

Prescripción de sólidos orales que requieren manipulación en pediatría

BOTERO AGUIRRE JP^{1,2}, DÍAZ GIRALDO J¹, ARNEO NARANJO LE, RODAS SOSA LM¹, ARCINIEGAS DELGADO AC¹, RESTREPO HAMID AM¹

1. Departamento de Servicios Farmacéuticos, Sección de Farmacia Clínica, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

2. Grupo de Investigación Clínica HPTU

Fecha de recepción: 14/03/2023 - Fecha de aceptación: 5/04/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000400008>

RESUMEN

Objetivo: Describir la frecuencia de prescripción de dosis de medicamentos en cantidades inferiores a la presentación comercial (fracciones) en unidades de atención de pacientes pediátricos.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo conducido en un hospital universitario con 547 camas, de las cuales 105 (19.19%) son pediátricas. Se incluyeron todas las prescripciones realizadas durante 2022 en servicios de hospitalización, cuidado crítico y urgencias, en menores de 18 años que corresponden a sólidos orales (tabletas, cápsulas y grageas). De cada prescripción se extrajo el nombre del medicamento y la posología (dosis, frecuencia, vía de administración y duración). Los medicamentos fueron agrupados por el segundo nivel (subgrupo terapéutico) de la Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC). Para cada prescripción se calculó si la dosis

prescrita corresponde a la forma farmacéutica completa y calculó el porcentaje de fracción prescrita (dosis prescrita/concentración de la forma farmacéutica x 100%).

Resultados: Durante 2022 se realizaron 105,257 prescripciones de 337 medicamentos en pacientes menores de 18 años, de las cuales 11,672 (11.10%) corresponden a la forma farmacéutica tableta, cápsula o gragea. Se prescribieron dosis fraccionadas de 201 (59.64%) medicamentos en 4005 oportunidades (34.31%). Los diuréticos son el subgrupo terapéutico más prescritos en fracciones (16.60%) y las fracciones más utilizadas son mitad (0.5) y un cuarto (0.25).

Conclusión: La prescripción de sólidos orales que requieren manipulación es común en la población pediátrica, principalmente para extraer la mitad o un cuarto de la dosis de los subgrupos terapéuticos diuréticos, antiepilépticos y antipsicóticos.

Palabras clave: **Pediatría, Prescripción de Medicamentos, Administración Oral.**

Prescription of oral solids requiring manipulation in pediatrics

SUMMARY:

Objective: To describe the frequency of drug prescription in quantities lower than the commercial presentation (fractions) in pediatric patient care units.

Methods: Retrospective observational study conducted in a university hospital with 547 beds, of which 105 (19.19%) are pediatric beds. All prescriptions made during 2022 in inpatient, critical care and emergency departments, in patients under 18 years old corresponding to oral solids (tablets, capsules and dragees), inde-

pendent of their form of release, were included. The name of the drug and the posology (dose, frequency, route of administration and duration) were extracted from each prescription. The drugs were grouped by the second level (therapeutic subgroup) of the Anatomical, Therapeutic and Chemical Classification (ATC). For each prescription, we calculated whether the prescribed dose corresponded to the complete dosage form and calculated the percentage of prescribed fraction (prescribed dose/drug form concentration x 100%).

Results: During 2022, 105,257 prescriptions were made in patients under 18 years of age, of which 11,672 (11.10%) corresponded to the pharmaceutical form tablet and capsule of 337 drugs. Fractionated doses of 201 (59.64%) medications were prescribed on 4005 occasions (34.31%). Diuretics are the most prescribed therapeutic subgroup in fractions (16.60%) and the most used fractions are half (0.5) and one quarter (0.25).

Conclusion: Prescription of oral solids requiring manipulation is common in the pediatric population, mainly to draw half or a quarter of the dose of the therapeutic subgroups diuretics, antiepileptics and antipsychotics.

Keywords: **Pediatrics, Drug Prescriptions, Oral Drug Administration.**

INTRODUCCIÓN

La administración de medicamentos por vía oral es la forma más frecuente de introducción de fármacos en el organismo debido a la facilidad de uso, adherencia, costo-efectividad y menor complejidad de formulación; se estima que las formulaciones orales representan el 90% de todas las formas farmacéuticas comercializadas para uso humano¹. Las formas más comunes de administración oral son líquidas y sólidas, siendo éstas últimas las preferidas en diversas poblaciones de pacientes².

La población pediátrica representa un desafío para la administración de sólidos orales. La variabilidad fisiológica, el crecimiento continuo, cambios relacionados con el desarrollo, la aceptabilidad de la forma farmacéutica y el sabor son factores a considerar en esta población³. Adicionalmente, la limitada disponibilidad de formas farmacéuticas apropiadas para la población pediátrica, como minitables o impresión 3D, implica que en la práctica clínica la manipulación sea frecuente, incluso en escenarios donde hay disponibilidad de preparados magistrales³⁻⁸. La manipulación de medicamentos incluye, entre otras cosas, partir, triturar o suspender comprimidos, y abrir cápsulas y suspender el contenido en líquidos³.

Las formas farmacéuticas sólidas más comunes son los comprimidos y las cápsulas. En el primer caso, la presencia de ranura implica que puede ser fraccionado en dosis más pequeñas⁹ y las cápsulas requieren la extracción de la dosis adecuada del medicamento (generalmente polvo, gránulos o líquido) para diluir en alimentos o bebidas antes de su administración⁸, sin embargo, se ha descrito alta variabilidad en términos de exactitud de la dosis y uniformidad de peso, independiente del método de manipulación utilizado¹⁰⁻¹². La manipulación tiene consecuencias potenciales en la farmacocinética, farmacodinamia y se ha descrito como un factor de riesgo de errores de medicación y eventos adversos¹³.

Tanto la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) han señalado en sus directrices que, en general, no se debe partir una tableta a menos que se indique específicamente en la información del producto; la farmacopea europea incluye un test de subdivisión de tabletas¹⁴ y la FDA dispone de una guía para el ranurado de tabletas¹⁵; sin embargo, el concepto de ranurado de tabletas no es bien comprendido aún y en el caso de Colombia, la agencia reguladora de medicamentos (INVIMA) no lo contempla.

A pesar de los avances en la dimensión teórica de esta práctica, la manipulación de sólidos orales sigue siendo una práctica común en muchos entornos de atención médica. En este artículo, describimos la frecuencia de prescripción de dosis de medicamentos en cantidades inferiores a la presentación comercial (fracciones) en unidades de atención de pacientes pediátricos que en la práctica asistencial se traduce en manipulación de las fracciones más utilizadas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño:

Estudio observacional retrospectivo conducido en el Hospital Pablo Tobón Uribe (Medellín, Colombia), hospital universitario con 547 camas, de las cuales 105 (19.19%) son de cuidado a pacientes menores de 18 años: 78 ca-

mas de hospitalización general, 14 camas de cuidado intensivo pediátrico, 9 camas son de neonatos (5 cuidado intensivo, 2 cuidado intermedio y 2 cuidado básico) y 4 camas de cuidado intermedio pediátrico.

Criterios de inclusión y exclusión:

Todas las prescripciones realizadas durante 2022 en pacientes menores de 18 años, en servicios de hospitalización, cuidado crítico y urgencias, que correspondan a sólidos orales (tabletas, cápsulas y grageas) fueron incluidas, independientes de su forma de liberación. De cada prescripción se extrajo el nombre del medicamento y la posología (dosis, frecuencia, vía de administración y duración).

En este estudio se define manipulación de medicamentos como las prescripciones que implican fraccionar, partir o abrir cápsulas para extraer un porcentaje de la dosis completa contenida en la forma farmacéutica y no se cuentan como manipulaciones los sólidos orales enteros para administración por sonda u otro medio.

Análisis de datos:

Los medicamentos fueron agrupados por el segundo nivel (subgrupo terapéutico) de la Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC). Para cada prescripción se identificó si la dosis prescrita correspondía a la forma farmacéutica completa y se calculó el porcentaje de manipulación (número de prescripciones cuya dosis no corresponde a la forma farmacéutica completa/total de prescripciones). Se calcularon frecuencias absolutas y relativas de subgrupo terapéutico y de cada medicamento, además, para las prescripciones que no corresponden a la forma farmacéutica entera, se calculó el porcentaje de fracción prescrita (dosis prescrita/concentración de la forma farmacéutica x 100%; por ejemplo: si una tableta es de 100 mg y se prescribió 50 mg, el porcentaje prescrito es 50%).

RESULTADOS

Durante 2022 se realizaron 105,257 prescripciones de 337 medicamentos en pacientes menores de 18 años, de las cuales 11,672 (11.10%) corresponden a la forma farmacéutica tableta, cápsula o gragea. Se prescribieron dosis fraccionadas de 201 (59.64%) medicamentos en 4005 oportunidades (34.31%), dentro de los cuales 24 fueron prescritos en su totalidad en fracciones y 50 medicamentos fueron prescritos más del 50% de las veces en fracciones. Los diuréticos son el subgrupo terapéutico más prescritos en fracciones (16.60%), seguidos de antiepilépticos (11.91%) y antipsicóticos (11.01%) (Tabla 1). De las 4005 prescripciones en fracción, 3772 (94.18%) corresponden a la forma farmacéutica tableta, 210 (5.24%) a cápsula y el 23 (0.58%) a gragea. El 80.42% de las prescripciones fraccionadas se realizó en fracciones dentro de un rango de 0.1 y 2.5 veces la presentación comercial (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Hasta donde conocemos, este es el primer estudio que evalúa la frecuencia de manipulación desde la prescripción médica de dosis inferiores a la contenida en la forma farmacéutica. Estudios que han utilizado otras metodologías han encontrado resultados similares; en un estudio que utilizó observación directa en las unidades

Tabla 1. Frecuencia de prescripción de medicamentos por subgrupo terapéutico.

Código ATC segundo nivel	Subgrupo terapéutico	n	%	Principio activo (n)
C03	Diuréticos	665	16.60	Hidroclorotiazida (301), Furosemida (197), Espironolactona (167)
N03	Antiepilépticos	477	11.91	Fenobarbital (246), Vigabatrina (80), Valproato de sodio (30), Clonazepam (27), Levetiracetam (25), Topiramato (17), Pregabalina (15), Lacosamida (12), Lamotrigina (10), Carbamazepina (6), Oxcarbazepina (5), Gabapentina (4)
N05	Antipsicóticos	441	11.01	Lorazepam (151), Clobazam (134), Quetiapina (70), Aripiprazol (28), Risperidona (21), Melatonina (16), Olanzapina (15), Hidroxicina (4), Amisulpirida (1), Sulpiride (1)
A04	Antieméticos	329	8.21	Ondansetron (329)
N02	Analgésicos	303	7.57	Acetaminofen (209), Ácido acetilsalicílico (51), Dipirone (29), Hidromorfona (8), Tramadol (6)
C02	Antihipertensivos	255	6.37	Clonidina (179), Minoxidil (46), Prazosina (26), Bosentan (4)
N07	Otros sistema nervioso central	239	5.97	Metadona (227), Piridostigmina (11), Flunarizina (1)
H02	Corticosteroides de uso sistémico	197	4.92	Prednisolona (176), Hidrocortisona (15), Fludrocortisona (5), Deflazacort (1)
A03	Medicamentos para trastornos gastrointestinales funcionales	142	3.55	Hioscina butilbromuro (61), Domperidona (60), Metoclopramida (17), Propinox (2), Alizapride (1), Trimeburina (1)
N06	Psicoanalépticos	113	2.82	Sertralina (63), Escitalopram (33), Trazodona (6), Metilfenidato (3), Mirtazapina (2), Amitriptilina (2), Imipramina (2), Atomoxetina (1), Fluvoxamina (1)
J01	Antibacterianos de uso sistémico	88	2.20	Ciprofloxacina (26), Amoxicilina/Clavulánico (15), Ampicilina/Sulbactam (11), Levofloxacina (10), Nitrofurantoina (7), Azitromicina (5), Cefalexina (4), Cefuroxima (3), Amoxicilina (2), Doxiciclina (2), Trimetoprim/Sulfametoxazol (2), Claritromicina (1)
C08	Bloqueadores de los canales de calcio	80	2.00	Amlodipino (79), Nifedipino (1)
J05	Antivirales de uso sistémico	74	1.85	Oseltamivir (65), Valganciclovir (4), Raltegravir (2), Abacavir/Lamivudina (1), Nevirapina (1), Valaciclovir (1)
C09	Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina	63	1.57	Enalapril (50), Losartan (7), Captopril (6)
S01	Oftalmológicos	61	1.52	Acetazolamida (61)
M01	Productos antiinflamatorios y antireumáticos	49	1.22	Ibuprofeno (46), Naproxeno (3)
A11	Vitaminas	44	1.10	Tiamina (18), Piridoxina (10), Vitamina A (9), Vitamina E (6), Vitamina C (1)
C07	Agentes beta bloqueadores	40	1.00	Propranolol (14), Carvedilol (15), Metoprolol tartrato (11)
R06	Antihistamínicos de uso sistémico	38	0.95	Difenhidramina (11), Fexofenadina (9), Dimenhidrinato (7), Cetirizina (4), Loratadina (4), Desloratadina (2), Clemastina (1)
A02	Medicamentos para trastornos relacionados con la acidez	34	0.85	Omeprazol (14), Carbonato de calcio (9), Sucralfato (7), Esomeprazol (4)
M03	Relajantes musculares	32	0.80	Baclofeno (22), Tizanidina (10)
M04	Preparaciones antigota	30	0.75	Alopurinol (28), Colchicina (2)
A07	Antidiarreicos, antiinflamatorios/antiinfecciosos intestinales	27	0.67	Loperamida (21), Rifaximina (4), Mesalazina (2)
A05	Terapia biliar y hepática	24	0.60	Ácido ursodesoxicólico (24)
A16	Otros productos del tracto alimentario y del metabolismo	20	0.50	L-Carnitina (20)
L04	Inmunosupresores	20	0.50	Azatioprina (11), Sirolimus (4), Tacrolimus (2), Ciclosporina (2), Micofenolato mofetilo (1)
P01	Antiprotazoarios	17	0.42	Cloroquina (5), Tinidazol (4), Metronidazol (3), Primaquina (2), Hidroxicloroquina (2), Nitazoxanida (1)
R03	Medicamentos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias	14	0.35	Montelukast (14)
H03	Hormonas de la tiroides	14	0.35	Levotiroxina (9), Metimazol (5)
B01	Antitrombóticos	9	0.22	Warfarina (9)
A12	Suplementos minerales	9	0.22	Óxido de magnesio (5), Carbonato de calcio/Vitamina D (3), Citrato de potasio (1)

Continuación Tabla 1. Frecuencia de prescripción de medicamentos por subgrupo terapéutico.

Código ATC segundo nivel	Subgrupo terapéutico	n	%	Principio activo (n)
B03	Antianémicos	8	0.20	Ácido fólico (8)
G04	Urológicos	8	0.20	Tolterodina (4), Sildenafil (3), Oxibutinina (1)
J02	Antimicóticos de uso sistémico	7	0.17	Voriconazol (4), Fluconazol (3)
G01	Agentes antiinfecciosos y anti-sépticos de uso ginecológico	6	0.15	Clindamicina (6)
L01	Agentes antineoplásicos	5	0.12	Hidroxiurea (5)
C01	Agentes cardiovasculares	5	0.12	Amiodarona (5)
J04	Antimicobacterianos	5	0.12	Isoniazida (4), Clofazimina (1)
A06	Laxantes	3	0.07	Bisacodilo (2), Prucaloprida (1)
V03	Otros productos terapéuticos	3	0.07	Sevelamer (3)
C10	Agentes para el tratamiento de las dislipidemias	2	0.05	Gemfibrozilo (1), Omega-3 (1)
N04	Antiparkinsonianos	2	0.05	Biperideno (2)
B02	Antihemorrágicos	1	0.02	Ácido tranexámico (1)
A10	Preparados hipolipemiantes	1	0.02	Metformina (1)
D01	Antifúngicos para uso dermatológico	1	0.02	Terbinafina (1)
Total		4005	100	

Tabla 2. Fracciones prescritas.

Fracción	n	%
0.5	1303	32.53%
0.25	474	11.84%
1.5	211	5.27%
0.2	187	4.67%
0.4	168	4.19%
0.3	125	3.12%
0.6	123	3.07%
0.1	111	2.77%
0.8	99	2.47%
0.125	92	2.30%
0.75	91	2.27%
0.375	72	1.80%
2.5	64	1.60%
0.15	61	1.52%
0.16	40	1.00%
Otras	784	19.58%
Total	4005	100

de atención a pacientes pediátricos³ se identificó que de 640 preparaciones de medicamentos observadas en 193 pacientes, 237 (37%) fueron manipuladas. Otro estudio que combinó encuesta a padres y cuidadores de pacientes ambulatorios y observación a enfermería en unidades de atención de pacientes pediátricos concluyó que la manipulación ambulatoria se realizó en 169 de 571 administraciones (30%) y en 42 de 115 observaciones directas (37%)¹⁶.

Las tabletas fueron la forma farmacéutica más prescrita para manipulación (94.18%). Este resultado es consistente a los reportados en otros estudios^{3,4,6}, donde las tabletas representan entre el 62 y 73% de las manipulaciones. La diferencia podría estar explicada debido a que en este estudio sólo se incluyeron prescripciones de sólidos orales en las cuales la dosis no corresponde a la forma farmacéutica completa, excluyendo casos donde la dosis corresponde a la forma farmacéutica completa pero debe ser manipulada por condiciones clínicas del paciente, como por ejemplo una sonda o dificultad para deglutir o enmascarar el sabor¹⁶.

Los diuréticos, antiepilépticos y antipsicóticos fueron los subgrupos terapéuticos más prescritos para manipulación. Los antiepilépticos han sido reportados también en otros estudios como un subgrupo frecuente en manipulación^{3,4,6,17}, debido a que es común que su uso en población pediátrica se haga por fuera de indicación (off-label) y a la necesidad de dosis pequeñas de titulación; los diuréticos en este estudio son los más frecuentes pero no son un grupo frecuente en los estudios previamente citados, esto podría ser explicado por diferencias en las poblaciones de

pacientes atendidas, por ejemplo en el estudio de Zahn³ fueron observadas 2 unidades de hospitalización general, una de especializada en enfermedades infecciosas y gastroenterológicas (23 camas) y la otra sala está especializada en neuropediatría y enfermedades metabólicas (23 camas).

La prescripción más frecuente que involucra manipulación se realiza para extraer la mitad de la dosis y agrupa las fracciones 0.5, 1.5 y 2.5 de la forma farmacéutica y en segundo lugar para extraer un cuarto (0.25) de la forma farmacéutica; este resultado es consistente con el reportado en un estudio que también combinó observación directa y cuestionario a personal de enfermería⁶. Un hallazgo llamativo consiste en evidenciar fracciones diferentes a 0.5 o 0.25, como por ejemplo 0.2, 0.3 o 0.4, que en la práctica son cantidades más difíciles de calcular y podrían implicar menor precisión en la dosis prescrita a los pacientes.

Este estudio se diseñó para determinar la frecuencia con la que se prescriben medicamentos que posteriormente deben ser manipulados antes de su administración e identificar prioridades para investigaciones futuras, por esta razón se escogieron las prescripciones en lugar de métodos como observación directa, además de que disponer de un tamaño muestral grande permite evidenciar de forma indirecta la frecuencia con la que el personal de enfermería se enfrenta a manipulación de sólidos orales en su ejercicio profesional.

CONCLUSIÓN

La prescripción de sólidos orales que requieren manipulación es común en la población pediátrica, principalmente para extraer la mitad o un cuarto de la dosis de los subgrupos terapéuticos diuréticos, antiepilépticos y antipsicóticos.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alqahtani MS, Kazi M, Alsenaidy MA, Ahmad MZ. Advances in Oral Drug Delivery. *Front Pharmacol*. 19 de febrero de 2021;12:618411.
2. Sastry, S.V.; Nyshadham, J.R.; Fix, J.A. Recent technological advances in oral drug delivery—A review. *Pharm. Sci. Technol. Today* 2000, 3, 138–145.
3. Zahn J, Hoerning A, Trollmann R, Rascher W, Neubert A. Manipulation of Medicinal Products for Oral Administration to Paediatric Patients at a German University Hospital: An Observational Study. *Pharmaceutics*. 23 de junio de 2020;12(6):583.
4. Bjerknes, K.; Bøyum, S.; Kristensen, S.; Brustugun, J.; Wang, S. Manipulating tablets and capsules given to hospitalised children in Norway is common practice. *Acta Paediatr*. 2017, 106, 503–508.
5. Nunn, A.; Richey, R.; Shah, U.; Barker, C.; Craig, J.; Peak, M.; Ford, J.; Turner, M. Estimating the requirement for manipulation of medicines to provide accurate doses for children. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2012, 20, 3–7.
6. Richey, R.H.; Shah, U.; Peak, M.; Craig, J.; Ford, J.L.; Barker, C.E.; Nunn, A.; Turner, M. Manipulation of drugs to achieve the required dose is intrinsic to paediatric practice but is not supported by guidelines or evidence. *BMC Pediatr*. 2013, 13, 81.
7. Cuzzolin, L.; Atzei, A.; Fanos, V. Off-Label and Unlicensed Prescribing for Newborns and Children in Different Settings: A Review of the Literature and a Consideration about Drug Safety. *Expert Opin. Drug Saf.* 2006, 5, 703–718.
8. Binson G, Sanchez C, Waton K, Chanat A, Di Maio M, Beuzit K, et al. Accuracy of Dose Administered to Children Using Off-Labelled or Unlicensed Oral Dosage Forms. *Pharmaceutics*. 2 de julio de 2021;13(7):1014.
9. Green G, Berg C, RIVM—Dirk M. Barends. Pharmacopeial Standards for the Subdivision Characteristics of Scored Tablets. 2009 [citado 28 de febrero de 2023]; Disponible en: <http://rgdoi.net/10.13140/2.1.4057.6807>
10. Brustugun, J.; Notaker, N.; Paetz, L.H.; Tho, I.; Bjerknes, K. Adjusting the dose in paediatric care by dispersing fragments of four different aspirin tablets. *Acta Paediatr*. 2020.
11. Brustugun, J.; Notaker, N.; Paetz, L.H.; Tho, I.; Bjerknes, K. Adjusting the dose in paediatric care: Dispersing four different aspirin tablets and taking a proportion. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2019, 10, 1136.
12. Rosenberg, J.M.; Nathan, J.P.; Plakogiannis, F. Weight Variability of Pharmacist-Dispensed Split Tablets. *J. Am. Pharm. Assoc.* 2002, 42, 200–205.
13. Bellis, J.R.; Kirkham, J.J.; Thiesen, S.; Conroy, E.J.; Bracken, L.E.; Mannix, H.L.; Bird, K.A.; Duncan, J.C.; Peak, M.; Turner, M.A.; et al. Adverse Drug Reactions and Off-Label and Unlicensed Medicines in Children: A Nested Case? Control Study of Inpatients in a Pediatric Hospital. *BMC Med*. 2013, 11, 238.
14. Council of Europe. *European Pharmacopoeia*. 6th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2007. Tablets; p. 748-750.
15. Guidance for Industry - Tablet Scoring: Nomenclature, labeling, and data for evaluation. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), U.S. Department of Health and Human Services (2013).
16. van der Vossen AC, Al-Hassany L, Buljac S, Brugma JD, Vulto AG, Hanff LM. Manipulation of oral medication for children by parents and nurses occurs frequently and is often not supported by instructions. *Acta Paediatr*. agosto de 2019;108(8):1475-81.
17. Kuchenbuch, M.; Chemaly, N.; Henniene, K.M.; Kaminska, A.; Chiron, C.; Nabbout, R. Off-label use and manipulations of antiepileptic drugs in children: Analysis of the outpatient prescriptions in a tertiary center. *Epilepsy Behav.* 2018, 82, 133–139.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.