasto cardíaco, alteran la sensibilidad de los barorreceptores y producen vasodilatación a nivel de las arterias periféricas. La presión sanguínea puede controlarse con escasos efectos adversos. Debido a su acción sobre el miocardio, están contraindicados en niños con bloqueo cardíaco. Del mismo modo, por su acción a nivel del árbol bronquial también lo están en niños con historia de asma o broncoespasmo (19).

### **Hipertensión pulmonar: sildenafilo**

La hipertensión pulmonar es una enfermedad grave asociada con un incremento de la resistencia vascular y la presión arterial pulmonar que puede causar insuficiencia cardíaca y muerte. El óxido nítrico inhalado o la infusión continua de epoprostenol se emplean para tra-

**AMIODARONA 5 mg/ml SUSPENSIÓN ORAL**

Composición y procedimiento de elaboración para 1 ml:

Amiodarona HCl Ph. Eur. .... 5,278 mg

Ora-Plus® ..... 0,5 ml

Ora-Sweet® ..... 0,5 ml

(Contiene sacarosa)

1) Se hace una mezcla homogénea a partes iguales de Ora-Plus®/Ora-Sweet®. Se mide el pH (aprox. de 4) y se ajusta a un pH de 6-7 con una solución de bicarbonato sódico 1M ampollas. Esta suspensión de pH adecuado es la que se empleará para preparar la suspensión final en el mortero

2) Es muy importante homogeneizar muy bien el polvo añadiendo gradualmente la base preparada. No se debe emplear el agitador magnético

- Es una suspensión homogénea

- Envasar en frasco de topacio

- Conservar en la nevera

- Caduca a los 90 días

Propiedades terapéuticas: es un medicamento que regula los latidos del corazón (antiarrítmico)

Posología:

Neonatos: inicial: 5-10 mg/kg c/12 h (7-10 días) y reducir a dosis de mantenimiento de 5-10 mg/kg c/24 h

Lactantes y niños hasta 12 años: inicial: 5-10 mg/kg c/12 h (máx. 200 mg c/12 h) (7-10 días). Mantenimiento: 5-10 mg/kg c/24 h (máx. 200 mg c/24 h)

Niños mayores de 12 años: 200 mg c/8 h (1 semana), luego 200 mg c/12 h (1 semana) y mantenimiento con 200 mg c/24 h

Administración: agitar bien el frasco antes de tomar el medicamento para conseguir que la suspensión sea homogénea. Administrar con o sin alimentos pero siempre de la misma forma

Efectos adversos: pueden aparecer reacciones cutáneas, alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos y alteraciones del gusto) y trastornos oculares

Precauciones especiales:

- Evitar la luz solar protegiéndose con gafas de sol, gorra y cremas

- No tomar con zumo de pomelo

- Controlar las funciones hepática y tiroidea y el potasio sérico

tar la hipertensión pero son opciones caras y de difícil uso. Se ha demostrado la efectividad del sildenafil en neonatos, lactantes y niños con hipertensión pulmonar al mejorar la función cardíaca, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida (disnea y fatiga) (20). El Revatio® comp 20 mg es el medicamento de uso hospitalario registrado para esta indicación en pacientes adultos, pero ¿qué ocurre cuando hay un niño con hipertensión pulmonar que se puede beneficiar de un tratamiento con sildenafil? Una forma de presentación líquida permitiría individualizar las dosis y adecuarlas a la respuesta terapéutica. Es un medicamento de utilización hospitalaria, por lo que es necesario hacer un tratamiento fuera de indicación por grupo de edad y la dispensación se hace desde el servicio de farmacia del hospital.

**TRATAMIENTO DE LAS ARRITMIAS**

Son fármacos esenciales en cardiología pediátrica la amiodarona, la flecainida y los bloqueantes β-adrenérgicos, que no están disponibles en formas de presentación pediátrica, por lo que hay que prepararlas.

La amiodarona (figura 7) resulta útil en el tratamiento de la taquicardia ventricular y supraventricular:

- Tiene una vida media muy larga y se puede administrar una vez al día, pero altas dosis pueden causar náuseas y es mejor dividir la dosis diaria.
- Muchos pacientes desarrollan microdepósitos corneales que raramente entorpecen la visión y son reversibles al suspender el tratamiento; hay que suspender el tratamiento si se produce una neuritis óptica.
- Debido a la posibilidad de reacciones fototóxicas, se debe advertir de la necesidad de proteger la piel con una crema protectora de amplio espectro frente a ultravioleta-visible.
- Contiene yodo y puede causar alteraciones en la función tiroidea, por lo que hay que ha-

Figura 7. *Fórmula amiodarona 5 mg/ml suspensión oral*

cer un control inicial antes del tratamiento y cada 6 meses.

También puede producir neumonitis, neuropatía periférica y hepatotoxicidad.

TACROLIMUS 1 mg/ml SUSPENSIÓN ORAL	
Composición y procedimiento de elaboración para 1 ml:	
Tacrolimus.....	1 mg
Ora-Plus® .....	0,5 ml
Ora-Sweet® .....	0,5 ml
(Contiene sacarosa)	
Se humedece el tacrolimus y se forma una pasta homogénea con un poco de Ora-Plus®. Se añade el resto de Ora-Plus®, se homogeneiza y se completa con el Ora-Sweet®	
- Es una suspensión homogénea	
- Envasar en frasco de topacio	
- Conservar a temperatura ambiente	
- Caduca a los 120 días	
Propiedades terapéuticas: es un medicamento que se utiliza como inmunosupresor en el trasplante de hígado, corazón o riñón para evitar el rechazo	
Posología:	
Lactantes y niños: inicial: 0,15 mg/kg c/12 h; ajustar la dosis de acuerdo a los niveles plasmáticos de tacrolimus. Es importante tomarlo cada día a la misma hora	
Administración: agitar bien el frasco antes de tomar el medicamento. Administrar vía oral en ayunas, 1 hora antes de las comidas o 2 horas después de haber comido. No tomar con zumo de frutas	
Efectos secundarios: pueden aparecer dolor de pecho, vértigo, dolor de cabeza y picor. Fotosensibilidad	
Precauciones especiales:	
- Control ecocardiográfico; se han reportado casos de cardiomiopatía	
- Estado visual	
- Glucosa y electrolitos en la sangre	
- Parámetros neurológicos y hematológicos	
- Monitorizar los niveles plasmáticos	
- Proteger de la luz solar	

Figura 8. *Fórmula tacrolimus 1 mg/ml suspensión oral*

La flecainida es útil en el tratamiento de las taquicardias supraventriculares resistentes y las arritmias asociadas con vías de conducción accesorias (21, 22).

## FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES Y TRASPLANTES

Algunos de los fármacos usados después del trasplante para prevenir el rechazo no están habitualmente en forma de dosificación líquida, como el tacrolimus y la azatioprina.

El tacrolimus (figura 8) es un fármaco inmunosupresor ampliamente empleado en la prevención y el tratamiento del rechazo del órgano sólido trasplantado y en la enfermedad de injerto contra huésped en el trasplante de médula ósea alogénico (23). La presentación registrada en cápsulas dificulta la dosificación individualizada en el paciente pediátrico. Se monitoriza constantemente a los pacientes trasplantados para valorar síntomas de rechazo o infección, recuento de células hemáticas, niveles electrolíticos, funciones hepática y renal y niveles de tacrolimus de 5-15 ng/ml. Hay que disponer de una fórmula magistral en suspensión líquida para ajustar la dosis a los niveles séricos. Dado que el trasplante se puede producir en cualquier momento, las necesidades de tacrolimus obligan a su elaboración por lotes y a disponer de stock. Para su elaboración se requiere tomar las precauciones de manejo de productos citotóxicos y preparar la suspensión en cabina de flujo laminar vertical de clase IIb. La suspensión es estable 120 días a temperatura ambiente. Los niños generalmente requieren altas dosis si se compara con los adultos: 0,15-0,4 mg/kg/día dividida cada 12 horas.

## TRATAMIENTOS ONCOHEMATOLÓGICOS: ANTINEOPLÁSICOS

En el tratamiento del paciente pediátrico con patología oncohematológica hay fármacos antineoplásicos que carecen de una presentación adecuada en formulación oral líquida, como mercaptopurina, metotrexato, temozolamida y

MERCAPTOPURINA 50 mg/ml JARABE
Composición y procedimiento de elaboración para 1 ml:
Mercaptopurina® comp ..... 50 mg
Acido ascórbico Ph. Eur. .... 1 mg
Agua destilada ..... 0,2 ml
Jarabe simple (con conservantes) c.s.p. .... 1 ml
(Contiene sacarosa)
En una cabina de flujo laminar vertical se ponen los comprimidos de mercaptopurina en una jeringa de volumen apropiado. Se añade la solución acuosa que contiene el ácido ascórbico disuelto. Se agita enérgicamente hasta que quede una suspensión homogénea, aprox. 5 minutos. Se añade el jarabe simple y se enrasa. Se homogeneiza y se envasa
- Es una suspensión homogénea
- Envasar en frasco de topacio
- Conservar en la nevera o a temperatura ambiente
- Caduca a los 60 días
Propiedades terapéuticas: fármaco citostático que se usa en el tratamiento de la leucemia y los linfomas
Posología: según el protocolo vigente. En la leucemia linfoblástica aguda en fase de consolidación: 30 mg/m <sup>2</sup> c/24 h y en fase de mantenimiento, 60 mg/m <sup>2</sup> c/24 h
Administración: se administra por la noche en ayunas, 1 hora antes o 2 horas después de haber comido
Efectos secundarios: efectos gastrointestinales, hepatotoxicidad, fiebre, cristaluria con hematuria, rash cutáneo e hiperpigmentación
Precauciones especiales:
- Control de las funciones hepática y renal. Reducir la dosis en caso de insuficiencia
- Control hematológico

Figura 9. *Fórmula mercaptopurina 50 mg/ml jarabe*

ciclofosfamida. La mercaptopurina (figura 9) es uno de los principales fármacos indicados en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (fase de mantenimiento), en protocolos de leucemia mieloide aguda y en el linfoma no Hodgkin. Sólo se encuentra disponible en comprimidos de 50 mg, que no son apropiados para la dosificación pediátrica. La mercaptopurina es

CAFÉINA BASE 10 mg/ml SOLUCIÓN ORAL
Composición y procedimiento de elaboración para 1 ml:
Cafeína citrato Ph. Eur. .... 20 mg
Agua bidestilada ..... 0,5 ml
Jarabe simple (con conservantes) c.s.p. .... 1 ml
(Contiene sacarosa)
Se disuelve completamente el citrato de cafeína en agua y se añade y se enrasa con el jarabe simple
- Es una solución transparente
- Envasar en frasco de topacio
- Conservar en la nevera o a temperatura ambiente no superior a 25 °C
- Caduca a los 90 días
Propiedades terapéuticas: es un estimulante del sistema nervioso central utilizado para el tratamiento de la apnea en el neonato
Posología:
Dosificación como cafeína base:
Apnea neonatal: inicial: 10 mg/kg. Dosis de mantenimiento: a las 24 h de la dosis inicial 2,5-5 mg/kg c/24 h
Administración: se puede tomar con o sin alimentos
Efectos secundarios: puede afectar al sistema nervioso produciendo agitación e irritabilidad, alteraciones digestivas como náuseas y diarrea o aumento de la frecuencia cardíaca

Figura 10. *Fórmula cafeína base 10 mg/ml solución oral*

susceptible a la oxidación a pH básico. Para mejorar la estabilidad de la fórmula magistral se añade un antioxidante (ácido ascórbico). La suspensión que se obtiene tiene una estabilidad prolongada y puede prepararse por lotes. No puede administrarse con alimento o comidas. Hay estudios que sugieren que en niños con leucemia linfoblástica aguda es preferible la administración por la tarde (24). Su manipulación debe hacerse en campana de flujo vertical de alta seguridad y con protección adecuada del personal técnico que lo elabora. El material de preparación ha de ser en lo posible de un solo uso.

CARBAMAZEPINA 50 mg/ml SUSPENSIÓN ORAL	
Composición y procedimiento de elaboración para 1 ml:	
Carbamazepina Ph. Eur. ....	50 mg
Ora-Plus® .....	0,5 ml
Ora-Sweet SF®.....	0,5 ml
(Contiene sacarosa)	
Se incorpora poco a poco la carbamazepina en la base Ora-Plus® con la ayuda de un agitador magnético (no en mortero), formando una suspensión homogénea. Después se añade Ora-Sweet®. Se homogeneiza y se envasa. No hay desplazamiento de volumen	
- Es una suspensión homogénea	
- Envasar en frasco de topacio	
- Conservar a temperatura ambiente no superior a 25 °C	
- Caduca a los 180 días	
Propiedades terapéuticas: útil para el tratamiento de crisis epilépticas tanto parciales como generalizadas	
Posología:	
Lactantes y niños hasta 12 años: inicial: 5 mg/kg c/24 h (por la noche) o 2,5 mg/kg c/12 h y aumentar de forma gradual a 5 mg/kg c/12 h	
Niños mayores de 12 años: inicial: 100-200 mg c/12 o c/24 h y aumento gradual a 200-400 mg c/8 h-c/12 h	
Administración: se debe tomar durante o después de las comidas (con el estómago lleno) y no con zumo de uva	
Efectos secundarios: puede producir mareo, fatiga, dolor de cabeza, reacciones de la piel y alteraciones digestivas y de la sangre	
Precauciones especiales:	
- No suspender bruscamente el tratamiento	
- Protegerse de la luz solar directa	
- Recuento hemático y control de las funciones hepática y renal	

Figura 11. *Fórmula carbamazepina 50 mg/ml suspensión oral*

### TRATAMIENTO DE LA APNEA IDIOPÁTICA EN EL NEONATO

La cafeína (figura 10) es la metilxantina preferida en el tratamiento de la apnea neonatal recurrente. Resulta más potente que la teofilina,

tiene un índice terapéutico superior, puede administrarse una vez al día debido a su vida media más prolongada y es más fácil de monitorizar debido a la ausencia de metabolitos activos. Cuando se administra por vía oral se absorbe rápida y completamente sin efecto de primer paso. Se distribuye rápidamente por el SNC ejerciendo su acción sobre el centro respiratorio, aumentando la sensibilidad quimiorreceptora al CO<sub>2</sub>, la relajación de la musculatura lisa y el rendimiento cardíaco. Hay que tomar una precaución: monitorizar los niveles plasmáticos al quinto día de tratamiento, que deben estar entre 5 y 25 µg/ml, y el ritmo cardíaco, que no debe superar los 180 lpm (25).

### TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA

La epilepsia es una de las patologías neurológicas más comunes en pediatría. Fármacos tan esenciales como fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina, topiramato y gabapentina no están disponibles en presentaciones apropiadas para su uso en pediatría.

El fenobarbital se usa en una amplia variedad de situaciones en la población pediátrica, incluidas epilepsia, sedación, prevención y tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal. Entre las formulaciones disponibles conviene emplear las que no contienen en su composición propilenglicol o glicerol entre sus excipientes por los problemas mencionados previamente. Actualmente está disponible una fórmula en suspensión oral libre de alcohol (26).

La carbamazepina (figura 11) es antiepiléptico de elección en epilepsias parciales y convulsiones tónico-clónicas generalizadas y está también indicada en la neuralgia del trigémino y en trastornos graves de la conducta. Por su baja actividad depresora central, se halla especialmente recomendada en niños, con mejor perfil de efectos adversos que la fenitoína y el fenobarbital (19). En nuestro país únicamente está comercializada la presentación en comprimidos. Disponer de una forma líquida resulta particularmente útil para individualizar la dosis y facilitar la administración en pacientes pediá-

tricos o con dificultad de deglución. Se dispone de una fórmula magistral elaborada con Ora-Sweet SF® y Ora-Plus® con una estabilidad física, química y microbiológica de 6 meses a temperatura ambiente (27).

### ¿FORMULACIÓN MAGISTRAL AL ALTA HOSPITALARIA?

Muchas de las fórmulas que se preparan pueden elaborarse y dispensarse desde la oficina de farmacia. Resulta esencial que el paciente al alta hospitalaria reciba la información verbal y escrita necesaria para el seguimiento del tratamiento en la que consten la fórmula magistral, el procedimiento normalizado de trabajo y un teléfono de contacto. Se trata de facilitar en lo posible el paso a la asistencia ambulatoria.

Quedan fuera de esta consideración los medicamentos que por diversos motivos es preciso dispensar desde el hospital, como el sildenafil.

### CONCLUSIÓN

Las fórmulas magistrales descritas son sólo unos pocos ejemplos de medicamentos que deben formularse en hospitales pediátricos. Como muchos fármacos se usan como *off label* en niños, hay una gran necesidad de desarrollo de fórmulas que permitan administrar adecuadamente el fármaco a los niños. El farmacéutico del hospital pediátrico puede llegar a tener una experiencia importante en este aspecto gracias a la alta incidencia de situaciones clínicas agudas o crónicas de los pacientes ingresados, que obligan a poner a punto antiguas o nuevas opciones disponibles para su tratamiento. El farmacéutico elaborador debe disponer de fuentes de documentación, crear y desarrollar compuestos de sabor agradable y trabajar conjuntamente con el resto del personal sanitario para resolver los problemas que van surgiendo. A nivel ambulatorio es preciso aportar toda la documentación que se requiere, tanto para la familia como para los compañeros, para la continuación del tratamiento y estar a disposición de las consultas que puedan surgir para resolver cualquier duda y crear una relación en beneficio del paciente al que se está atendiendo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. **McElhiney LF.** *Compounding for a pediatric hospital.* *IJPC.* 2005; 9: 423-31.
2. **Giacioia GP, Taylor-Zapata P, Mattison D.** *Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Pediatric Formulation Initiative: selected reports from working groups.* *Clin Ther.* 2008; 30: 2097-101.
3. **Nahata MC, Allen LV.** *Extemporaneous drug formulations.* *Clin Ther.* 2008; 30: 2112-9.
4. **Mulla H, Hussain N, Tanna S, Lawson G, Manktelow BN, Tuleu C, et al.** *Assessment of liquid captopril formulations used in children.* *Arch Dis Child.* 2011; 96: 293-6.
5. **Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).** *Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population.* Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003782.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf).
6. **Khine H.** *Ethanol in over-the-counter drugs.* *Pediatrics in Review.* 1996; 17: 342-3.
7. **Burnett JE, Balkin ER.** *Stability and viscosity of a flavored omeprazole oral suspension for pediatric use.* *Am J Health-Syst Pharm.* 2006; 63: 2240-7.
8. **Carcelen J, Barroso C, Fábrega C, Feal B, Gallego V, Hidalgo E, et al; Grupo Español de Farmacia Pediátrica. SEFH.** *Inhibidores de la bomba de protones en pediatría.* *Farm Hosp.* 2005; 29: 43-54.
9. **Schlatter J, Saulnier JL.** *Stability of ranitidine oral solutions prepared from commercial forms.* *EHP.* 1998; 4: 23-5.
10. **Ruiz Caldes MJ, San Martín Ciges E, Ezquer Borrás J, Rodilla Calvelo F, Ferriols Lisart F.** *Jarabe de midazolam: estudio de estabilidad de una solución oral para uso hospitalario.* *Farm Hosp.* 1995; 19: 41-4.
11. **Tötterman AM, Luukkonen P, Riukka L, Järviuoma E, Rasilainen M, Kristoffersson E.** *Formulation of enteral hydrochlorothiazide suspension for premature infants.* *Eur J Pharm.* 1994; 4: 65-70.
12. **Allern LV, Erickson III MA.** *Stability of labetalol hydrochloride, metoprolol tartrate, verapamil hydrochloride and spironolactone with hydrochlorothiazide in extemporaneously compounded oral liquids.* *Am J Health-Syst Pharm.* 1996; 53: 2304-9.
13. **Nahata M, Morosco RS, Hipple T.** *Stability of spironolactone in an extemporaneously prepared suspension at two temperatures.* *Ann of Pharm.* 1993; 27: 1198-9.

14. Salgado AC, Rosa ML, Duarte MA, Almeida AJ. Stability of spironolactone in an extemporaneously prepared aqueous suspension: the importance of microbiological quality of compounded paediatric formulations. *EJHP-Science*. 2005; 11: 68-73.
15. Allern LV, Erickson III MA. Stability of acetazolamide, allopurinol, azathioprine, clonazepam and flucytosine in extemporaneously compounded oral liquids. *Am J Health-Syst Pharm*. 1996; 53: 1944-9.
16. McElhiney LF. *Compounded Medications in a Hospital Setting: Patient Counseling and Staff Education*. *IJPC*. 2005; 13: 224-9.
17. Escribano MJ, Torrado S, Torrado JJ. Estudio de estabilidad de soluciones acuosas de captopril en concentración de 1 mg/ml. *Farm Hosp*. 2005; 29: 30-6.
18. Berger-Gryllaki M, Podilsky G, Widmer N, Gloor S, Testa B, Pannatier A. The development of a stable oral solution of captopril for paediatric patients. *EJHP-Science*. 2007; 13: 67-72.
19. Nahata MC, Morosco RS, Willhite EA. Stability of nifedipine in two oral suspensions stored at two temperatures. *J Am Pharm Assoc*. 2002; 42 (6): 865-7.
20. Nahata MC, Morosco RS, Brady MT. Extemporaneous sildenafil citrate oral suspensions for the treatment of pulmonary hypertension in children. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006; 63: 254-7.
21. Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF. Stability of amiodarone in extemporaneous oral suspensions prepared from commercial available vehicles. *J Pediatr Pharm Pract*. 1999; 4: 186-9.
22. Allern LV, Erickson III MA. Stability of baclofen, captopril, diltiazem hydrochloride, dypiridamole and flecainide acetate in extemporaneously compounded oral liquids. *Am J Health-Syst Pharm*. 1996; 53: 2179-84.
23. Elefante A, Muindi J, West K, Dunford L, Abel S, Papham P, et al. Long-term stability of a patient-convenient 1 mg/ml suspension of tacrolimus for accurate maintenance of stable therapeutic levels. *BMT*. 2006; 37: 781-4.
24. Montazeri H, Romanick M, Desai S, Lavasanifar A. Effect of buffer and antioxidant on stability of a mercaptopurine suspension. *Am J Health-Syst Pharm*. 2008; 65: 441-7.
25. Erramouspe J. Extemporaneous preparation of caffeine citrate for recurrent neonatal apnoea. *Hospital Pharmacy*. 1987; 22: 578-9.
26. Cober MP, Johnson CE. Stability of an extemporaneously prepared alcohol-free Phenobarbital suspension. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007; 64: 644-6.
27. Jover A, Márquez JF, González MD, Pitaluga L, Selva J. Análisis de la estabilidad de dos suspensiones orales de carbamazepina. *Farm Hosp*. 2011; 35: 28-31.

## LIBROS RECOMENDADOS

Jew RK, Mullen RJ, Soo-Hoo W. *Extemporaneous formulations. The children's of Philadelphia*. American Society of Health-System Pharmacists: Bethesda; 2003.

Taketomo CK, Hodding JH, Kraus D. *Pediatric dosage handbook*. Lexi-Comp: Hudson; 2009.

Grupo Español de Farmacia Pediátrica. *Formulación magistral en pediatría*. Societat Espanyola de Farmacia Hospitalaria. 1.ª ed. Edika Med: Barcelona; 2004.

Jackson M, Lowey A. *Handbook of extemporaneous preparation. A guide to pharmaceutical compounding*. Pharmaceutical Press. 1.ª ed. Jackson (ed.); 2010.

Atienza M, Martínez J, Marin R. *Formulación en farmacia pediátrica*. 3.ª ed. Litografía sevillana: Sevilla; 2005.

Hidalgo FJ, Bermejo T, García B, de Juana P. *Formulaciones de medicamentos para pacientes con dificultades de deglución*. 1.ª ed. Laboratorios Janssen-Cilag: Madrid; 2005.

Trissel LA. *Stability of compounded formulations*. 2.ª ed. American Pharmaceutical Association: Washington; 2000.

Callabed J. *Fórmulas magistrales en Pediatría*. Saymon: Barcelona; 2011.