



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
FORMULACIONES PEDIÁTRICAS**

Autor: Ángel López García

Tutora: Dra. Susana Torrado Durán

Convocatoria: Junio 2018

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	Página 2
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	Página 3
3. OBJETIVOS.....	Página 5
4. METODOLOGÍA. ....	Página 5
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	Página 6
6. CONCLUSIONES.....	Página 18
7. BIBLIOGRAFÍA.....	Página 19

### **1. RESUMEN**

Los medicamentos están diseñados en su mayor parte para su uso en personas adultas, implicando que no sean adecuados para poblaciones con diferentes características como la población pediátrica. Por ello, las formulaciones pediátricas han de tener consideraciones especiales, siempre teniendo en cuenta que no podemos entender a un niño como un adulto pequeño, y que no todos los pacientes pediátricos son iguales, ya que se encuentran en evolución continua.

Las formas farmacéuticas más comunes en la población general son las formas sólidas orales, pero en muchas ocasiones no son apropiadas para pacientes pediátricos. La formulación pediátrica ha de tener en cuenta, entre otros factores, las capacidades del paciente pediátrico en función de su edad, su habilidad y la patología en cuestión, para dar con el tipo de forma farmacéutica más apropiada. Uno de los parámetros más críticos para las formulaciones pediátricas es la aceptabilidad, ya que si el paciente no toma el medicamento este no será eficaz; dentro de la aceptabilidad, en el caso de la administración vía oral, uno de los parámetros más relevantes es la palatabilidad. Para garantizar la seguridad de los medicamentos pediátricos es de relevante importancia el estudio de los excipientes incorporados, ya que la población pediátrica es más susceptible de sufrir efectos adversos, y de que estos sean de mayor gravedad.

La escasez de medicamentos pediátricos hace que se tenga que recurrir a la manipulación de los medicamentos destinados a la población adulta, implicando una potencial falta de eficacia y/o de seguridad. Para no tener que recurrir a esto, y poder garantizar de forma íntegra la eficacia y seguridad de los medicamentos, se están comenzando a crear ciertas iniciativas que potencien la mejora de los medicamentos pediátricos y una mayor oferta comercial de los mismos.

## 2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La mayoría de los medicamentos son formulados pensando en la población mayoritaria, la población adulta estándar. Ante estos patrones escapan otros sectores como el pediátrico y el geriátrico, que se caracterizan por tener una farmacocinética, una farmacodinámica y una aceptabilidad del medicamento diferentes, ocasionando que la utilización de gran parte de estos medicamentos no sea óptima en estos casos.

Centrándonos en la población pediátrica, tan solo un 33% de los medicamentos aprobados entre los años 1995 y 2005 por la EMA (Agencia Europea del Medicamento) fueron autorizados para su uso en niños. Estados Unidos ofreció un 54% en el mismo periodo, una cifra algo más alta, aunque no suficiente. En consecuencia, entre el 45% y el 60% de los medicamentos utilizados en pacientes pediátricos en la Unión Europea, un 66% en Estados Unidos y hasta un 75% a nivel mundial, se emplean fuera de indicación (Ivanovska *et al.*, 2014). Para intentar adecuar estas formulaciones a la población pediátrica se realizan manipulaciones (apertura de cápsulas, partición de comprimidos, mezcla con alimentos, etc.) que conllevan una falta potencial de seguridad y/o eficacia.

Para lograr la adecuación de los medicamentos a la población pediátrica se debe tener en cuenta que “los niños no son personas adultas de menor tamaño” (EMA, 2013). Por ello, sus tratamientos farmacológicos no deben ser extrapolación de los utilizados en la población adulta, si no que se deben amoldar a las características propias de esta población. La farmacocinética de los niños se ve condicionada por:

➤ Un patrón de absorción diferente, debido a: I) en la vía oral: un mayor pH gástrico, un mayor vaciamiento gástrico y una movilidad intestinal inmadura, que conllevan a una menor absorción; II) en la vía intramuscular: un flujo sanguíneo reducido por baja actividad muscular, pero con gran cantidad de capilares sanguíneos, que conlleva a una absorción errática; III) en la vía tópica: una mayor relación de superficie corporal frente al peso corporal, que puede llevar a una mayor absorción, e incluso a toxicidad; IV) en la vía rectal: depende de la biodisponibilidad de las sustancias, en general se considera errática; V) en la vía pulmonar: los fármacos destinados a efectos locales pueden ser absorbidos y producir efectos tóxicos a nivel sistémico; y VI) en la vía nasal: la absorción en exceso puede llevar a efectos tóxicos a nivel sistémico.

- En cuanto a la distribución: I) una diferente relación agua/grasa corporal, con mayor composición acuosa que en la etapa adulta, hasta que la proporción grasa se hace máxima en torno al año, ocasionando que las sustancias hidrosolubles tengan un mayor volumen de distribución en recién nacidos, mientras que las liposolubles alcanzarán un mayor volumen de distribución en lactantes; y II) una menor producción de proteínas plasmáticas en recién nacidos y en los lactantes de menor edad, por lo que los fármacos con alta tasa de unión a estas proteínas podrían tener mayores efectos.
- La inmadurez del desarrollo enzimático implicado en el metabolismo hepático (que alcanza máximos valores a los 2 años aproximadamente, dependiendo de la familia del citocromo en cuestión y de las variantes inter-individuales), aunque la eliminación de sustancias metabolizadas en el hígado es mayor en niños que en adultos.
- En la eliminación renal, inmadurez tanto del proceso de filtración como el de secreción en el momento del nacimiento, alcanzando la madurez entre los 6 y los 12 meses de edad (EMA, 2006; Rioux y Waters, 2016).

Por otra parte, la población pediátrica también está condicionada por aspectos fisiológicos inmaduros, entre los que destaca, por la extensa utilización de sólidos por vía oral, la dificultad para tragar. El reflejo de extrusión, presente en lactantes antes de los 4 o 5 meses de edad, les impide tragar cualquier cosa que no sea líquida; además es posible que quede como residuo un reflejo nauseoso, de intensidad variable, hasta los 7 o 9 meses; hasta entonces esta población está capacitada al menos para tomar alimentos y formulaciones semisólidas, y será a partir de este periodo cuando comiencen a coordinar la respiración, la succión y la deglución, pudiendo entonces ir aprendiendo a tragar productos sólidos (Tuleu y Wright, 2013). La falta de coordinación también puede afectar a la utilización de otras formas farmacéuticas como los inhaladores (EMA, 2006). Otros condicionantes en la correcta administración de medicamentos son la duración de la enfermedad, las preferencias del paciente, la facilidad de administración por parte de la persona cuidadora, o la necesidad de fórmulas farmacéuticas de liberación sostenida para evitar incompatibilidades horarias como podría ocurrir en caso de asistencia a guarderías o colegios. En la adolescencia además se suma el condicionante de que estos pacientes comienzan a ser responsables de su propia medicación, por lo que la aceptabilidad juega aquí un papel muy importante, siendo esencial que los medicamentos sean discretos y fácilmente transportables (EMA, 2006). Por último, podemos citar que la cultura también influye en la aceptabilidad de las diferentes formas farmacéuticas.

Por lo anterior, vemos como la población pediátrica no es un grupo homogéneo, sino que está en continua y rápida evolución, haciéndose necesario establecer una clasificación en función de la edad (EMA, 2013; EMA, 2006; Ivanovska *et al.*, 2014), para poder aproximarnos a la formulación más adecuada para cada paciente:

- Neonatos prematuros (nacidos con menos de 37 semanas de gestación)
- Neonatos nacidos a término (0 días - 1 mes)
- Lactantes y bebés (1 mes - 2 años)
- Niños (2-11 años): preescolares (2-5 años) y escolares (6-11 años)
- Adolescentes (12-16 años en Estados Unidos/ 12-18 años en la Unión Europea)

La falta de medicamentos apropiados para la población pediátrica ha hecho que se tenga que recurrir a la regulación legal (Reglamento (CE) No 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, por el que se modifican el Reglamento (CEE) No 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) No 726/2004) para incentivar la investigación de calidad, facilitar el desarrollo de formulaciones pediátricas y aumentar la información disponible sobre el uso de medicamentos en los diferentes grupos pediátricos.

### **3. OBJETIVOS**

Con este trabajo se pretende: I) examinar las distintas formas farmacéuticas, estableciendo cuáles se adecúan más a las diferentes etapas de la pediatría; II) evaluar la adecuación en cuanto a parámetros de seguridad, eficacia, calidad y aceptabilidad, de las formulaciones pediátricas y de los recursos utilizados para la adaptación de otros medicamentos, para lo cual el trabajo se centrará principalmente en la situación en España; y III) valorar la posibilidad de mejora e innovación de dichas formulaciones para garantizar la mayor adecuación posible al paciente pediátrico.

### **4. METODOLOGÍA**

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de los documentos redactados por la EMA, artículos científicos y el libro *Aulton's Pharmaceutics* recomendado por la tutora de este trabajo. En cuanto a los artículos científicos, se ha realizado una búsqueda de las palabras “pediatric”, “paediatric”, “pediatric formulation” y “paediatric formulation” en fuentes de información como Pubmed y Scopus, seleccionándose textos completos de acceso libre, de interés, en inglés, desde el año 2006 hasta el 2018.

Posteriormente se elaboró la redacción del texto, en la cual se incluye además un árbol de decisión realizado a partir de la información bibliográfica. Por otro lado, se consultó la base de datos CIMA, el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) para el análisis de las fórmulas comercializadas explícitamente para población pediátrica en España, para lo cual se revisó la ficha técnica de los medicamentos que contuvieran en su nombre comercial alguna de las siguientes palabras: “pediátrico”, “niños”, “infantil”, “adolescentes”, “junior” o “lactantes”.

Por último, se realizó una búsqueda a través del *buscador para profesionales sanitarios* del CIMA, en el apartado *buscador en ficha técnica*, subapartado de *indicación terapéutica*, de las palabras “niños”, “lactantes”, “neonatos” y “adolescentes” para realizar un conteo de los medicamentos comercializados en España que esclarecen su indicación o contraindicación en las diferentes etapas de la pediatría.

## **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **5.1. Formas farmacéuticas adecuadas para la población pediátrica**

Las formas farmacéuticas más empleadas a nivel general son las formas orales sólidas, entre las cuales destacan los comprimidos. Esto se debe a la facilidad de administración al tratarse la vía oral de una vía fisiológica, indolora y sencilla, sumado a que, en general, las formas sólidas son estables y económicamente más asequibles. Sin embargo, estas no siempre son las más adecuadas para la población pediátrica por sus condiciones fisiológicas y otros factores.

#### **5.1.1. Formas farmacéuticas para administración por vía oral**

Las formas orales líquidas son una buena alternativa para aquellos pacientes de temprana edad que aún no son capaces de tragar formas sólidas, puesto que preservan la comodidad y facilidad de la vía oral esquivando los reflejos fisiológicos que presentan los pacientes más pequeños ante la ingesta de productos sólidos. Las fórmulas líquidas cuentan con la ventaja de que, al dosificar volumétricamente, existe un mejor ajuste posológico; pero de esto se deriva la desventaja de que es necesario un instrumento dosificador adecuado, que será crítico (sobre todo en líquidos de alta viscosidad). Por otra parte, contamos con la limitación de que el volumen óptimo de dosificación es de menos de 5 mL en pacientes menores de 4 o 5 años, y menos de 10 mL en pacientes

mayores (o 20 mL y 50 mL respectivamente, en caso de sólidos orales para reconstitución como los comprimidos efervescentes) (Batchelor y Marriot, 2013).

El aspecto más desfavorable de las formas orales líquidas es la palatabilidad, puesto que las sustancias van a presentar mayor sabor que en formas sólidas, siendo aún más acusado en las soluciones que en las suspensiones; a esto además se le suma que la población pediátrica es más sensible a los sabores amargos (Bar-Shalom, 2014), lo que puede llevar a falta de aceptabilidad del medicamento por parte del paciente. Otras desventajas pueden ser la necesidad de agitar las suspensiones antes de administrar, o la falta de estabilidad, ya que el medio acuoso es más susceptible de contaminación, por lo que puede que sea necesario el empleo de conservantes, que podrían a su vez tener ciertos efectos adversos, más aún cuando hablamos de población pediátrica. Por esto, las fórmulas farmacéuticas líquidas de administración por vía oral son de primera elección desde el nacimiento y se consideran aptas para cualquier edad, aunque para pacientes que ya son capaces de tragar sólidos, estos serán preferidos por su mejor palatabilidad, y comodidad de almacenaje y transporte.

La habilidad para tragar productos sólidos se desarrolla sobre los 6 años, aunque algunas fuentes anotan que formas sólidas de menos de 3 mm de diámetro, conocidas como *mini-comprimidos* podrían utilizarse a partir de los 2 años, a pesar de que se deberían tomar varias unidades para obtener la dosis requerida, lo cual no hace a esta forma farmacéutica la más adecuada (Batchelor y Marriot, 2013). Sin embargo, son muchas las fuentes que afirman que esta habilidad puede entrenarse, viéndose que, en pacientes con patologías crónicas en la que el uso de formas farmacéuticas sólidas se hace casi inevitable (o al menos facilita la labor al cuidador), la edad en la que el paciente es capaz de tragar formas sólidas puede ser antes de los 6 años (Schlatter *et al.*, 2016).

Las formas sólidas orales son más estables que las líquidas, y se almacenan y transportan mejor; pero la dosis es más difícilmente ajustable ya que sólo se podrán administrar múltiplos de las presentaciones disponibles. Aquí el sabor no será el factor más limitante, sino que lo serán en mayor medida la textura y el tamaño. Por otro lado, existen formas sólidas orales que no se verán limitadas por la deglución, conocidas como ODTs (Orally Dispersible Tablets), entre las que se incluyen los comprimidos, granulados y películas orales orodispersables y los comprimidos masticables. Estas formulaciones permiten su uso antes de los 6 años (Hanning *et al.*, 2016; Lopez *et al.*,

2015; Zajicek *et al.*, 2013), dando alternativas tempranas a las formas líquidas orales, siendo además muy apropiadas en adolescentes ya que, al no necesitar agua para su administración, resultan muy cómodos, discretos y transportables. En estas formulaciones los caracteres organolépticos son críticos para su aceptabilidad.

#### 5.1.2. Formas farmacéuticas para administración por vía rectal

La vía rectal es empleada en pediatría para pacientes incapaces aún de tragar o en pacientes en los que la vía oral está contraindicada, por ejemplo, en caso de náuseas, vómitos u obstrucciones. Esta vía no es de primera opción por la baja biodisponibilidad que ofrece (aunque la infancia es la etapa más favorable): es una vía de absorción errática por falta de transportadores y escasez de superficie de absorción. Además, suele ser una vía de administración poco aceptada por pacientes de mayor edad. Esta vía de administración es útil para alcanzar efectos a nivel local o a nivel sistémico. Las soluciones rectales son frecuentemente empleadas para alcanzar niveles de fármaco en sangre de forma rápida (Batchelor y Marriot, 2013). Los supositorios son la forma de administración rectal más conocida y empleada, pero presenta dificultad de ajuste de dosis ya que no se garantiza la homogeneidad a lo largo de todo el supositorio no siendo segura la partición, por lo que suele ser más empleada con fines locales, o fines sistémicos menores, como por ejemplo los supositorios antiinflamatorios y antipiréticos.

#### 5.1.3. Formas farmacéuticas para administración por vías parenterales

Las vías parenterales son dolorosas y pueden dar lugar a efectos adversos locales; todo esto supone una gran aversión por parte de los pacientes pediátricos, pero resultan de gran utilidad en ciertos casos como en la administración de la gran mayoría de las vacunas infantiles. Diferenciamos aquí varias vías: I) la vía intravenosa: es la vía de administración de elección para pacientes con enfermedades graves. Este tipo de formulaciones permite establecer diferentes dosis, identificadas por ejemplo por distintos colores de presentación de las jeringas, de tal forma que el ajuste de dosis en función de la edad y el peso sea lo más adecuada posible. Esta vía de administración es de elección en pacientes recién nacidos pretérmino, siendo también muy utilizada en neonatos nacidos a término (EMA, 2006); II) la vía intramuscular: no es la más adecuada en población pediátrica debido a la baja actividad muscular, al menos hasta la etapa preescolar. Sin embargo, la mayor densidad capilar del músculo esquelético justifica la gran biodisponibilidad de algunos fármacos como la cefalotina y la

amikacina (Batchelor y Marriot, 2013); III) la vía subcutánea: es una vía habitualmente utilizada en niños para la administración de anticoagulantes, analgésicos, insulinas, hormonas de crecimiento y antitumorales (Batchelor y Marriot, 2013).

#### 5.1.4. Formas farmacéuticas para administración por vía dérmica o transdérmica

En estas vías se debe tener en cuenta que la proporción de superficie corporal con respecto al peso es mucho mayor en los pacientes pediátricos, siendo más del doble en un recién nacido que en un adulto. En neonatos, además, el grosor de la piel es tan solo un 60% de lo que llegará a ser en su etapa adulta, siendo aún menor en neonatos pretérmino (EMA, 2006). Estos dos factores implican una posible mayor absorción del fármaco hacia circulación sistémica que podría desencadenar efectos adversos.

La utilización de excipientes oclusivos o un estado febril pueden aumentar la absorción del fármaco, resultando potencialmente peligroso. También cabe destacar que en el ajuste de dosis, a través del control del tamaño de la superficie de contacto de parches transdérmicos, se debe tener en cuenta que existen parches preparados para ser cortados (tipo matriz monolítica), y otros que al cortarlos dan lugar a una liberación descontrolada (tipo membrana transdérmica) que podría resultar perjudicial.

Por tanto, las formas semisólidas (cremas, pomadas, geles, etc.) y líquidas (linimentos, etc.) son aptas para pacientes pediátricos de cualquier edad, siempre teniendo en cuenta la superficie corporal en la que se extiende el medicamento, mientras que se reservarán los parches transdérmicos para pacientes mayores de 2 años evitando posibles complicaciones del ajuste de tamaño del parche (EMA, 2006).

#### 5.1.5. Formas farmacéuticas para administración por vía pulmonar

La vía pulmonar se utiliza principalmente para tratar patologías del sistema respiratorio, como el asma o la fibrosis quística. En esta vía es crítico el sistema de dosificación empleado; en la población pediátrica la capacidad de inhalación es limitada hasta la etapa escolar, por lo que en pacientes de corta edad los sistemas de elección serán los nebulizadores y los inhaladores dosificadores presurizados (pMDI), con un espaciador acoplado que mantenga en su interior la nebulización obtenida para que el paciente pueda inhalar la dosis en varias respiraciones. Para los pacientes de menor edad, desde el nacimiento hasta los 4 años, además se podría incorporar una mascarilla para facilitar la administración (EMA, 2013; Tuleu y Wright, 2013). Una vez alcanzada

la capacidad inhalatoria suficiente (a partir de los 5 o 6 años), siempre que la gravedad de la enfermedad respiratoria no lo impida, se comienzan a usar los sistemas inhaladores de polvo seco (DPI), fácilmente transportables y manejables (Tuleu y Wright, 2013).

### 5.1.6. Formas farmacéuticas para otras vías de administración

La vía nasal y la sublingual son útiles para la administración de fármacos con alta tasa de inactivación en el hígado, debido a que estas vías evitan el metabolismo de primer paso hepático. No obstante, la inexistencia de fórmulas farmacéuticas pensadas para la población pediátrica conlleva a la utilización de medicamentos que podrían resultar inseguros. La vía nasal, junto con la vía ótica y la ocular son empleadas para fines locales específicos cuando no quedan alternativas, puesto que son vías poco aceptadas en la población pediátrica por su incomodidad y dificultad de administración.

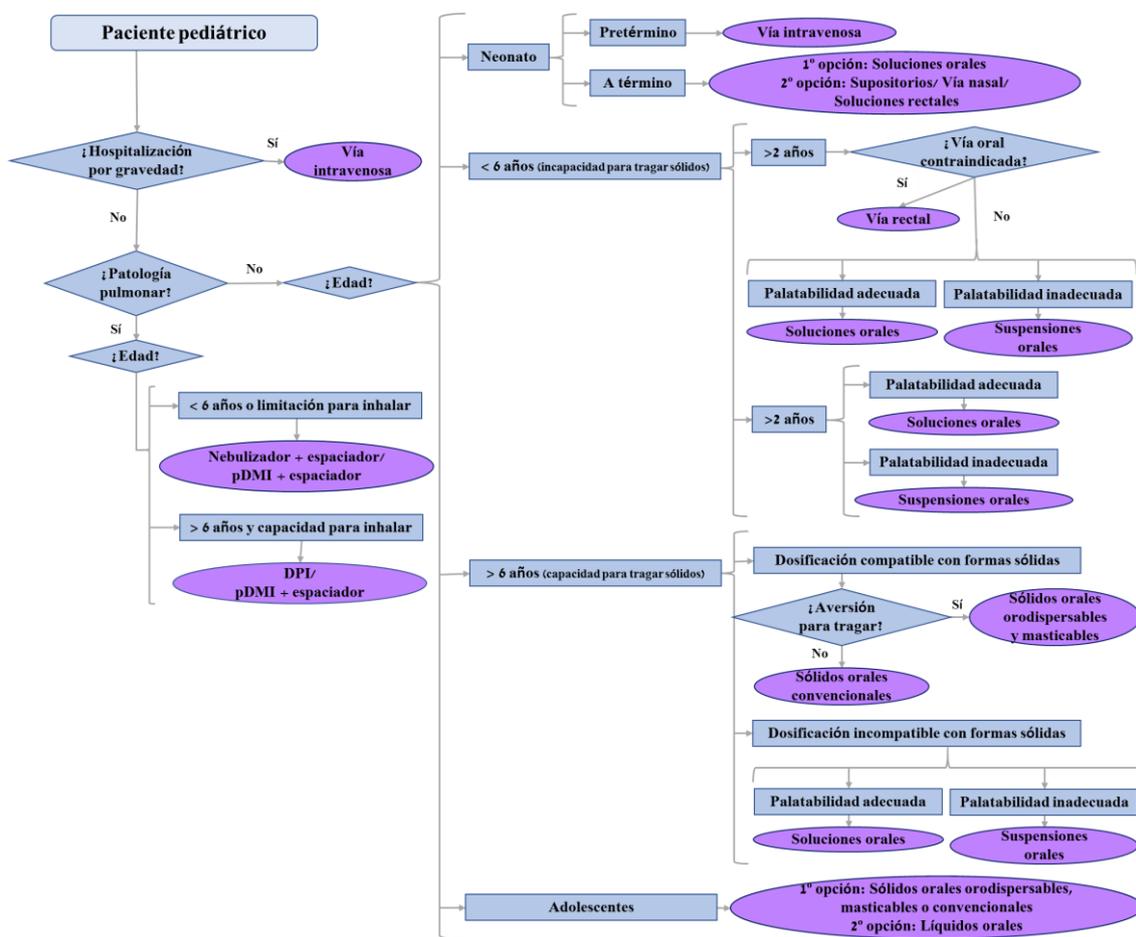


Fig.1. Árbol de decisión para la elección de la forma farmacéutica más adecuada para un paciente pediátrico en función de su edad, sus condiciones fisiológicas, las características de la patología y las características del medicamento.

En la siguiente tabla (Tabla 1.) se destaca la escasez de medicamentos pediátricos comercializados en España, estableciendo una relación proporcional según la vía de administración, observándose la correspondencia a la mayor utilidad de cada uno de los tipos de formas farmacéuticas para su uso en población pediátrica, siendo los líquidos orales los predominantes, seguidos de las formas farmacéuticas para administración por vía rectal.

Vía de administración	Número de medicamentos comercializados (Porcentaje con respecto al total)
Vía oral	40 (57,14 %)
Líquidos orales (incluidos comprimidos, granulados y polvos para dispersión)	32 (45,71 %)
Sólidos orales	8 (11,43%)
Vía rectal	19 (27,14%)
Soluciones rectales	5 (7,14%)
Supositorios	14 (20,00%)
Vía parenteral	6 (8,57%)
Vía nasal	3 (4,29%)
Vía pulmonar	2 ( 2,86%)
<b>TOTAL</b>	<b>70 (100%)</b>

Tabla 1. Relación de medicamentos comercializados explícitamente para la población pediátrica en España (Contienen alguna de estas palabras en su denominación comercial: *pediátrico, niños, infantil, junior, lactantes o adolescentes*). Fuente: Centro de Información de Medicamentos (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) a 22 de marzo de 2018.

Además, debe destacarse la escasez de medicamentos comercializados en España que esclarecen su indicación o contraindicación de forma explícita en pacientes pediátricos (991 medicamentos), aún más cuando hablamos de lactantes (220 medicamentos), neonatos (125 medicamentos), o de recién nacidos pretérmino (0 medicamentos); asimismo, sólo 886 medicamentos establecen su indicación a partir de cierta edad. Sin embargo, en el caso de los adolescentes, la proximidad a la etapa adulta hace que los medicamentos que comentan explícitamente su indicación o contraindicación alcancen la cifra de 2050 (CIMA, 22 marzo 2018).

## **5.2. Consideraciones especiales para neonatos (a término y pretérmino)**

La población pediátrica está en potencial riesgo al afrontar un tratamiento farmacológico, ya que en gran parte de los casos se usan formulaciones elaboradas para la población adulta; los recién nacidos son los pacientes más alejados de las condiciones para las que están pensados estos medicamentos, por lo que son los más vulnerables.

Además, no es posible hablar de un paciente neonato en general, puesto que existe una gran variabilidad comenzando por el peso y siguiendo por el resto de

variables interindividuales: un recién nacido a término puede pesar en torno a los 3 kg, pero puede llegar a pesar incluso más de 5 kg, mientras que si hablamos de neonatos pretérmino podemos estar hablando de un peso en torno a 1,5 kg, pero que podría incluso estar por debajo de 0,5 kg; además pueden darse peculiaridades como diabetes mellitus de tipo I, fenilcetonuria o intolerancia a fructosa, que condicionarían el uso de determinados medicamentos con determinados excipientes, cuya toxicidad sería aún más crítica en estos pacientes más delicados (Allegaert, 2013). La falta de fórmulas adaptadas a esta etapa dificulta, por ejemplo, la adecuación de dosis de medicamentos formulados como soluciones parenterales, mediante la administración de un volumen pequeño o una dilución, pudiendo dar lugar a riesgos de eficacia y seguridad. Por ello se debe facilitar la divulgación de la información disponible sobre las formas farmacéuticas apropiadas para cada edad, y se debe fomentar la realización de estudios clínicos sobre la toxicidad de los excipientes en recién nacidos, con el objetivo de mejorar estos medicamentos.

### **5.3. Aceptabilidad y preferencias por parte del usuario**

La aceptabilidad del medicamento es crítica en estas etapas, ya que no se es capaz de razonar los beneficios de la medicación; el medicamento, por muy apto que sea farmacocinéticamente y farmacodinámicamente, si es rechazado o no se administra correctamente, no tendrá los efectos esperados (Tuleu y Breitkreutz, 2013). La aceptabilidad y preferencias por parte del paciente deben ser evaluadas incluso como parte de los ensayos clínicos (EMA, 2013). Asimismo, al cuidador le debe resultar fácil y cómodo en tanto a la administración, al almacenaje y al transporte del medicamento.

Uno de los parámetros más influyentes sobre la aceptabilidad será en primer lugar, la apariencia, seguida de la dificultad de manejo previo a la administración, junto con el dispositivo de administración elegido y la dosis requerida (considerando que, si el número de formas sólidas orales es elevado, o si el volumen de una forma líquida oral es muy amplio, el paciente puede rechazar tomar toda la medicación). Más tarde, al tiempo de la administración serán claves aspectos como el dolor de la administración en caso de administraciones parenterales, o la palatabilidad de una fórmula oral. Una de las formas farmacéuticas que sufre mayor rechazo es el supositorio, quizá debido a la incomodidad de su administración en una zona íntima, además de estar sujeta a tabúes y prejuicios que impiden que los pacientes, llegada una edad, puedan realizar la administración sin que atañe a sus hábitos cotidianos. Factores como la facilidad de

almacenaje, en la que estaría implicada la estabilidad y la facilidad de transporte pueden ser críticos para la aceptabilidad por parte del cuidador: para ilustrar esto podemos poner el ejemplo de las personas que tienen que recorrer grandes distancias para conseguir medicaciones tan importantes como los antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) de sus hijos, suponiendo varios frascos cuyo peso resultaría incomodo; además, estas formas líquidas pueden suponer un riesgo de estabilidad, más aún donde los sistemas frigoríficos no son asequibles, teniendo que volver a por más medicación cada poco tiempo; por esto son preferidas las formas sólidas a pesar de que la capacidad para tragar formas sólidas se desarrolle a partir de cierta edad, si bien en esta situación el aprendizaje se ve forzado pudiéndose desarrollar más tempranamente (Hanning *et al.*, 2016; Walsh *et al.*, 2018).

### 5.3.1 Palatabilidad

La palatabilidad es el conjunto de características organolépticas, incluyendo el olor, el sabor, el regusto y la textura; se trata de la sensación percibida en la boca. Es uno de los factores más relevantes a la hora de que un paciente acepte un medicamento administrado vía oral, siendo también relevante para la vía nasal, la sublingual y la pulmonar. En consecuencia, la palatabilidad ha de ser valorada, si aplica, para la determinación temprana de la aceptabilidad en el desarrollo de una fórmula farmacéutica. El sabor es uno de los mayores condicionantes dentro de la palatabilidad, sobre todo para la población pediátrica, cuya sensibilidad hacia sabores amargos o desconocidos es mayor que para la población general (Bar-Shalom, 2014). Las fórmulas farmacéuticas deben conseguir un sabor que sea aceptable por dicha población sin caer en el exceso, puesto que un sabor muy apetecible podría dar problemas de sobredosificación, ya que los pacientes de estas edades no son capaces de razonar la posible toxicidad de una sobreingesta. En el caso de los medicamentos empleados para el tratamiento de enfermedades crónicas, es mejor conseguir un sabor neutro, ya que un sabor fuerte puede cansar al paciente, resultando finalmente desagradable (EMA, 2013).

Para mejorar la palatabilidad de la fórmula se puede recurrir al aumento del tamaño de partícula del principio activo, a la formulación del mismo en forma de sal insoluble, al recubrimiento del medicamento, a la utilización de agentes complejantes, a la utilización de suspensiones en lugar de soluciones, o al empleo de excipientes como colorantes, saborizantes, aromas o edulcorantes (EMA, 2013). Respecto a los excipientes, debemos destacar que pueden conllevar cierta toxicidad, más acentuada en

pediatría como se verá en el siguiente apartado. También cabe recurrir a la mezcla de medicamentos con alimentos, pero esto supone una manipulación que no garantiza la eficacia ni la seguridad del tratamiento, por lo que será necesario un estudio previo.

#### **5.4. Seguridad de los excipientes**

A pesar de que los excipientes incorporados son siempre “Reconocidos Generalmente Como Seguros” (GRAS, por sus siglas en inglés), esta clasificación es obtenida mediante estudios en población adulta, por lo que no está garantizado que vayan a ser completamente seguros en población pediátrica, y menos aún en neonatos (Allegaert, 2013). Esto se debe a las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas ya que, para una misma ingesta proporcional, un paciente pediátrico sufrirá una exposición al fármaco diferente a la de un paciente adulto; además, cada paciente, en función de sus características y la etapa pediátrica en la que se encuentre, también recibirá una exposición distinta. Por ello, la EMA considera que «es un principio general que, en la evaluación de las formulaciones farmacéuticas, la presencia de cada excipiente debe justificarse tanto en términos cualitativos como cuantitativos».

La falta de evidencias sobre la toxicidad de los excipientes en pediatría supone que se tenga que recurrir a estudios no clínicos llevados a cabo sobre animales jóvenes, a pesar de que no puedan tomarse sus resultados como autónomos ni definitivos (Schmitt, 2015). La ausencia de una lista de referencia sobre excipientes seguros en pediatría supone que se deba tener especial consideración con excipientes que vayan a utilizarse por primera vez en formulaciones pediátricas, con excipientes que se vayan a emplear en concentraciones mayores a las habituales, y con excipientes que se vayan a emplear por vías de administración diferentes a las habituales (EMA, 2007). No obstante, sí que existe una relación de excipientes considerados altamente tóxicos para neonatos y lactantes de menos de 6 meses de edad, entre los que se incluyen el etanol, el alcohol bencílico, el propilenglicol y los polisorbatos 20 y 80. (Ivanovska *et al.*, 2014; Tuleu y Wright, 2013).

Por otra parte, la población pediátrica es más susceptible de desarrollar y sufrir alergias y otros procesos de hipersensibilidad, de tal manera que debe prestarse especial atención a la utilización de excipientes como los parabenos y los sulfitos, empleados como conservantes; o como los colorantes azoicos. En general, los colorantes son conocidos por su potencial alergénico; suelen ser utilizados para mejorar la

aceptabilidad y para mejorar la identificación del medicamento, y en la medida de lo posible deben ser sustituidos por otras estrategias como la utilización de formas o marcas identificables (EMA, 2013). Recientemente algunos estudios han vinculado el consumo de algunos colorantes alimenticios, empleados en ocasiones en fórmulas farmacéuticas pediátricas, con el desarrollo del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (McCann *et al.*, 2007). Los aromatizantes, incorporados para mejorar las características organolépticas, también presentan potencial alergénico, por lo que su perfil de seguridad debe ser evaluado (EMA, 2013). Con respecto a los pacientes pediátricos con algún tipo de desorden metabólico, también se tiene que tener especial cuidado con los excipientes incorporados en su medicación: los azúcares sencillos, utilizados como edulcorantes para adecuar la palatabilidad de muchas formulaciones, están contraindicados en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal, además de no estar aconsejados para ningún paciente por su potencial cariogénico; una alternativa son los polioles, cuya utilización deberá ser valorada en cada paciente por sus propiedades laxantes, no solo respecto a aspectos de seguridad, sino porque también podrían modificar la biodisponibilidad, y por tanto la eficacia, de los fármacos; por otro lado, algunos de estos polioles como el sorbitol, junto con azúcares como la sacarosa y la fructosa, están contraindicados en casos de intolerancia hereditaria a la fructosa; por último, es destacable la contraindicación de medicamentos que contengan lactosa o fenilalanina en pacientes intolerantes. Los materiales de recubrimiento de formas sólidas tampoco están exentos de reacciones adversas en la población pediátrica, y es que algunas cubiertas de ácido metacrílico y copolímero de etilacrilato han dado casos de colonopatía fibrosante (EMA, 2006). En la vía intravenosa se debe considerar que altos niveles de sales de sodio o potasio pueden repercutir como factor de riesgo en el desarrollo de hipertensión arterial en la edad adulta (Walsh *et al.*, 2018). Sobre los conservantes la información es demasiado limitada, pero suelen ser considerados como seguros en preparaciones multidosis, recomendándose otro tipo de formulaciones que no necesiten de estos excipientes en caso de duda (EMA, 2013).

Por todo lo visto hasta este momento, la EMA recomienda que, particularmente en el caso de medicamentos para uso pediátrico, se reduzca el número de excipientes utilizados y las concentraciones de los mismos al mínimo posible, o bien que se lleven a cabo reformulaciones para no tener que usar dichos excipientes (EMA, 2007). Con el objetivo de valorar la adecuación a las recomendaciones de la EMA de los

medicamentos utilizados vía oral, comercializados explícitamente para pediatría en España, se ha analizado la proporción de estos medicamentos que contienen alguno o varios excipientes de los anteriormente citados:

Proporción (Porcentaje) de fórmulas comercializadas explícitamente para pediatría que contienen los siguientes excipientes:						
Forma farmacéutica	Tóxicos para neonatos y < 6 meses	Colorantes (Total / Azoicos)	Aromatizantes y/o Saborizantes	Conservantes (Totales/ Parabenos y/o Sulfitos)	Edulcorantes (Azúcares/ Polioles/ Otros)	Gluten
Líquidos orales	$\frac{14}{32}$ (43,75%)	$\frac{15}{32}$ (45,88%) / $\frac{13}{32}$ (40,63%)	$\frac{28}{32}$ (87,50%)	$\frac{21}{32}$ (65,63%) / $\frac{1}{32}$ (3,13%)	$\frac{14}{32}$ (43,75%) / $\frac{13}{32}$ (40,63%) / $\frac{21}{32}$ (65,63%)	$\frac{1}{32}$ (3,13%)
Sólidos orales	$\frac{0}{8}$ (0,00%)	$\frac{3}{8}$ (37,50%) / $\frac{0}{8}$ (0,00%)	$\frac{2}{8}$ (25,00%)	$\frac{1}{8}$ (12,50%) / $\frac{1}{8}$ (12,50%)	$\frac{1}{8}$ (12,50%) / $\frac{3}{8}$ (37,50%) / $\frac{1}{8}$ (12,50%)	$\frac{0}{8}$ (0,00%)
Total orales	$\frac{14}{40}$ (35,00%)	$\frac{18}{40}$ (45,00%) / $\frac{13}{40}$ (32,50%)	$\frac{30}{40}$ (75,00%)	$\frac{22}{40}$ (55,00%) / $\frac{2}{40}$ (5,00%)	$\frac{15}{40}$ (37,50%) / $\frac{16}{40}$ (40,00%) / $\frac{22}{40}$ (55,00%)	$\frac{1}{40}$ (2,50%)

Tabla 2. Relación de medicamentos (vía oral) comercializados explícitamente para pediatría que contienen tóxicos para neonatos y lactantes menores de 6 meses, colorantes, aromatizantes, conservantes, edulcorantes y/o gluten. Fuente: Centro de Información de Medicamentos (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) a 22 de marzo de 2018.

Entre estos datos se puede observar la gran proporción de medicamentos pediátricos que contienen excipientes que pueden suponer algún problema relacionado con la medicación por falta de seguridad. Es destacable la gran proporción de medicamentos pediátricos con excipientes tóxicos para neonatos y lactantes menores de 6 meses, de colorantes (destacando entre ellos los colorantes azoicos), conservantes, y edulcorantes. Ante esta incongruencia entre las recomendaciones de la EMA y las posibilidades reales de medicación pediátrica en España cabe esperar que la puesta en marcha de iniciativas como la base de datos STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Pediatrics) y la iniciativa de investigación ESNEE (European Study of Neonatal Excipients Exposure), junto con la legislación que entró en vigor en el año 2006 (Reglamento (CE) No 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo), consigan en el futuro un mejor perfil de seguridad para los medicamentos pediátricos comercializados en España (Allegaert, 2013a; Allegaert, 2013b).

## 5.5. Recursos para la adecuación de medicamentos a la población pediátrica

### 5.5.1 Incorporación de dispositivos de administración

Los dispositivos de medida son críticos en la administración de formas líquidas orales. Estos deben ser incluidos en el medicamento a no ser que se demuestre que

puede ser medido correctamente con los dispositivos estándar disponibles en el mercado; de esta forma serán de especial consideración las formulaciones de alta viscosidad, cuya medida diferirá significativamente del resto de fórmulas líquidas. Los sistemas de medida incorporados en un medicamento deben estar marcados con el nombre comercial del mismo para evitar confusiones. Entre los dispositivos de administración de formas líquidas orales, las jeringas son las más adecuadas para los pacientes más jóvenes, y posteriormente, vasos y cucharas medidoras (EMA, 2013).

### 5.5.2 Formulaciones farmacéuticas de liberación modificada

Este tipo de formulaciones pueden fabricarse, por ejemplo, para su administración por vía transdérmica, parenteral u oral, siendo las formas sólidas orales las más frecuentes. En las formas sólidas orales se debe tener en cuenta el riesgo que supondría masticar el medicamento ya que podría darse una liberación descontrolada.

### 5.5.3 Manipulación de medicamentos

a) La manipulación de medicamentos destinados a población adulta para su utilización en pediatría sólo está autorizada en caso de prescripción facultativa, pero en la realidad se lleva a cabo sin autorización en muchas ocasiones. La partición de comprimidos se realiza para llevar a cabo ajustes de dosis, pudiendo esto conllevar a una dosis inadecuada; además se debe siempre comprobar que no tengan recubrimiento funcional; los comprimidos ranurados garantizan una adecuación de la dosis algo mejor. La pulverización de comprimidos y apertura de cápsulas se emplea para su dispersión (ver el apartado “b”), y también se debe comprobar que no exista una cubierta funcional. Además, cortar parches transdérmicos puede conllevar problemas de seguridad (EMA, 2006). La formulación magistral es una buena alternativa para evitar la manipulación de medicamentos.

b) La mezcla de medicamentos para administración por vía oral con alimentos se emplea para mejorar la palatabilidad, y en el caso de

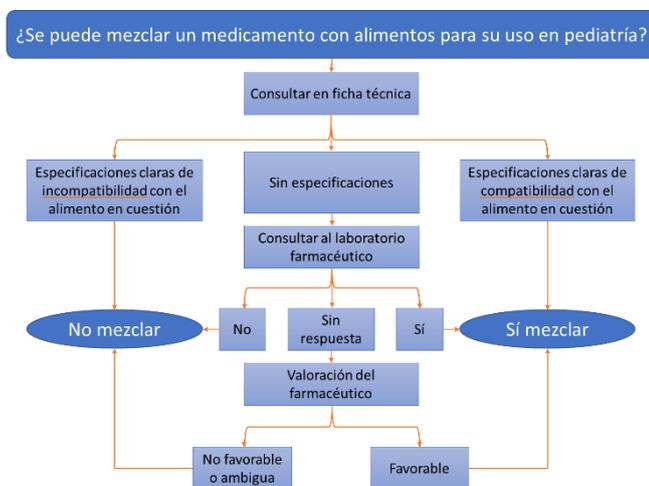


Fig.2. Árbol de decisión para la mezcla de medicamentos con alimentos para su uso en pediatría

formas sólidas para su dispersión en alimentos líquidos o semisólidos que permitan su ingestión por parte de los pacientes que no son capaces de tragar sólidos aún. Para realizar esta manipulación de forma segura se deben valorar posibles interacciones entre el medicamento y el alimento que podrían conllevar a cambios en la biodisponibilidad del fármaco (EMA, 2013). Un ejemplo muy estudiado es la mezcla de medicamentos con la leche humana habiéndose incluso desarrollado dispositivos que mezclan directamente la formulación con la leche a la salida del pezón (Lopez *et al.*, 2015).

## **5.6. Necesidad de innovación**

La gran variabilidad de la población pediátrica hace que no haya una única forma farmacéutica óptima para todos los pacientes. Las alternativas actuales no son suficientes para cubrir todas las necesidades de dicha población (Lopez *et al.*, 2015). Algunas formas farmacéuticas emergentes han ampliado estas opciones mientras se proponen algunas más, como las pastillas (similares a caramelos), las piruletas o los chicles, todas ellas formas farmacéuticas orales diseñadas para evitar las limitaciones del proceso de tragado y aumentar la aceptabilidad (Walsh *et al.*, 2018). Otras fuentes dirigen sus esperanzas hacia la terapia individualizada, comentando la posibilidad de desarrollar fórmulas magistrales semisólidas que contuvieran toda la medicación del paciente para un día completo (Bar-Shalom, 2014), o incluso el desarrollo de fórmulas a través de tecnología de impresión 3D (Hanning *et al.*, 2016; Lopez *et al.*, 2015).

La innovación sobre la tecnología farmacéutica pediátrica está delimitada por la escasez de datos (respecto a seguridad, eficacia y aceptabilidad) y por la dificultad de realizar ensayos clínicos debido a las consideraciones éticas que conllevan (Purohit, 2012). Para favorecer el manejo de la escasa información disponible, la coordinación entre paciente, cuidador y profesional sanitario por un lado, y entre los distintos profesionales por otro, debe ser lo más adecuada posible para lograr el mayor beneficio. Dentro de estos profesionales, los farmacéuticos son los únicos profesionales de la salud con conocimientos suficientes sobre tecnología farmacéutica para asesorar con conocimiento de causa sobre las opciones de formulación, y las posibles consecuencias de su manipulación cuando se habla de un paciente pediátrico (Tuleu y Wright, 2013).

## **6. CONCLUSIONES**

La situación actual de las formulaciones pediátricas, hablando en general pero resaltando la situación específica en España, no es lo suficientemente adecuada para

garantizar un tratamiento farmacológico seguro y eficaz; el número de formulaciones adecuadas para pacientes pediátricos es insuficiente, y las existentes son mejorables, sobre todo a nivel de seguridad de los excipientes que contienen. Esto obliga a realizar manipulaciones de medicamentos que no han sido desarrollados para este fin, suponiendo riesgos de ineficacia e inseguridad.

Cabe esperar que en el futuro cercano se autoricen nuevos medicamentos más apropiados para la población pediátrica. Un medicamento pediátrico ideal debería contar con una frecuencia de dosificación lo más distanciada posible, bajo impacto sobre el estilo de vida del paciente, excipientes adecuados y con toxicidad mínima, administración sencilla, facilidad de transporte y almacenamiento, adecuada palatabilidad y aceptabilidad por parte del paciente, alta estabilidad y bajo coste.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- I. Allegaert, K., 2013a. Neonates need tailored drug formulations. *World J. Clin. Pediatr.* 2 (1), 1-5.
- II. Allegaert, K., 2013b. Pediatric clinical pharmacology: an introduction to a series of educational papers. *Eur. J. Pediatr.* 172, 289-292.
- III. Bar-Shalom, D., 2014. Necessity of Rethinking Oral Pediatric Formulations. *Clin. Ther.* 36 (2), 180-183.
- IV. Batchelor, H.K., Marriott, J.F., 2013. Formulations for children: problems and solutions. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 79 (3), 405-418.
- V. Centro de Información sobre Medicamentos (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Consultado 22 Marzo 2018. <http://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>
- VI. European Medicines Agency (EMA), 2006. Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population. EMEA/CHMP/PEG/194810/2005
- VII. European Medicines Agency (EMA), 2007. CHMP Scientific Article 5(3) Opinion on the Potential Risks of Carcinogens, Mutagens and Substances Toxic to Reproduction when these Substances are Used as Excipients of Medicinal Products for Human Use. EMEA/CHMP/SWP/146166/2007
- VIII. European Medicines Agency (EMA), 2013. Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Medicines for Paediatric Use. EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev.2

- IX. Hanning, S.M., Lopez, F.L., Wong, I.C.K., Ernest, T.B., Tuleu, C., Gul, M.O., 2016. Patient centric formulations for paediatrics and geriatrics: Similarities and differences. *Int. J. Pharm.* 512, 355-359.
- X. Ivanovska, V., Rademaker, C.M.A., van Dijk, L., Mantel-Teeuwisse, A.K., 2014. Pediatric Drug Formulations: A Review of Challenges and Progress. *Pediatrics* 134 (2), 361-372.
- XI. Lopez, F.L., Ernest, T.B., Tuleu, C., Gul, M.O., 2015. Formulation approaches to pediatric oral drug delivery: benefits and limitations of current platforms. *Expert Opin. Drug Deliv.* 12 (11), 1727-1740.
- XII. McCann, D., Barrett, A., Cooper, A., Crumpler, D., Dalen, L., Grimshaw K., 2007. Food additives and hyperactive behavior in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet* 370, 1560–1567.
- XIII. Purohit, V.S., 2012. Biopharmaceutic Planning in Pediatric Drug Development. *AAPS J.* 14 (3), 519-522.
- XIV. Rioux, N., Waters, N.J., 2016. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Pediatric Oncology Drug Development. *Drug Metab. Dispos.* 44, 934-943.
- XV. Schlatter, A.F., Deathe, A.R., Vreeman, R.C., 2016. The Need for Pediatric Formulations to Treat Children with HIV. *AIDS Res. and Treat.* 2016, 1-8.
- XVI. Schmitt, G., 2015. Safety of Excipients in Pediatric Formulations— A Call for Toxicity Studies in Juvenile Animals? *Children* 2, 191-197.
- XVII. Tuleu, C., Breikreutz, J., 2013. Educational Paper: Formulation-related issues in pediatric clinical pharmacology. *Eur. J. Pediatr.* 172, 717-720.
- XVIII. Tuleu C., Wright, D., 2013. Design and administration of medicines for children and the elderly. En Aulton, M.E., Taylor, K.M.G. (Eds.) *Aulton's Pharmaceutics. The Design and Manufacture of Medicines* 4<sup>a</sup> ed, 751-765.
- XIX. Walsh, J., Ranmal, S.R., Ernest, T.B., Liu, F., 2018. Patient acceptability, safety and access: A balancing act for selecting age-appropriate oral dosage forms for paediatric and geriatric populations. *Int. J. Pharm.* 536, 547-562.
- XX. Zajicek, A., Fossler, M.J., Barrett, J.S., Worthington, J.H., Ternik, R., Charkoftaki, G., *et al.* 2013. A Report from the Pediatric Formulations Task Force: Perspectives on the State of Child-Friendly Oral Dosage Forms. *AAPS J.* 15 (4): 1072-1081.