

TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA EN PEDIATRÍA: ASPECTOS GENERALES

Carmen Cañete Ramírez y M.º José Cabañas Poy

Introducción: un niño no es un adulto pequeño	1	Aspectos prácticos de la atención farmacéutica	6
Terminología de los diferentes grupos de edad en pediatría	1	Déficit de formas galénicas adecuadas para pediatría	6
Factores que afectan a la biodisponibilidad de fármacos	1	Empleo de especialidades farmacéuticas no aprobadas en pediatría	7
Farmacocinéticos	2	Aspectos prácticos para la validación farmacéutica de prescripciones médicas	11
Farmacodinámicos	5	Información al paciente pediátrico	11
		Bibliografía	14

INTRODUCCIÓN: UN NIÑO NO ES UN ADULTO PEQUEÑO

La farmacología clínica es la disciplina que evalúa la respuesta de un organismo a la administración de un fármaco y se centra en la relación entre la eficacia terapéutica y su toxicidad.

En el adulto está bien estudiada y va avanzando en la mayoría de las especialidades médicas, pero no ocurre lo mismo en el niño: en pediatría no se trata de prescribir ajustando proporcionalmente las dosis del adulto según el peso o la superficie corporal del niño. Se requiere el conocimiento de la farmacocinética y la farmacodinamia en un organismo en constante desarrollo y maduración para una terapéutica efectiva, segura y racional.

TERMINOLOGÍA DE LOS DIFERENTES GRUPOS DE EDAD EN PEDIATRÍA

La edad pediátrica se divide en subpoblaciones; así, se diferencia entre:

- Neonato: es el recién nacido hasta el mes de vida.
- Lactante: comprende desde el mes de vida hasta que cumple 1 año.

- Niño: va de los 2 a los 12 años. La franja de edad entre el año y los 2 años no tiene un término específico. Generalmente se hace referencia al niño con este tiempo como "niño pequeño".

- Adolescente: de los 13 a los 18 años. A partir de los 18 años la persona se considera adulta.

El neonato requiere una atención farmacéutica especial, ya que muchos de sus procesos de maduración están incompletos al nacimiento. Se utiliza una terminología especial según su peso al nacimiento, la edad gestacional y el estado de crecimiento intrauterino (tabla 1). Los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos y las recomendaciones de dosis son específicos de acuerdo con estos términos.

FACTORES QUE AFECTAN A LA BIODISPONIBILIDAD DE FÁRMACOS

La selección de una dosis de fármaco a un neonato, lactante, niño o adolescente no sólo requiere conocimientos de farmacocinética y farmacodinamia básicos, sino también sobre cómo afecta el desarrollo sobre cada uno de los aspectos de la disposición de fármacos.

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Edad gestacional	Se utiliza para determinar el grado de maduración del recién nacido; se indica como el número de semanas que ha permanecido intraútero
Edad posnatal	Se refiere a la edad cronológica o a los días de vida
Edad posgestacional	Es la edad desde la concepción y se obtiene sumando la edad gestacional y la posnatal
Prematuro	Neonato nacido antes de las 37 semanas de gestación
A término	Neonato nacido entre las 38 y las 42 semanas de gestación
Posttérmino	Neonato nacido después de las 42 semanas de gestación
De extremadamente bajo peso	Neonato cuyo peso al nacimiento es < 1 kg
De muy bajo peso	Neonato cuyo peso al nacimiento es < 1,5 kg
De bajo peso	Neonato cuyo peso al nacimiento es < 2,5 kg
Pequeño para la edad gestacional	El peso al nacimiento está por debajo del percentil 10 para su edad gestacional
Apropiado para la edad gestacional	El peso al nacimiento está entre el percentil 10 y el 90 para su edad gestacional
Grande para la edad gestacional	El peso al nacimiento está por encima del percentil 90 para su edad gestacional

Tabla 1. Terminología relacionada con el recién nacido

Farmacocinéticos

ABSORCIÓN

ABSORCIÓN ORAL

La vía oral es la más empleada en pediatría. La gran mayoría de los fármacos se absorbe en el intestino delgado, pues presenta unas células destinadas a ello y una gran superficie de mucosa, pero existen unos factores que se comentan a continuación que pueden afectar a la absorción de los fármacos tras su administración oral (1-4):

- pH gástrico: el pH del estómago es neutro al nacimiento, desciende en las primeras horas de vida, vuelve a neutralizarse y se mantiene durante unos 10 días y posteriormente va disminuyendo. En el prematuro el pH se mantiene neutro durante las 2 primeras semanas de vida. A los 2 años de edad se alcanza el valor del adulto.

Estas diferencias en el pH influyen en la biodisponibilidad de los fármacos: los básicos se

absorben en mayor magnitud a pH más elevados.

- Vaciado gástrico: tanto los prematuros como los neonatos a término presentan un vaciado gástrico enlentecido respecto a los adultos. Entre los 6 y los 8 meses de edad alcanza el valor del adulto.

El retraso del vaciado gástrico afecta a la biodisponibilidad del fármaco; se puede retrasar la velocidad de absorción y el tiempo de concentración máxima y, por otra parte, el fármaco permanece más tiempo en contacto con la mucosa, aumentando su absorción.

- Tránsito intestinal: los neonatos tienen una motilidad y un peristaltismo intestinales disminuidos y por tanto su tránsito intestinal está reducido. En niños mayores el tránsito se incrementa por el aumento de la motilidad.

- Inmadurez de la mucosa intestinal: favorece la permeabilidad y la absorción.
- Inmadurez de la función biliar: los fármacos liposolubles necesitan los ácidos biliares para su absorción. Esta absorción puede estar disminuida como consecuencia de la inmadurez de la función biliar, que afecta tanto al transporte como a la capacidad de conjugación, haciendo que la concentración intraduodenal del fármaco sea baja a pesar de tener un flujo sanguíneo superior al de los adultos.
- Metabolismo de primer paso: en general tiene menos importancia en el niño que en el adulto, pero puede afectar a la biodisponibilidad, aumentándola.
- Colonización microbiológica intestinal variable: en el nacimiento el intestino de los neonatos es estéril y se va colonizando con microorganismos (distintos según se alimente al pecho o con leche de fórmula), que pueden modificar la biodisponibilidad de los fármacos. Por ejemplo, algunas de estas bacterias son responsables de la producción de vitamina K. Los neonatos no tienen esta flora productora de vitamina K, sus reservas son escasas y, además, si son alimentados al pecho, la leche de mujer no tiene una gran concentración de vitamina K. Ésta es la razón por la cual se administra a los recién nacidos 1 mg de vitamina K por vía intramuscular como profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido.
- Interacción con los alimentos: los prematuros y los neonatos necesitan ser alimentados frecuentemente y es prácticamente imposible evitar la interacción entre el fármaco y el alimento.

ABSORCIÓN INTRAMUSCULAR

La administración intramuscular no se suele utilizar en neonatos, lactantes o niños inmóviles, quienes, como los encamados prolongadamente, carecen de contracciones musculares, que son las responsables de la velocidad de ab-

sorción y dispersión del fármaco. Además, la vía intramuscular presenta como desventajas el dolor asociado a la administración y el riesgo de complicaciones. El volumen de líquido para la administración por esta vía debe ser limitado ya que los niños no tienen una gran masa muscular. Sin embargo, la mayor perfusión tisular en los neonatos y lactantes puede contrarrestar la falta de contracciones, mejorando la biodisponibilidad. Evidentemente existen situaciones patológicas que afectan a la absorción del fármaco tras la administración intramuscular: hipoperfusión tisular en caso de shock o situaciones de hipoperfusión periférica.

ABSORCIÓN RECTAL

A diferencia del adulto, que tiene el pH rectal prácticamente neutro, el niño presenta un pH básico. Esta diferencia de pH puede afectar a la disponibilidad del fármaco. El fármaco administrado por vía rectal tiene un metabolismo de primer paso o no en función de la altura del intestino que alcanza. La absorción rectal también se puede ver afectada por el paso frecuente de heces; en las primeras semanas de vida el número de deposiciones puede ser el mismo que el de tomas de alimento, especialmente en los niños alimentados al pecho (1-4).

La administración rectal no se emplea habitualmente en pediatría ya que es una vía incómoda para el niño y con una biodisponibilidad errática respecto a la vía oral, pero se debe pensar en ella, pues constituye una alternativa en situaciones en las que no se puede usar la vía oral, como en presencia de náuseas y vómitos o convulsiones.

ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

En prematuros, neonatos y lactantes puede ser muy rápida y completa (2, 3). Los factores que la afectan son:

- Permeabilidad y grosor del estrato córneo: el neonato, y particularmente el prematuro, prácticamente carece de queratinización de la piel, lo cual favorece la absorción de fármacos. En los niños mayores y en los adolescen-

tes la permeabilidad cutánea disminuye y se asemeja a la del adulto.

- Grado de hidratación de la piel: el recién nacido y el prematuro cuentan con un alto grado de hidratación de la piel, lo que favorece la absorción del fármaco e incrementa a la vez el riesgo de intoxicación.
- Superficie corporal: la relación superficie cutánea/peso resulta mayor en niños que en adultos. Tras la aplicación tópica de un fármaco en un área similar de piel, el niño absorbe mayor proporción que el adulto. La relación entre superficie corporal y peso puede ser hasta tres veces superior en un neonato que en un adulto.

DISTRIBUCIÓN

La del fármaco en el organismo puede verse afectada por:

- Composición corporal: en los niños pequeños el porcentaje de agua corporal total es muy elevado, llegando a constituir el 90% del peso; en cambio, el de grasa resulta muy bajo (del 10 al 15%). Conforme el niño va creciendo el porcentaje de agua va disminuyendo hasta llegar al valor del adulto (60%) y se va incrementando a la vez el porcentaje de tejido adiposo. Para los fármacos hidrófilos, como los aminoglucósidos, el volumen de distribución es mayor en neonatos y niños pequeños, que precisan dosis mayores por kilogramo de peso que los adultos para conseguir concentraciones terapéuticas. Existen situaciones que pueden modificar el volumen de distribución, como presencia de ascitis, derrames, obesidad o deshidratación (2).
- Grado de unión de las proteínas plasmáticas: en neonatos la capacidad de unión de las proteínas plasmáticas está disminuida en parte debido a que la concentración proteica es baja y a que la afinidad resulta inferior a la del adulto. Esto se traduce en un mayor porcentaje de fármaco libre, capaz de actuar sobre los receptores, incrementando la eficacia te-

rapéutica o la toxicidad; por otra parte, también puede influir en el volumen de distribución, incrementándolo. En los primeros días de vida la bilirrubina libre, presente en elevadas concentraciones, puede desplazar los fármacos que están fijados a la albúmina, aumentando la fracción de fármaco libre. Asimismo, los ácidos grasos libres pueden competir por los sitios de unión del fármaco, desplazándolo.

- Volumen de líquido cefalorraquídeo: se considera relativamente constante y a partir de los 4 años de edad se alcanza el volumen del adulto.
- Permeabilidad de la barrera hematoencefálica: resulta determinante en la distribución de los fármacos al sistema nervioso central. La barrera se considera más permeable en neonatos que en niños mayores.

METABOLISMO

El hígado es el principal órgano responsable del metabolismo de los fármacos. Durante las primeras semanas de vida se producen cambios importantes en la circulación hepática que afectan a su función:

- Reacciones de biotransformación: al nacimiento las enzimas de las reacciones de fases I y II son inmaduras, pero se van desarrollando con el tiempo, aunque la evolución puede ser diferente para cada neonato. En los prematuros esta evolución resulta más lenta. La maduración de las enzimas influye directamente en la capacidad metabólica y hasta los 2 meses de edad se recomienda administrar dosis bajas de fármaco porque la semivida de eliminación generalmente está prolongada. A partir de ese momento dicha semivida para muchos sustratos se puede acercar al valor del adulto.

El hígado del recién nacido responde más rápidamente a la acción de los inductores enzimáticos que el del adulto, existiendo gran variabilidad interindividual (1-4).

ABSORCIÓN	DISTRIBUCIÓN	METABOLISMO	EXCRECIÓN
<p>Oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pH gástrico - Vaciado gástrico - Tránsito intestinal - Madurez de la mucosa intestinal - Madurez de la función biliar - Metabolismo de primer paso - Colonización intestinal - Interacción con alimentos <p>Intramuscular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contracciones musculares - Masa muscular - Flujo sanguíneo local <p>Rectal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pH rectal - Número de deposiciones <p>Percutánea:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Permeabilidad y grosor del estrato córneo - Grado de hidratación - Superficie corporal 	<ul style="list-style-type: none"> - Composición corporal - Grado de unión a las proteínas plasmáticas - Volumen de líquido cefalorraquídeo - Permeabilidad de la barrera hematoencefálica 	<ul style="list-style-type: none"> - Reacciones de biotransformación de fases I y II - Función biliar 	<ul style="list-style-type: none"> - Flujo renal - Filtración glomerular - Secreción tubular - Reabsorción tubular

Tabla 2. Factores que pueden afectar a la farmacocinética

EXCRECIÓN

La principal vía de eliminación de fármacos es la renal. La capacidad funcional del riñón depende de los siguientes factores:

- **Filtración glomerular:** su tasa es aproximadamente de 2-4 ml/min/1,73 m² en neonatos a término, pero en prematuros puede ser de 0,6-0,8 ml/min/1,73 m². La función renal en los prematuros está disminuida porque la nefrogénesis continúa tras el nacimiento. La tasa de filtración aumenta en las primeras semanas de vida debido al incremento del flujo sanguíneo renal. A los 2 años de edad prácticamente se consiguen tasas de filtración equivalentes a las del adulto.
- **Secreción tubular:** está muy reducida al nacimiento y necesita al menos 1 año para madurar.

- **Reabsorción:** el proceso de maduración de la reabsorción renal es gradual; comienza tras el nacimiento y se prolonga hasta la adolescencia.

En la tabla 2 se resumen todos los factores que afectan a la farmacocinética en pediatría.

Farmacodinámicos

La farmacodinamia es el estudio de la acción de los medicamentos en un organismo. Cada medicamento tiene un mecanismo de acción y, o reacciona con moléculas específicas (enzimas y receptores) o de forma inespecífica.

Para muchos fármacos existe una relación proporcional entre concentración plasmática y respuesta farmacológica, pero en los niños las enzimas y los receptores no están siempre pre-

senten ni tampoco son siempre funcionales, sino que varían continuamente en cada etapa del desarrollo, por lo que la respuesta puede ser diferente de la esperada. El polimorfismo enzimático puede tener un gran impacto en niños y adolescentes, aunque no tanto en neonatos y lactantes porque el aclaramiento plasmático de los fármacos está disminuido.

Los cambios que se producen en los niños durante su crecimiento afectan a la respuesta del órgano frente a la enfermedad y al fármaco. Los procesos farmacocinéticos dependientes de la edad se han estudiado ampliamente, a diferencia de los farmacodinámicos, mucho menos desarrollados y tan necesarios como los primeros para conseguir una terapia farmacológica óptima (5, 6).

Dentro de este apartado también se debe tener presente el efecto que producen los fármacos sobre el crecimiento y el desarrollo. Alguno de los ejemplos más llamativos es el que ejercen los corticoides sobre el crecimiento o el cierre prematuro del ductus arterioso cuando se administran antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a la madre en las últimas semanas del embarazo antes del parto.

En este punto también hay que plantear el efecto que producirán los fármacos administrados en edades muy precoces sobre el desarrollo intelectual y la personalidad de los individuos: cada vez hay más prematuros que logran sobrevivir a los que se les han administrado numerosos fármacos desde el mismo momento del nacimiento. Quizás los estudios de farmacovigilancia puedan dar una respuesta en el futuro.

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Déficit de formas galénicas adecuadas para pediatría

La mayoría de los medicamentos comercializados está autorizada para su uso en adultos, pero en muchos casos también se utilizan en niños. Uno de los problemas de la terapéutica en

pediatría es el déficit de medicamentos disponibles en una forma farmacéutica y/o concentración adecuada.

En el caso de medicamentos empleados en patologías comunes, como las infecciones, se suele disponer de especialidades farmacéuticas adecuadas para su administración en niños; pero en determinadas patologías, como la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y el cáncer, entre otras muchas, existen muy pocos medicamentos disponibles en una forma farmacéutica adecuada para su uso.

Además hay que tener en cuenta que los diferentes grupos de edad que abarca la población pediátrica requieren dosis muy distintas del mismo principio activo debido no sólo a la variación de peso o superficie corporal del paciente, sino también a las diferencias en la farmacocinética o farmacodinamia. Por lo tanto, cuando un medicamento se va a utilizar en todos los grupos de edad pediátrica, se necesita contar con diferentes formas farmacéuticas que proporcionen distintas dosis y concentraciones del medicamento para asegurar una dosificación fácil, exacta y segura (7, 8).

En pediatría es importante saber qué forma farmacéutica es la más apropiada según la edad del paciente. Hay muy pocos estudios en los que se haya realizado una encuesta sobre la utilización de diferentes formulaciones en niños. El sabor, el olor y la textura son factores muy importantes que hay que tener en cuenta en la administración de medicamentos. Los niños suelen rechazar la administración repetida de un medicamento desagradable, doloroso o estresante. Se estima que un niño es capaz de tragar cápsulas y comprimidos de manera segura a partir de los 6 años de edad, aunque resulta muy variable ya que depende del desarrollo físico, la habilidad de coordinar, el desarrollo psicológico y la capacidad de comprensión.

Se puede considerar que las formulaciones orales más adecuadas para cada grupo de edad son:

- Neonatos y lactantes: las soluciones y los preparados efervescentes. Cabe recordar que no se deben administrar las formulaciones efervescentes hasta que finalice completamente toda la efervescencia para evitar la ingestión de bicarbonato y que en algunos pacientes pueden ser inadecuadas debido al contenido en sodio y/o potasio.
- Niños < 5 años: también se incluyen las suspensiones.
- Niños > 5 años: los comprimidos masticables y orodispersables.
- Adolescentes: asimismo se incluyen sobres, cápsulas y comprimidos.

Los supositorios se suelen emplear en niños menores de 5 años, mientras que los inhaladores son relativamente constantes a lo largo de toda la infancia (9).

La falta de presentaciones adaptadas a las necesidades de los pacientes pediátricos conlleva la elaboración de fórmulas magistrales o la manipulación de las formas farmacéuticas disponibles para adultos. El farmacéutico debe formular preferiblemente a partir de la materia prima pero a veces es inevitable hacerlo a partir de especialidades comercializadas.

FORMULACIONES ORALES LÍQUIDAS

En la farmacia hospitalaria es práctica habitual pulverizar comprimidos, abrir cápsulas o utilizar inyectables para elaborar una solución o suspensión a partir del contenido de estos medicamentos.

Las formulaciones orales líquidas tienen la gran ventaja de permitir una dosificación flexible y no requerir mucho tiempo para su elaboración, pero presentan el inconveniente de que su formulación resulta compleja, ya que se debe asegurar una estabilidad física, química y microbiológica, de manera que no todos los principios activos se pueden formular como preparaciones orales líquidas. Además, cuentan

con la desventaja de que en la mayoría de los casos se desconoce la biodisponibilidad.

FORMULACIONES ORALES SÓLIDAS

Se incluyen cápsulas y papelillos, que se elaboran diluyendo la materia prima o el contenido de comprimidos y cápsulas en lactosa u otros excipientes adecuados para obtener preparados a dosis inferiores.

Las formulaciones orales sólidas suelen tener una estabilidad superior a las formulaciones líquidas pero requieren más tiempo para su elaboración y además son formas de dosificación fijas, de manera que es necesario elaborar diferentes dosis para cubrir las necesidades de todos los grupos de edad.

Los farmacéuticos tienen que trabajar conjuntamente con los pediatras para aconsejar sobre las preparaciones disponibles más adecuadas para los niños, incluyendo las alternativas farmacológicas y los medicamentos extranjeros. Las preparaciones extemporáneas se deben usar en caso de no disponer de otra alternativa eficaz y segura.

Una encuesta realizada a varios hospitales europeos mostró que para el 75% de las fórmulas magistrales dispensadas como líquidos o cápsulas existe una alternativa adecuada y autorizada disponible en otro país europeo, Estados Unidos o Australia, pero no en el país en cuestión (10). Si se facilitara la importación de medicamentos entre países se podría disponer de mayor número de medicamentos adecuados para pediatría.

Empleo de especialidades farmacéuticas no aprobadas en pediatría

Como ya se ha mencionado anteriormente, muchos medicamentos comercializados están autorizados para su uso en adultos. En los casos donde también pueden beneficiar a los niños es necesario manipularlos para obtener una formulación adecuada a los pacientes pediátricos. En farmacia pediátrica esta práctica se ha establecido de manera habitual.

TÉCNICAS/ESTRATEGIAS EN LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS

Hay unos puntos básicos que se deben tener en cuenta a la hora de manipular las presentaciones para adultos:

- En pacientes externos sólo se deben considerar las manipulaciones más simples (p.e., fraccionar y/o pulverizar comprimidos o abrir cápsulas). Es preciso asegurarse de que el cuidador entiende la correcta administración del medicamento.
- Hay que tener en cuenta la presencia de excipientes contraindicados en pacientes pediátricos, especialmente en neonatos.
- Se recomienda evitar, si es posible, la utilización de excipientes adicionales a los que ya contiene la presentación que se va a manipular. Además, hay que tener en cuenta las compatibilidades de los nuevos excipientes utilizados con el principio activo y excipientes ya incluidos en el medicamento.

En la tabla 3 se muestran algunas manipulaciones de las diferentes formas farmacéuticas que se realizan con más frecuencia.

RIESGO ASOCIADO A LA MANIPULACIÓN DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN PARA ADULTOS

A continuación se detallan algunos riesgos asociados a las manipulaciones de los medicamentos (11):

- Segmentar comprimidos: desde un punto de vista práctico parece una operación sencilla en los comprimidos que están ranurados. Se debe asumir que el principio activo se encuentra repartido de manera uniforme en todo el volumen del comprimido, pero en el caso de comprimidos pequeños que contienen dosis bajas existe un riesgo de error que aumenta si el comprimido no está ranurado. Los instrumentos disponibles para segmentar comprimidos son de gran utilidad y se deben utilizar tanto en pacientes ingresados como en externos. Algunos comprimidos no se pueden manipular de esta manera, como los comprimidos con cubierta entérica y los de liberación retardada. En el caso de las gráneas resulta difícil su segmentación exacta.
- Pulverizar comprimidos: la finalidad de esta práctica es obtener un polvo fino donde el principio activo se halle uniformemente dis-

Comprimidos	<ul style="list-style-type: none"> - Segmentar - Pulverizar y mezclar con agua o alimento - Pulverizar y encapsular en dosis menores - Dispersar en un volumen determinado y coger la parte proporcional
Cápsulas	<ul style="list-style-type: none"> - Abrir y mezclar con agua o alimento - Abrir y encapsular en dosis menores - Abrir y dividir una parte del contenido visualmente - Dispersar en un volumen determinado y coger la parte proporcional
Formulaciones líquidas	<ul style="list-style-type: none"> - Diluir para medir dosis menores - Utilizar inyectables para administrar vía oral
Parches transdérmicos	<ul style="list-style-type: none"> - Cortar o tapar (la mitad o una cuarta parte)
Supositorios	<ul style="list-style-type: none"> - Cortar
Inyectables	<ul style="list-style-type: none"> - Diluir para medir dosis menores

Tabla 3. Manipulaciones de formas farmacéuticas

tribuido y se pueda mezclar con alimentos o agua para facilitar la ingestión o reformular a dosis menores. En pacientes externos no se recomienda pulverizar los comprimidos y administrar la parte proporcional debido al alto riesgo de error de dosificación; en tal caso se tiene que elaborar y dispensar al paciente cápsulas de gelatina dura con la dosis correspondiente. Siempre hay que tener en cuenta la compatibilidad del principio activo con el excipiente empleado como diluyente. Por ejemplo, en los principios activos que son aminas primarias (p.e., el amlodipino) se recomienda evitar la lactosa debido a su interacción e inestabilidad en presencia de azúcares reductores. Los comprimidos con cubierta entérica y los de liberación retardada obviamente tampoco se pueden pulverizar.

- Abrir cápsulas: en este caso se obtiene directamente el polvo que contiene el principio activo y se han de tener en cuenta las mismas consideraciones que en el punto anterior. Las cápsulas que contienen *pellets* normalmente se pueden abrir y vaciar su contenido en un alimento semisólido para facilitar la ingestión.
- Dispersar comprimidos/cápsulas y administrar una proporción: constituye otra práctica habitual; se dispersa el comprimido o el contenido de una cápsula en un líquido adecuado y se mide volumétricamente la dosis correspondiente. Existe un riesgo de error de dosificación debido a la sedimentación de la dispersión pero se puede reducir con un vehículo de suspensión de viscosidad elevada. También hay que tener en cuenta las posibles pérdidas por reacciones de hidrólisis en medio acuoso.
- Cortar/tapar parches transdérmicos: en teoría parece factible dividir la dosis de un parche cortando con unas tijeras el área correspondiente, ya que la dosis liberada a través de la piel es proporcional al área superficial en contacto del parche; sin embargo, existen varios riesgos asociados a esta manipulación. El problema más importante reside en la diferente estructura de la piel en los neonatos. El estra-

to córneo de la piel es un factor que controla la tasa de liberación del fármaco; así, la cinética de absorción de un parche transdérmico para adultos no se puede aplicar a este grupo de pacientes. También se debe considerar que la matriz del parche se encuentra herméticamente sellada, por lo que al cortarlo se exponen los bordes cortados a la atmósfera y se pueden producir una erosión mecánica y procesos de degradación oxidativa. Cabe recordar que está contraindicado cortar parches con gel. Otro aspecto que hay que considerar es que puede resultar difícil cortar de manera exacta el parche, lo que induce a error.

- Cortar supositorios: se asume que el contenido del supositorio se encuentra repartido de manera uniforme. Hay que cortar en un plano de simetría vertical, aunque la forma que se obtiene no es la más óptima para administrar vía rectal.
- Administración de inyectables por vía oral: en general se trata de una manipulación con error de dosificación potencialmente bajo debido a que los inyectables son soluciones acuosas, no viscosas, y se puede obtener una dosis menor mediante dilución con un vehículo adecuado. No obstante, hay diversos riesgos asociados a esta práctica, como el pH, la osmolaridad inadecuada y el contenido excesivo en algunos excipientes. Además, uno de los problemas para la administración oral estriba en que puede tener un sabor desagradable.

Cuando se usan medicamentos destinados a adultos es muy importante tener en cuenta los excipientes porque, a pesar de ser sustancias farmacológicamente inactivas, pueden provocar efectos adversos importantes. La fisiología de niños y neonatos difiere considerablemente de la de los adultos y pueden no metabolizar o eliminar un determinado excipiente de la misma manera que un adulto (12-14).

En la tabla 4 se recogen los excipientes más relevantes por los efectos adversos que pueden producir en pediatría.

EXCIPIENTES	EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIONES
Alcohol bencílico, ácido benzoico y benzoatos (conservantes en inyectables y soluciones)	- Acidosis metabólica y depresión respiratoria y del sistema nervioso central	- Contraindicado en neonatos (metabolismo inmaduro) - Evitar en niños < 3 años
Aspartamo (edulcorante artificial)	- En pacientes con fenilcetonuria: daño cerebral	- Contraindicado en la fenilcetonuria
Etanol (solvente)	- Depresión respiratoria y del sistema nervioso central y toxicidad cardiovascular	- Se recomienda evitar en formulaciones pediátricas - Recomendación de la FDA para medicación OTC: ≤ 0,5% v/v en niños < 6 años; ≤ 5% v/v en niños 6-12 años; ≤ 10% v/v en niños > 12 años
Lactosa (diluyente)	- Síntomas de intolerancia a la lactosa: distensión y dolor abdominal, diarrea, deshidratación y acidosis metabólica - En pacientes con galactosemia: fallo hepático, cataratas y retraso mental	- Vigilar en pacientes con intolerancia a la lactosa* - Contraindicado en la galactosemia
Propilenglicol (solvente en preparados orales, tópicos e inyectables)	- Depresión del sistema nervioso central - Efecto laxante debido a la elevada osmolaridad tras la administración oral	- No recomendado en pacientes < 4 años (vía metabólica limitada)
Sorbitol (diluyente y edulcorante)	- Diarrea osmótica	- Contraindicado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (se metaboliza a fructosa)
Sulfitos (antioxidantes)	- Broncoespasmo	- Evitar en pacientes asmáticos
Tartrazina, quinoleína y xantina (colorantes)	- Reacciones de hipersensibilidad	- Se recomienda evitar en formulaciones pediátricas

* La cantidad de lactosa que puede desencadenar síntomas de intolerancia es muy variable; se han descrito casos en los que se ha producido al ingerir 3 g o menos de lactosa. Una cápsula del n.º 2 puede contener aproximadamente 300 mg de lactosa.

Tabla 4. *Excipientes relevantes en pediatría*

Aspectos prácticos para la validación farmacéutica de prescripciones médicas

La atención farmacéutica abarca no sólo la terapéutica farmacológica, sino también selección de presentaciones farmacéuticas adecuadas a los pacientes pediátricos, dosis, administración de medicamentos, seguimiento farmacológico y entrega de información relacionada con los medicamentos.


A continuación se exponen algunos de los factores que deben tenerse en cuenta a la hora de validar prescripciones médicas en pediatría. Evidentemente, dependen si la prescripción es manuscrita o si se dispone de un sistema informático con ayuda a la prescripción:

- Revisar la edad (en neonatos también la edad gestacional) y el peso, lo cual indica si el paciente está muy alejado o no de los parámetros poblacionales habituales.
- Revisar la historia médica del paciente para conocer los diagnósticos que pueden afectar a la selección o administración de medicamentos (síndrome de intestino corto o intolerancia a la lactosa).
- Comprobar que el fármaco prescrito está indicado y/o se prescribe según los protocolos del hospital.
- Verificar que las dosis por kilogramo de peso o por superficie corporal no superan las máximas por administración y por día para la indicación para la cual están prescritos. En los prematuros las dosis por kilogramo de peso son inferiores a las de los neonatos y los intervalos de dosificación resultan mayores. En los adolescentes hay que comprobar no superar la dosis máxima del adulto y verificar estas dosis y frecuencias en libros de referencia. Hay que valorar redondear la dosis prescrita, si es posible, para reducir errores de medicación. Si alguno de los fármacos necesita monitorización farmacocinética, se han de hacer el seguimiento y las recomendaciones cuando sea necesario.

- Comprobar las interacciones.
- Verificar las duplicidades terapéuticas.
- Adecuar el medicamento prescrito a la presentación farmacéutica más apropiada según la edad y las características del paciente: cuando la medicación oral no se ajuste a una presentación comercial hay que proponer una fórmula magistral o normalizada.
- Si se formula la medicación oral en cápsulas y el paciente es muy pequeño y no puede tragarlas, se recomendará abrir la cápsula, vaciar el polvo en una cucharilla o en una jeringa oral, disolverlo o suspenderlo en un líquido compatible y administrarlo: si el polvo es compatible con leche, se puede mezclar con una alícuota de leche y administrar antes de la toma para asegurar que la dosis administrada es completa.
- Si la medicación oral se da en forma líquida, comprobar que no es un volumen excesivamente grande para el paciente: se recomienda administrar un volumen ≤ 5 ml para niños menores de 5 años y ≤ 10 ml a partir de esta edad. No conviene dar grandes volúmenes de líquidos a los pacientes con restricción hídrica, como los cardiópatas, ni tampoco sobrecargar al paciente con los excipientes de las fórmulas magistrales.
- Reducir la osmolaridad elevada que las medicaciones líquidas orales tienen en muchas ocasiones: en los neonatos y lactantes conviene diluir con agua tanto como sea posible para acercarse a la osmolaridad fisiológica. Se recomienda no superar los 350-400 mOsm/kg de H₂O para neonatos.
- Para la medicación que se administre por vía parenteral, comprobar que el volumen de fluido total no supera un máximo: a modo de orientación se propone una velocidad de infusión de 125 ml/m²/hora.

Información al paciente pediátrico

Desde el servicio de farmacia se dispensa medicación tanto a pacientes que se van de alta hos-



Vall d'Hebron
Hospital
Servicio de Farmacia

COMPOSICIÓN

Consta de tres componentes: suspensión de nistatina, suspensión de sucralfato y solución de difenhidramina.

Prospecto para el paciente

PAUTA DE MUCOSITIS

FORMA FARMACÉUTICA: Suspensión bucal

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Uso bucofaríngeo. Este medicamento debe administrarse a modo de enjuague en la boca aunque si es necesario, se puede tragar.

Servicio de Farmacia.
Área Materno Infantil.
Unidad de Dispensación Ambulatoria.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, n.º: 1 19-129.
Tel.: 93.489.31.18 (9:00-15:00 h)

ADVERTENCIAS

Este medicamento contiene una sustancia susceptible de producir resultado positivo en un control de dopaje.

No deje los medicamentos al alcance de los niños.

POSOLOGIA

El médico adecuará la posología a las necesidades del paciente.

Para alteraciones de la boca: enjuagar la boca con la cantidad suficiente de las diferentes suspensiones.

Para alteraciones de la faringe y el esófago: enjuagar la boca con cantidad suficiente de las diferentes suspensiones y, a continuación, tragarla.

Volumen por toma:

- Sucralfato: 15 ml
- Nistatina: 6 ml
- Difenhidramina: 6 ml

Frecuencia de administración: Cuatro veces al día.

Duración del tratamiento: Es variable según la gravedad de la afección. Normalmente, 5 días en casos leves, 8 días en moderados y 15 días en casos graves.

NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

Debe agitar bien cada uno de los frascos antes de tomar el medicamento.

ACTIVIDAD-INDICACIONES

Se utiliza en enjuagues para el tratamiento de úlceras e inflamaciones de la boca; tragado sirve para tratar las mismas afecciones en la faringe y el esófago. El sucralfato se utiliza como protector, la difenhidramina para aliviar el dolor y la nistatina como antifúngico.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en caso de alergia a algún componente de la fórmula.

INTERACCIONES

Hasta la fecha no se han descrito interacciones que puedan resultar peligrosas.

La **nistatina** se aconseja administrar unos 15 minutos antes del sucralfato. Se deben hacer enjuagues de una duración de 3 minutos.

El **sucralfato** se aconseja tomarlo 1-2 horas antes o después de las comidas. Se deben hacer enjuagues de una duración de 3 minutos. Si tuviera vómitos dentro de 60 minutos posterior a su administración, la administración deberá repetirse.

La **difenhidramina** sólo se administrará si HAY DOLOR. Se deben hacer enjuagues de 3 minutos, justo antes de las comidas.

SOBREDOSIS

En caso de sobredosis o ingestión accidental, debe acudir inmediatamente a un centro médico o llamar al Servicio de Información Toxicológica, Tfno: 915620420.

REACCIONES ADVERSAS

En la zona de aplicación puede aparecer sensación de quemazón.

CONSERVACIÓN

Mantener los envases perfectamente cerrados y conservar en nevera (2-8°C).

Una vez abiertos los frascos conservar en nevera (2-8°C) durante 15 días.

CADUCIDAD

No utilizar después del plazo de validez o la fecha de caducidad indicada en el frasco.


Nistatina		4.175.000 U
Excipientes:	csp	125 ml
Carboximetilcelulosa		

Sucralfato		16.5 g
Excipientes:	csp	250 ml
Sorbitol 70%		
Agua destilada estéril		

Difenhidramina, clorhidrato		0,2085 g
Excipientes:	csp	125 ml
Carboximetilcelulosa		
Agua destilada estéril		

Farm_IME\DA\VBII\Informacpacient\DA\VBII-M-IP-006.doc
Revisión 01 Fecha: 25/10/2005

Figura 1. Prospecto para el paciente



RECOMENDACIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE ANAKINRA (KINERET®)

Nombre:

Servicio de Farmacia.
Área Maternoinfantil
Unidad de Dispensación Ambulatoria.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, nº119-129
Tel: 93.489.31.18 (9:00-15:00 h)

MATERIAL NECESARIO:


- Jeringa precargada de Kineret® 100 mg/0,67 mL
- Algodón y alcohol.
- Recipiente para tirar el material utilizado.
- Jeringa de 1 mL.
- Aguja.

ANTES DE PONERSE KINERET®:


- Sacar de la nevera la jeringa de Kineret® 30 minutos antes de la administración.
- Lavarse las manos.
- Buscar un lugar cómodo y bien iluminado donde pueda colocar todo el material.

PREPARACIÓN DE LA DOSIS NECESARIA:


1. Tirar del émbolo de la jeringa de 1 mL hasta llegar a mL (que corresponde al volumen de la dosis a administrar.)



2. Quitar el capuchón de la aguja de la jeringa de Kineret®.



2. Cargar mL de Kineret® dentro de la jeringa de 1 mL teniendo en cuenta que el cono de la jeringa quede también lleno de líquido.



3. Colocar la aguja. Quitar el aire y vigilar que la solución sea transparente y sin partículas.


LUGAR DE ADMINISTRACIÓN:

- Parte superior del muslo.
- Abdomen, excepto la zona muy cercana al ombligo.

Cambiar de lugar en cada administración.

ADMINISTRACIÓN:

1. Desinfectar la piel y pellizcar la piel entre el pulgar y el dedo índice pero sin apretar.
2. Insertar la aguja en un ángulo de unos 45 grados.



3. Insertar el líquido lenta y regularmente.
4. Retirar la aguja y saltar la piel.
5. Tirar el material utilizado.

NORMAS GENERALES:

- Busque un lugar cómodo y bien iluminado, preferentemente una superficie plana y limpia de trabajo.
- Sobre esta superficie coloque todo lo que precise para la preparación del fármaco.
- Lávese muy bien las manos con agua y jabón.
- Utilice material estéril y de un solo uso, es decir, para cada administración utilice una jeringa y aguja nuevas.
- No vuelva a tapar las agujas usadas, tírelas en el recipiente contenedor de agujas, nunca en el cubo de basura habitual.

Debe administrarse el medicamento como el médico le ha informado, si olvida alguna dosis consulte con su médico o farmacéutico. Nunca doble la dosis.

CONSERVACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS:

- Deben mantenerse fuera del alcance de los niños.
- Deben protegerse de la luz directa y del calor.
- Si no los necesita, devuélvalos al Servicio de Farmacia del Hospital.
- Cuando se ha manipulado el vial del medicamento debe utilizarse inmediatamente.
- No deben congelarse.
- Deben utilizarse antes de su fecha de caducidad.

Form: JMM12DAKIBU/Informaciónpacien12DAKIBU-MS-IP-005.doc
Revisión 01 Fecha: 05/05/2005

Figura 2. Recomendaciones para la administración

pitalaria como a los que acuden a consultas externas. Entre la medicación que se dispensa destacan los medicamentos de uso hospitalario, medicamentos para pacientes con fibrosis quística, medicación extranjera, fórmulas magistrales que no se pueden obtener en la oficina de farmacia y medicamentos de ensayo clínico.

Es importante facilitar información oral y escrita al cuidador y/o paciente sobre los medicamentos que tiene que tomar, sobre todo en el caso de fórmulas magistrales, medicamentos extranjeros y en todos los medicamentos donde la preparación y la administración puedan resultar complejas.

La información básica sobre el tratamiento debe incluir:

- Nombre del fármaco y presentación farmacéutica.
- Motivo de prescripción, acción esperada y objetivos del tratamiento.
- Cómo tomar la medicación: si la forma farmacéutica se tiene que manipular o se necesitan dispositivos especiales de administración (hay que revisar la habilidad del cuidador), vía de administración, dosis, frecuencia, esquema horario, restricciones alimentarias, etc.
- Reacciones adversas más importantes.
- Condiciones de conservación.
- Datos de contacto donde el paciente pueda dirigirse en caso de duda.

Además, los pacientes que al alta hospitalaria deben continuar tratamiento con una fórmula magistral que se puede elaborar en una oficina de farmacia han de recibir información escrita sobre la preparación de dicha fórmula.

Se muestran dos ejemplos de dípticos informativos sobre medicación al alta y sobre recomendaciones para la administración del Área Mater-

noinfantil del Servicio de Farmacia del Hospital Universitari Vall d'Hebron (figs. 1 y 2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Peiré García MA. *Importancia de la farmacología clínica en Pediatría. An Pediatr (Barc)*. 2010; 72: 99-102.
2. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. *Developmental pharmacology – drug disposition, action, and therapy in infants and children. N Engl J Med*. 2003; 349: 1157-67.
3. Saavedra I, Quiñones L, Saavedra M, Sasso J, León J, Roco A. *Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. Rev Chil Pediatr*. 2008; 79: 249-58.
4. Bartelink IH, Rademaker CMA, Schobben AFA, van der Anker JN. *Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and Pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet*. 2006; 45: 1077-97.
5. Mulla H. *Understanding developmental pharmacodynamics. Importance for drug development and clinical practice. Pediatr Drugs*. 2010; 12: 223-33.
6. Sumpter A, Anderson BJ. *Pediatric Pharmacology in the first year of life. Curr Opin Anaesthesiol*. 2009; 22: 469-75.
7. Nahata MC. *Lack of pediatric drug formulations. Pediatrics*. 1999; 104: 607-9.
8. Nunn AJ. *Making medicines that children can take. Arch Dis Child*. 2003; 88: 369-71.
9. Schirm E, Tobi H, De Vries TW, Choonara I, De Jong-Van den Berg LTW. *Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community. Acta Paediatr*. 2003; 92: 1486-9.
10. Brion F, Nunn AJ, Rieutord A. *Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals. Acta Paediatr*. 2003; 92: 486-90.
11. **European Medicines Agency**. *EMA 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. Acceso el 29 de marzo de 2011.*
12. **American Academy of Pediatrics, Committee on drugs**. *"Inactive" ingredients in pharmaceutical products: update (subject review). Pediatrics*. 1997; 99: 268-78.
13. Nahata MC. *Safety of "inert" additives or excipients in paediatric medicines. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009; 94: F392-3.
14. Pawar S, Kumar A. *Issues in the formulation of drugs for oral use in children. Pediatr Drugs*. 2002; 4: 371-9.