



ARTÍCULO ESPECIAL

Recomendaciones para la elaboración y administración de fármacos antituberculosos en niños. Segunda fase del Proyecto Magistral de la Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred)



Roi Piñeiro Pérez^{a,b,c,*}, Begoña Santiago García^{a,b}, Belén Rodríguez Marrodán^d, Fernando Baquero-Artigao^{a,b}, Cecilia M. Fernández-Llamazares^{c,d}, María Goretti López-Ramos^d, Joan Vinent Genestar^d, David Gómez-Pastrana Durán^{a,e}, María José Mellado Peña^{a,b,c} y Grupo de Trabajo del Proyecto Magistral de pTBred[◇]

^a Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred)

^b Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)

^c Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría (CM-AEP)

^d Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

^e Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP)

Recibido el 25 de mayo de 2016; aceptado el 22 de junio de 2016

Disponible en Internet el 5 de agosto de 2016

PALABRAS CLAVE

Tuberculosis;
Niños;
Guía de práctica
clínica;
Fármacos
antituberculosos;
Formulación
magistral

Resumen La Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica ha evidenciado una falta de consenso nacional en la administración de antituberculosos en niños, propiciada por la escasez de presentaciones pediátricas específicas. Es prioritario homogeneizar el tratamiento de la tuberculosis en niños en nuestro país. Un grupo de expertos españoles en tuberculosis infantil y en el área de medicamentos pediátricos proponen una actuación conjunta, con la finalidad de mejorar esta situación en nuestro medio. Para ello se constituye un Grupo de Trabajo, liderado por pTBred, en el que participan otras 5 sociedades e instituciones científicas. Se proponen las siguientes fórmulas magistrales en forma de suspensión o solución oral para el tratamiento de la tuberculosis en niños: isoniacida 50 mg/ml, pirazinamida 100 mg/ml y etambutol 50 mg/ml. Se especifican materias primas, periodo de validez y condiciones de conservación y administración. Se establecen recomendaciones para el uso de fármacos combinados a dosis fijas. Si no se consigue la dosis apropiada mediante fármacos combinados a dosis fijas, y no se

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: roipineiro@telefonica.net (R. Piñeiro Pérez).

◇ Los miembros del Grupo de Trabajo del Proyecto Magistral de pTBred se presentan en Anexo 1.

dispone de fórmula magistral, se recomienda la administración mediante comprimidos triturados. El adecuado cumplimiento terapéutico y la administración de dosis óptimas de los fármacos antituberculosos constituyen pilares fundamentales en el control y erradicación de la enfermedad. La oportunidad de disponer de este documento multidisciplinar en España favorecerá el correcto tratamiento de la tuberculosis pediátrica, y será una guía útil para todos los pediatras y farmacéuticos que lo precisen.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Tuberculosis;
Children;
Clinical practice
guideline;
Antituberculosis
drugs;
Drug pharmaceutical
compounding

Recommendations for the preparation and administration of antituberculosis drugs in children. Second phase of the Magistral Project of the Spanish Network for the Study of Paediatric Tuberculosis (pTBred)

Abstract The Spanish Network for the Study of Paediatric Tuberculosis has shown a lack of national consensus on the treatment of tuberculosis in children, partly due to the unavailability of paediatric presentations of antituberculosis drugs. The harmonisation of tuberculosis treatment in children is a priority in Spain. A joint action is proposed by a group of Spanish experts in childhood tuberculosis and in the area of Paediatric Pharmacology. To this end, a pTBred-led workgroup of members from five scientific bodies has been created. Drug pharmaceutical compounding in oral suspensions or oral solutions are recommended as follows: isoniazid 50 mg/mL, pyrazinamide 100 mg/mL, and ethambutol 50 mg/mL. Raw materials, period of validity, and storage conditions are specified. Recommendations for the use of fixed-dose combination drugs are also established. If oral solutions/suspensions or fixed-dose combination drugs are not appropriate, the use of crushed tablets is recommended. Adherence to treatment and optimal dosing of antituberculosis drugs are critical in the control and eradication of TB. This multidisciplinary document provides an opportunity to promote the appropriate treatment of paediatric tuberculosis in Spain, and should become a useful tool for paediatricians and pharmacists.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción y estado del arte

La formulación de los medicamentos pediátricos sigue planteando un problema a nivel mundial, especialmente para enfermedades como la tuberculosis, que precisan terapias combinadas, prolongadas y un adecuado cumplimiento¹. En este documento un grupo de expertos españoles en tuberculosis infantil, y en el área de medicamentos pediátricos, proponen diversas estrategias que pueden ser útiles para facilitar el tratamiento de los niños con tuberculosis en España.

Entre febrero y marzo de 2015 la Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica² (pTBred) desarrolló la primera fase del Proyecto Magistral¹, una encuesta focalizada en conocer cómo se administran los medicamentos antituberculosos en niños en nuestro país. Se envió a todas las instituciones pertenecientes a dicha red. Los resultados reflejaron una falta de consenso nacional en la administración de antituberculosos en niños, propiciada por la escasez de presentaciones pediátricas específicas. La mayoría de los pediatras prescriben comprimidos, que se deben triturar y diluir, mientras que el resto prescriben fórmulas magistrales (FM), cuyas preparaciones y concentraciones difieren entre los diferentes servicios de farmacia hospitalarios¹.

La heterogeneidad en la administración de estos fármacos podría poner en riesgo el exquisito cumplimiento que precisa el tratamiento de la tuberculosis. Ante esta situación pTBred propuso elaborar un pionero documento sobre la administración de medicación antituberculosa en niños, dirigido especialmente a la población infantil que no es susceptible de deglutir formas farmacéuticas sólidas¹. Se prioriza la elaboración de suspensiones de isoniácida, pirazinamida y etambutol, pues las formas farmacéuticas líquidas son las que se adaptan mejor a dicha población. No se incluye rifampicina, pues se trata del único antituberculoso de primera línea que está comercializado en suspensión³. Además, se analiza la posibilidad de uso de formas farmacéuticas pediátricas con concentraciones fijas de antituberculosos, según las dosis necesarias en niños, ajustadas por kg de peso. El documento ha sido elaborado y consensado con los principales expertos en tuberculosis y en medicamentos pediátricos del ámbito nacional, y está respaldado por sociedades científicas de reconocido prestigio.

Fórmula magistral de isoniácida

La isoniácida es un fármaco fácilmente soluble en agua⁴, incompatible con azúcares como la sacarosa⁵, con máxima

Tabla 1 Fórmulas magistrales de la isoniácida. Propuestas del documento

Isoniácida 10 mg/ml
Solución oral

Isoniácida 1 g
Sorbitol 70% solución 50 ml
Agua conservante c.s.p. 100 ml
Contiene sorbitol (0,35 g/ml), metilparabén y propilparabén
Plazo de validez: 30 días
Conservación: en nevera, protegido de la luz y del aire

Isoniácida 50 mg/ml
Solución oral

Isoniácida 5 g
Sorbitol 70% solución 50 ml
Agua conservante c.s.p. 100 ml
Contiene sorbitol (0,35 g/ml), metilparabén y propilparabén
Plazo de validez: 30 días
Conservación: en nevera, protegido de la luz y del aire

estabilidad⁶ a pH 6. En niños malnutridos, en infectados por el VIH, en lactantes alimentados con lactancia materna exclusiva y en embarazadas que reciben isoniácida se recomienda la suplementación con piridoxina, debido a la interacción de la isoniácida con el metabolismo de esta vitamina.

En España no se dispone de solución oral de isoniácida, aunque sí existe en otros países, pudiéndose importar como medicamento extranjero a una concentración de 10 mg/mL. Esta concentración es la recomendada en diferentes formularios^{7,8} y la que se elabora como FM con mayor frecuencia. Sin embargo, en niños con pesos superiores a 5 kg, y hasta que son capaces de deglutir los comprimidos comercializados, esta concentración implica la administración de elevados volúmenes.

Las FM recogidas en los formularios de referencia en España utilizan como excipiente el sorbitol^{7,8}. Sin embargo, su uso puede presentar problemas de intolerancia y efecto laxante osmótico a dosis altas^{7,9}. La elaboración de una formulación más concentrada (50 mg/ml) permitiría reducir el volumen a administrar y disminuir la cantidad de sorbitol, facilitando la dosificación y el cumplimiento, y reduciendo los posibles efectos adversos asociados a los excipientes.

Por su sencillez en la elaboración, compatibilidad de excipientes y posibilidad de mejorar la adherencia al tratamiento, se propone la FM con la concentración de 50 mg/ml. En la [tabla 1](#) se especifican ambas concentraciones. En su elaboración debe utilizarse la isoniácida como materia prima y no como medicamento comercializado, ya que se ha observado pérdida de actividad con estos últimos, por su contenido en lactosa¹⁰. Se recomienda asociar siempre de rutina la vitamina B₆.

Fórmula magistral de pirazinamida

La pirazinamida se presenta como polvo cristalino blanco, escasamente soluble en agua. Forma suspensiones que

Tabla 2 Fórmula magistral de la pirazinamida. Propuesta del documento

Pirazinamida
100 mg/ml
Suspensión oral

Pirazinamida 10 g
Jarabe simple c.s.p. 100 ml
Contiene sacarosa (0,8 g/ml)
Plazo de validez: 30 días
Conservación: en nevera o temperatura ambiente.
Proteger de la luz
Agitar antes de usar

sedimentan con facilidad, pudiendo redispersarse con la agitación. En España no se dispone de una presentación comercializada de pirazinamida en suspensión oral¹¹, pero sí está disponible en algunos países a una concentración de 50 mg/ml.

La elaboración de una suspensión de pirazinamida a concentración de 10 mg/ml está referenciada en algunos formularios¹², si bien la FM más ampliamente referenciada es la de 100 mg/ml, incluida en diferentes formularios nacionales e internacionales^{7,12-14}. Por su facilidad de preparación y amplia documentación disponible, es la FM propuesta en este documento ([tabla 2](#)). Para su elaboración, la materia prima debería ser la primera opción, aunque también podría elaborarse a partir de comprimidos comerciales, tal y como se realiza en los estudios de estabilidad de la fórmula¹³.

Fórmula magistral de etambutol

El etambutol hidrocloreto es un polvo cristalino blanco, higroscópico, inodoro y de sabor amargo^{4,15-17}. Una solución acuosa al 2% tiene un pH de 3,7-4. Presenta actividad óptica al tener 2 átomos de carbono quirales. El etambutol es el nombre que se le da al isómero dextro. El isómero levo no es activo y se relaciona con la neuropatía óptica¹⁵. El etambutol presenta una buena biodisponibilidad por vía oral y se elimina principalmente inalterado por orina¹⁶.

No existe ninguna formulación líquida oral comercializada en el mundo. En nuestro país solo disponemos de comprimidos de 400 mg, muy difíciles de partir o dispersar. Existen comprimidos de 100 mg en otros países¹⁷.

La concentración de etambutol en la mayoría de las FM oscila entre 25, 50 y 100 mg/ml, y se preparan a partir de etambutol polvo o de los comprimidos, según la disponibilidad de materia prima¹⁸⁻²⁰. La FM de etambutol propuesta en este documento¹⁸⁻²¹ (concentración 50 mg/ml) se refleja en la [tabla 3](#).

Fórmula magistral conjunta ¿es posible?

Dadas las características que presenta la fisiopatología de la tuberculosis, resulta imprescindible la asociación de varios fármacos con el objetivo de curar la enfermedad y prevenir la aparición de resistencias.

En la población pediátrica está perfectamente justificado promover el desarrollo de formulaciones que faciliten la adherencia al tratamiento. Idealmente, debería disponerse

Tabla 3 Fórmula magistral del etambutol. Propuesta del documento

Etambutol 50 mg/ml Solución oral
Etambutol 5 g
Ácido cítrico monohidratado 0,3 g
Agua estéril 30 ml
Jarabe simple c.s.p. 100 ml
Contiene sacarosa (0,6 g/ml)
Plazo de validez: 30 días
Conservación: temperatura ambiente
No es necesario agitar antes de usar

de una FM conjunta con los fármacos orales de primera línea: isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. Sin embargo, esto es complicado de conseguir.

Las FM en forma de suspensión oral tienen un periodo de caducidad más reducido, ya que los principios activos en solución o suspensión se degradan más rápidamente que las formas sólidas, y pueden presentar problemas de compatibilidad e interacción entre sus componentes. El número de medicamentos comercializados por la industria farmacéutica a nivel mundial, en solución con 2 o más principios activos, es anecdótico.

Los fármacos antituberculosos tienen características físico-químicas diferentes. La isoniacida es incompatible con azúcares como la sacarosa⁵, y el vehículo de elección es el sorbitol^{7,8}. Es mucho más soluble en agua que el etambutol y la pirazinamida, y forma soluciones acuosas. La pirazinamida es la menos soluble y las formulaciones resultantes son suspensiones. La pirazinamida y el etambutol pueden formularse con sacarosa^{15,22}.

No se dispone de bibliografía que respalde la estabilidad físico-química de una formulación combinada con 3 o 4 fármacos antituberculosos en solución o suspensión. Esta información sería necesaria para garantizar la calidad y seguridad que precisaría dicha formulación, sobre todo en un tratamiento tan complejo como el de la tuberculosis, y en una población tan sensible como la pediátrica.

En algunos países existen comercializados kits²³ con 3 fármacos formulados individualmente en forma líquida. Desde el punto de vista de la formulación magistral, la elaboración

y estandarización en mg/ml de fórmulas líquidas monocomponentes de antituberculosos sería la estrategia terapéutica más adecuada para la población pediátrica, y más segura desde el punto de vista galénico. El reto se plantea en la optimización de los volúmenes a administrar por cada medicamento, acordes a la edad del paciente, y que al mismo tiempo sean compatibles con la estabilidad físico-química de cada fórmula. Estos kits no están disponibles en España.

Fármacos combinados a dosis fijas en pediatría

Las presentaciones farmacéuticas que combinan 2, 3 o 4 fármacos antituberculosos en un solo comprimido (*fixed-dose-combinations* [FDC]) tienen indudables ventajas frente a la administración individual de los fármacos. Facilitan la adherencia y minimizan los errores de dosificación, disminuyendo el riesgo de fracaso terapéutico y la selección de cepas resistentes. Sin embargo, su desarrollo conlleva importantes dificultades técnicas. En los últimos años ha sido posible gracias a una sofisticada infraestructura de laboratorios farmacéuticos²⁴.

Numerosos estudios farmacocinéticos han demostrado que la dosis por kg de antituberculosos en niños debe ser mayor que la correspondiente en adultos²⁵⁻²⁷. Estos hallazgos, junto con la baja toxicidad de los fármacos antituberculosos descrita en población pediátrica²⁸, determinaron en el año 2010 la actualización de las dosis de estos medicamentos en niños²⁹ por parte de la OMS (tabla 4). Estas dosis son las recomendadas actualmente por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría³⁰. En el año 2014 la OMS realiza una segunda actualización, que reduce el rango inferior de la dosis recomendada de isoniacida a 7 mg/kg, para facilitar el desarrollo de FDC dirigidas a población pediátrica³¹.

Las FDC de fármacos antituberculosos disponibles en España basan su posología en el rango terapéutico de las dosis empleadas en adultos, y solo están autorizadas para su uso a partir de cierta edad y/o peso (tabla 5). Su utilización fuera de ficha técnica en niños más pequeños conlleva a menudo la necesidad de fraccionar o triturar los comprimidos, con riesgo de alterar la biodisponibilidad de los fármacos y, especialmente, de administrar dosis inadecuadas, subóptimas o elevadas de algún componente.

Tabla 4 Dosis pediátricas de fármacos antituberculosos orales de primera línea según las recomendaciones de la OMS

Dosis diaria recomendada mg/kg (rango)	Dosis (rango) en mg/día según peso corporal						
	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg
INH							
10 (7-15)	50 (35-75)	100 (70-150)	150 (105-225)	200 (140-300)	300 (210-300)	300 (280-300)	300
RIF							
15 (10-20)	75 (50-100)	150 (100-200)	225 (150-300)	300 (200-400)	450 (300-600)	600 (400-600)	600
PZA							
35 (30-40)	175 (150-200)	350 (300-400)	525 (450-600)	700 (600-800)	1050 (900-1200)	1400 (1200-1600)	1750 (1500-2000)
ETH							
20 (15-25)	100 (75-125)	200 (150-250)	300 (225-375)	400 (300-500)	600 (450-750)	800 (600-1000)	1000 (750-1250)

ETH: etambutol; INH: isoniacida; PZA: pirazinamida; RIF: rifampicina.

Tabla 5 FDC disponibles en España

FDC comercializadas	2 fármacos INH:RIF (Rifinah®)	3 fármacos INH:RIF:PZA (Rifater®)	4 fármacos INH:RIF:PZA:ETH (Rimstar®)
Composición (mg) INH:RIF:PZA:ETH	150:300	50:120:300	75:150:400:275
Presentación	Comprimidos recubiertos	Comprimidos recubiertos	Comprimidos recubiertos
Indicación ficha técnica (edad y peso)	> 12 años > 50 kg	> 12 años	> 8 años > 30 kg
Comprimidos/día ficha técnica	2 comprimidos	< 40 kg: 3 comprimidos 40-49 kg: 4 comprimidos 50-64 kg: 5 comprimidos > 65 kg: 6 comprimidos	30-37 kg: 2 comprimidos 38-54 kg: 3 comprimidos 55-70 kg: 4 comprimidos > 70 kg: 5 comprimidos

ETH: etambutol; FDC: fixed-dose combination; INH: isoniácida; PZA: pirazinamida; RIF: rifampicina.

Cuando las FDC se utilizan dentro del rango de edad y peso autorizados por ficha técnica, solo Rifinah® (isoniácida+rifampicina) se adecua a las dosis pediátricas establecidas por la OMS. Por el contrario, las FDC disponibles que incluyen 3 y 4 fármacos no alcanzan la dosis recomendada de isoniácida, que debe ajustarse mediante la administración adicional de dicho medicamento. Aumentar el número de comprimidos de las FDC para alcanzar el rango terapéutico de isoniácida supondría la administración de dosis excesivas de etambutol en el caso de Rimstar®, o de rifampicina y pirazinamida en el caso de Rifater®. En 2009 la OMS estableció unas recomendaciones para el uso de las FDC en niños según el peso, y advirtió de que ninguna de las combinaciones disponibles entonces era adecuada para su prescripción en pediatría³².

El desarrollo de FDC exclusivamente pediátricas precisa adaptar las dosis al rango de seguridad y eficacia en el niño, y favorecer su deglución mediante formulaciones líquidas o dispersables. Las presentaciones líquidas son más fáciles de administrar, pero los comprimidos dispersables ofrecen ventajas en lugares con pocos recursos, ya que facilitan su conservación, transporte y almacenamiento. La adición de edulcorantes y saborizantes, a menudo necesaria para mejorar la palatabilidad, supone un riesgo incrementado de interacción con los principios activos³³.

Tras solventar estos problemas, TB Alliance y la OMS, en colaboración con UNITAID y USAID, promovieron el desarrollo y distribución de las primeras FDC adecuadas para el tratamiento de la TB pediátrica^{34,35} en menores de 25 kg. Se trata de comprimidos dispersables que contienen isoniácida 50 mg, rifampicina 75 mg y pirazinamida 150 mg para la fase de inducción, y la misma dosificación, sin la pirazinamida, para la fase de mantenimiento (tabla 6). El comprimido es pequeño, puede disolverse fácilmente en agua y tiene buen sabor. En esta formulación no se ha incorporado el etambutol, que debe añadirse por separado, en caso de desconocer la sensibilidad de la cepa del paciente o del caso índice. Esto podría solventarse con el diseño de una FDC con la misma dosificación de isoniácida, rifampicina y pirazinamida, pero que incorporase 100 mg etambutol por comprimido. Esta nueva alternativa supondría una notable mejora en el tratamiento convencional de la tuberculosis en niños.

Sin embargo, estas nuevas FDC pediátricas también plantean ciertos inconvenientes. Por un lado, la dosis se establece de acuerdo con rangos muy amplios de peso, lo que conlleva un riesgo de sobredosificación, especialmente en los niños más pequeños. Las dosis recomendadas en menores de 4 kg todavía no se han establecido, debido a la falta de datos farmacocinéticos. A partir de 25 kg, la OMS recomienda administrar las FDC de adultos, pese a los problemas potenciales de infradosificación y toxicidad previamente mencionados. En nuestra opinión, esto se podría solucionar administrando 5 comprimidos de las FDC pediátricas a los niños entre 20 y 29 kg, y 6 comprimidos a los niños entre 30 y 39 kg. En pacientes con peso igual o superior a los 40 kg podrían emplearse las FDC comercializadas para el tratamiento de la tuberculosis en el adulto, ajustando si es necesario con la administración adicional de alguno de los fármacos por separado.

Solo las FDC pediátricas que han sido precalificadas³⁶ por la OMS ofrecen garantías de calidad, seguridad y eficacia comparables a las que se aplican en la Unión Europea. Desafortunadamente, la combinación de 50 mg de isoniácida y 75 mg de rifampicina (con o sin 150 mg de pirazinamida) no ha sido todavía precalificada por la OMS, encontrándose actualmente en fase de evaluación. En países de alta prevalencia de tuberculosis se distribuyen a través del *Global TB Drug Facility* de la OMS. En nuestro entorno, una vez

Tabla 6 Nuevos FDC pediátricos para el tratamiento de la tuberculosis en niños (OMS y TB Alliance, 2015)

Rango de peso (kg)	N.º de comprimidos	
	Intensificación (INH:RIF:PZA 50:75:150)	Mantenimiento (INH:RIF 50:75)
4-7	1	1
8-11	2	2
12-15	3	3
16-24	4	4
> 25	FDC adulto	

ETH: etambutol; FDC: *fixed-dose combination*; INH: isoniácida; PZA: pirazinamida; RIF: rifampicina.

Tabla 7 Dosis recomendadas de Rimstar® en niños de más de 30 kg

Peso	Combinaciones basadas en Rimstar®					Dosis							
	Comprimidos H:R:Z:E	Comprimidos H 50	Comprimidos H 150	Comprimidos Z 250	N.º total comprimidos	H Total (mg)	H Dosis (mg/kg)	R Total (mg)	R Dosis (mg/kg)	Z Total (mg)	Z Dosis (mg/kg)	E Total (mg)	E Dosis (mg/kg)
	75:150:400:275												
30	2	0	1	1	4	300	10,0	300	10,0	1.050	35,0	550	18,3
31	2	0	1	1	4	300	9,7	300	9,7	1.050	33,9	550	17,7
32	2	0	1	1	4	300	9,4	300	9,4	1.050	32,8	550	17,2
33	3	1	0	0	4	275	8,3	450	13,6	1.200	36,4	825	25,0
34	3	1	0	0	4	275	8,1	450	13,2	1.200	35,3	825	24,3
35	3	1	0	0	4	275	7,9	450	12,9	1.200	34,3	825	23,6
36	3	1	0	0	4	275	7,6	450	12,5	1.200	33,3	825	22,9
37	3	1	0	0	4	275	7,4	450	12,2	1.200	32,4	825	22,3
38	3	1	0	0	4	275	7,2	450	11,8	1.200	31,6	825	21,7
39	3	1	0	0	4	275	7,1	450	11,5	1.200	30,8	825	21,2
40	3	0	0,5	0	3,5	300	7,5	450	11,3	1.200	30,0	825	20,6
41	3	0	0,5	1	4,5	300	7,3	450	11,0	1.450	35,4	825	20,1
42	3	0	0,5	1	4,5	300	7,1	450	10,7	1.450	34,5	825	19,6
43	3	0	0,5	1	4,5	300	7,0	450	10,5	1.450	33,7	825	19,2
44	4	0	0	0	4	300	6,8	600	13,6	1.600	36,4	1100	25,0
45	4	0	0	0	4	300	6,7	600	13,3	1.600	35,6	1100	24,4
46	4	0	0	0	4	300	6,5	600	13,0	1.600	34,8	1100	23,9
47	4	0	0	0	4	300	6,4	600	12,8	1.600	34,0	1100	23,4
48	4	0	0	0	4	300	6,3	600	12,5	1.600	33,3	1100	22,9
49	4	0	0	0	4	300	6,1	600	12,2	1.600	32,7	1100	22,4
50	4	0	0	0	4	300	6,0	600	12,0	1.600	32,0	1100	22,0
51	4	0	0	0	4	300	5,9	600	11,8	1.600	31,4	1100	21,6
52	4	0	0	0	4	300	5,8	600	11,5	1.600	30,8	1100	21,2
53	4	0	0	0	4	300	5,7	600	11,3	1.600	30,2	1100	20,8
54	4	0	0	1	5	300	5,6	600	11,1	1.850	34,3	1100	20,4
55	4	0	0	1	5	300	5,5	600	10,9	1.850	33,6	1100	20,0
56	4	0	0	1	5	300	5,4	600	10,7	1.850	33,0	1100	19,6
57	4	0	0	1	5	300	5,3	600	10,5	1.850	32,5	1100	19,3
58	4	0	0	1	5	300	5,2	600	10,3	1.850	31,9	1100	19,0
59	4	0	0	1	5	300	5,1	600	10,2	1.850	31,4	1100	18,6
60	4	0	0	1	5	300	5,0	600	10,0	1.850	30,8	1100	18,3
61	4	0	0	1	5	300	4,9	600	9,8	1.850	30,3	1100	18,0
62	4	0	0	1,5	5,5	300	4,8	600	9,7	1.975	31,9	1100	17,7
63	4	0	0	1,5	5,5	300	4,8	600	9,5	1.975	31,3	1100	17,5
64	4	0	0	1,5	5,5	300	4,7	600	9,4	1.975	30,9	1100	17,2
65	4	0	0	1,5	5,5	300	4,6	600	9,2	1.975	30,4	1100	16,9

Tabla 8 Dosis recomendadas de Rifater® en niños de más de 30 kg

Peso	Combinaciones basadas en Rifater®					Dosis							
	Comprimidos H:R:Z 50:120:300	Comprimidos H 50	Comprimidos Z 250	Comprimidos E 400	N.º total comprimidos	H Total (mg)	H Dosis (mg/kg)	R Total (mg)	R Dosis (mg/kg)	Z Total (mg)	Z Dosis (mg/kg)	E Total (mg)	E Dosis (mg/kg)
30	4	1	0	1,5	6,5	250	8,3	480	16,0	1.200	40,0	600	20,0
31	4	1	0	1,5	6,5	250	8,1	480	15,5	1.200	38,7	600	19,4
32	4	1	0	2	7	250	7,8	480	15,0	1.200	37,5	800	25,0
33	4	1	0	2	7	250	7,6	480	14,5	1.200	36,4	800	24,2
34	4	1	0	2	7	250	7,4	480	14,1	1.200	35,3	800	23,5
35	4	1	0	2	7	250	7,1	480	13,7	1.200	34,3	800	22,9
36	4	2	0	2	8	300	8,3	480	13,3	1.200	33,3	800	22,2
37	4	2	0	2	8	300	8,1	480	13,0	1.200	32,4	800	21,6
38	4	2	0	2	8	300	7,9	480	12,6	1.200	31,6	800	21,1
39	4	2	0	2	8	300	7,7	480	12,3	1.200	30,8	800	20,5
40	4	2	0	2	8	300	7,5	480	12,0	1.200	30,0	800	20,0
41	5	1	0	2	8	300	7,3	600	14,6	1.500	36,6	800	19,5
42	5	1	0	2	8	300	7,1	600	14,3	1.500	35,7	800	19,0
43	5	1	0	2	8	300	7,0	600	14,0	1.500	34,9	800	18,6
44	5	1	0	2	8	300	6,8	600	13,6	1.500	34,1	800	18,2
45	5	1	0	2	8	300	6,7	600	13,3	1.500	33,3	800	17,8
46	5	1	0	2	8	300	6,5	600	13,0	1.500	32,6	800	17,4
47	5	1	0	2	8	300	6,4	600	12,8	1.500	31,9	800	17,0
48	5	1	0	2	8	300	6,3	600	12,5	1.500	31,3	800	16,7
49	5	1	0	2	8	300	6,1	600	12,2	1.500	30,6	800	16,3
50	5	1	0	2	8	300	6,0	600	12,0	1.500	30,0	800	16,0
51	5	1	1	2	9	300	5,9	600	11,8	1.750	34,3	800	15,7
52	5	1	1	2	9	300	5,8	600	11,5	1.750	33,7	800	15,4
53	5	1	1	2	9	300	5,7	600	11,3	1.750	33,0	800	15,1
54	5	1	1	3	10	300	5,6	600	11,1	1.750	32,4	1.200	22,2
55	5	1	1	3	10	300	5,5	600	10,9	1.750	31,8	1.200	21,8
56	5	1	1	3	10	300	5,4	600	10,7	1.750	31,3	1.200	21,4
57	5	1	1	3	10	300	5,3	600	10,5	1.750	30,7	1.200	21,1
58	5	1	1	3	10	300	5,2	600	10,3	1.750	30,2	1.200	20,7
59	5	1	2	3	11	300	5,1	600	10,2	2.000	33,9	1.200	20,3
60	5	1	2	3	11	300	5,0	600	10,0	2.000	33,3	1.200	20,0
61	5	1	2	3	11	300	4,9	600	9,8	2.000	32,8	1.200	19,7
62	5	1	2	3	11	300	4,8	600	9,7	2.000	32,3	1.200	19,4
63	5	1	2	3	11	300	4,8	600	9,5	2.000	31,7	1.200	19,0
64	5	1	2	3	11	300	4,7	600	9,4	2.000	31,3	1.200	18,8
65	5	1	2	3	11	300	4,6	600	9,2	2.000	30,8	1.200	18,5

Tabla 9 Dosis recomendadas de Rifinah® en niños de más de 30 kg

Peso	Combinaciones basadas en Rifinah®				Dosis administrada							
	Comprimidos H:R 150:200	Comprimidos Z 250	Comprimidos E 400	N.º total comprimidos	H Total (mg)	H Dosis (mg/kg)	R Total (mg)	R Dosis (mg/kg)	Z Total (mg)	Z Dosis (mg/kg)	E Total (mg)	E Dosis (mg/kg)
30	2	4	1,5	7,5	300	10,0	600	20,0	1.000	33,3	600	20,0
31	2	4	1,5	7,5	300	9,7	600	19,4	1.000	32,3	600	19,4
32	2	4	1,5	7,5	300	9,4	600	18,8	1.000	31,3	600	18,8
33	2	4	2	8	300	9,1	600	18,2	1.000	30,3	800	24,2
34	2	5	2	9	300	8,8	600	17,6	1.250	36,8	800	23,5
35	2	5	2	9	300	8,6	600	17,1	1.250	35,7	800	22,9
36	2	5	2	9	300	8,3	600	16,7	1.250	34,7	800	22,2
37	2	5	2	9	300	8,1	600	16,2	1.250	33,8	800	21,6
38	2	5	2	9	300	7,9	600	15,8	1.250	32,9	800	21,1
39	2	5	2	9	300	7,7	600	15,4	1.250	32,1	800	20,5
40	2	5	2	9	300	7,5	600	15,0	1.250	31,3	800	20,0
41	2	5	2	9	300	7,3	600	14,6	1.250	30,5	800	19,5
42	2	6	2	10	300	7,1	600	14,3	1.500	35,7	800	19,0
43	2	6	2	10	300	7,0	600	14,0	1.500	34,9	800	18,6
44	2	6	2	10	300	6,8	600	13,6	1.500	34,1	800	18,2
45	2	6	2	10	300	6,7	600	13,3	1.500	33,3	800	17,8
46	2	6	2	10	300	6,5	600	13,0	1.500	32,6	800	17,4
47	2	6	2	10	300	6,4	600	12,8	1.500	31,9	800	17,0
48	2	6	2	10	300	6,3	600	12,5	1.500	31,3	800	16,7
49	2	6	2	10	300	6,1	600	12,2	1.500	30,6	800	16,3
50	2	6	2	10	300	6,0	600	12,0	1.500	30,0	800	16,0
51	2	7	2	11	300	5,9	600	11,8	1.750	34,3	800	15,7
52	2	7	2	11	300	5,8	600	11,5	1.750	33,7	800	15,4
53	2	7	2	11	300	5,7	600	11,3	1.750	33,0	800	15,1
54	2	7	3	12	300	5,6	600	11,1	1.750	32,4	1.200	22,2
55	2	7	3	12	300	5,5	600	10,9	1.750	31,8	1.200	21,8
56	2	7	3	12	300	5,4	600	10,7	1.750	31,3	1.200	21,4
57	2	7	3	12	300	5,3	600	10,5	1.750	30,7	1.200	21,1
58	2	7	3	12	300	5,2	600	10,3	1.750	30,2	1.200	20,7
59	2	8	3	13	300	5,1	600	10,2	2.000	33,9	1.200	20,3
60	2	8	3	13	300	5,0	600	10,0	2.000	33,3	1.200	20,0
61	2	8	3	13	300	4,9	600	9,8	2.000	32,8	1.200	19,7
62	2	8	3	13	300	4,8	600	9,7	2.000	32,3	1.200	19,4
63	2	2	3	11	300	4,8	600	9,5	2.000	31,7	1.200	19,0
64	2	2	3	11	300	4,7	600	9,4	2.000	31,3	1.200	18,8
65	2	2	3	11	300	4,6	600	9,2	2.000	30,8	1.200	18,5

superado el procedimiento de precualificación, lo deseable es poder disponer de estas nuevas FDC pediátricas a través de su solicitud como medicamento extranjero a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Administración de la medicación

Los fármacos antituberculosos, con independencia de su formulación, deben tomarse preferentemente por la mañana, en ayunas y de forma secuencial, sin mezclar en el mismo vaso, cuchara o jeringa oral.

Para la administración de dosis inferiores a las de los comprimidos el uso de formulaciones líquidas permite mejor el ajuste de dosis, por lo que es lo ideal y la primera opción que propone el documento, junto con las nuevas FDC pediátricas.

Los comprimidos deben tomarse preferentemente enteros. En caso de que el paciente tenga problemas para deglutirlos, todas las formulaciones sólidas de fármacos antituberculosos pueden manipularse para facilitar su administración. Los comprimidos pueden triturarse y las cápsulas pueden abrirse³⁷⁻³⁹. Esta opción se debe reservar solo para los siguientes casos: cuando la dosis se ajusta al contenido de una forma sólida o a medio comprimido, cuando el niño rechaza las formas líquidas por sus características organolépticas o cuando no se dispone de otro tipo de formulación.

El fármaco triturado tiene un sabor más intenso que los fragmentos de mayor tamaño³⁷. Por ello, en niños es habitual que los fármacos deban mezclarse con alimentos, aunque esta opción debería reservarse solo para casos de intolerancia gastrointestinal. La medicación mezclada debe desecharse tras 30 min si no se ha administrado³⁷⁻³⁹. Debe tenerse en cuenta que la suspensión del fármaco triturado en líquido puede dar lugar a problemas de agregación, sedimentación o precipitación⁴⁰, con una posible pérdida de estabilidad.

En el caso de la isoniacida, el alimento debe ser bajo en grasas, ya que enlentecen su absorción y, si es posible, con baja concentración en azúcares, que lo inactivarían³⁷⁻³⁹. En el caso de los lactantes se puede disolver en una cucharada de agua templada y mezclarse con una pequeña cantidad de leche materna o fórmula de continuación³⁷⁻³⁹.

El etambutol puede administrarse con una pequeña cantidad de zumo o compota de manzana³⁷⁻⁴⁰. Tarda 10 min en disolverse³⁹. No se recomienda mezclarlo con otro tipo de líquidos o jarabes, pues puede no ser estable, o no enmascarar el sabor amargo del fármaco^{39,40}. Por último, no existe restricción para la administración del comprimido triturado de pirazinamida con ningún alimento.

En todos los casos, la cantidad de alimento a añadir debe ser pequeña, de manera que se asegure que el niño toma la dosis completa³⁷⁻³⁹.

En caso de vómitos, la dosis se puede repetir si han pasado menos de 30 min desde la administración. En caso de olvidar una dosis se debe administrar el fármaco tan pronto como sea posible, siempre que falten al menos 12 h antes de la siguiente toma³⁷⁻⁴⁰.

En el caso de las FDC de adultos están formulados como comprimidos recubiertos. Los excipientes del recubrimiento son los habituales de cualquier proceso de compresión normal, por lo que no cabe esperar interferencias en la

absorción del fármaco una vez triturado. Si se decide utilizar FDC de adultos en pediatría, en niños con un peso > 30 kg, las dosis recomendadas se resumen en la [tablas 7-9](#).

Conclusiones

Se presenta un documento de expertos y multidisciplinar que establece recomendaciones para el tratamiento de la tuberculosis en niños, focalizado sobre todo en aquellos que aún no han desarrollado la capacidad de deglutir formas farmacéuticas sólidas. El documento propone la preparación de FM de isoniacida, pirazinamida y etambutol con la mejor concentración posible para su uso en niños, establece recomendaciones sobre el uso de las FDC autorizadas en nuestro país, e invita a las autoridades competentes a acelerar la llegada a España de las nuevas FDC pediátricas, una vez que superen el proceso de precualificación. En casos en los que el uso de formulación líquida no sea posible, el documento propone formas de administración mediante comprimidos triturados, mezcladas con alimentos en casos de intolerancia gastrointestinal.

Consideramos este documento como una oportunidad sin precedentes en nuestro país, que será de gran utilidad para pediatras y farmacéuticos. El estricto cumplimiento del tratamiento, y asegurar la administración de dosis óptimas de fármacos, constituyen pilares fundamentales en el control y erradicación de la tuberculosis. Conseguir este objetivo en el caso de los niños es sin duda lo que pretende este documento.

Financiación

Proyecto avalado por todas las sociedades e instituciones firmantes. Proyecto financiado por la Beca de Investigación de la AEP 2013.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Validación de la dosis única diaria de isoniazida a 10 mg/kg de peso en el lactante menor de 3 meses de vida. Ref. PI13/01740.

Ensayo clínico abierto fase IIA de estudio de la absorción de una suspensión de isoniazida a 10 mg/ml para el tratamiento de la infección tuberculosa en pacientes menores de 6 años. Ref. IC114/00228.

Anexo 1. Grupo de Trabajo del Proyecto Magistral de pTBred

Roi Piñeiro Pérez^{a-c}, Begoña Santiago García^{a,b}, Belén Rodríguez Marrodán^d, Fernando Baquero Artigao^{a,b}, Cecilia M. Fernández-Llamazares^{c,d}, María Goretti López-Ramos^d, Joan Vinent Genestar^d, David Gómez-Pastrana Durán^{a,e}, María del Carmen Dávila Pousa^d, Antoni Noguera Julian^{a,b}, Cristina Calvo Rey^{a-c}, Neus Altet Gómez^{a,e} y María José Mellado Peña^{a-c}.

^aRed Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred)

^bSociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP).

^cComité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría (CM-AEP)

^dSociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

^eSociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP)

Bibliografía

- Piñero Pérez R, Santiago García B, Fernández-Llamazares CM, Baquero Artigao F, Noguera Julian A, Mellado Peña MJ, en representación de pTBred (Red Española de Estudio de Tuberculosis Pediátrica). El reto de la administración de antituberculosos en lactantes y preescolares. Proyecto Magistral de pTBred. *An Pediatr (Barc)*. 2016;85:4-12.
- Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred) [consultado 1 May 2016]. Disponible en: https://twitter.com/ptbred_spain
- Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Edición 2015. Rifampicina [consultado 1 May 2016]. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>
- Real Farmacopea Española. 5.ª edición [consultado 1 May 2016]. Disponible en: https://tienda.boe.es/Farmacopea_index.html
- Rao KV, Kailasam S, Menon NK, Radhakrishna S. Inactivation of isoniazid by condensation in a syrup preparation. *Bull World Health Organ*. 1971;45:625-32.
- Gupta VD, Sood A. Chemical stability of isoniazid in an oral liquid dosage form. *Int J Pharm Compd*. 2005;9:165-6.
- Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Procedimientos normalizados de elaboración de fórmulas magistrales [consultado 1 May 2016]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/index.php?option=com_content&view=article&id=32&Itemid=19
- Formularios del Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Infantil Virgen del Rocío de Sevilla [consultado 1 May 16]. Disponible en: <http://formulacionpediatrica.es/procedimientos-pnt/>
- Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 3B. European Commission, 2003 [consultado 1 May 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf
- Glass BD, Haywood A. Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2006;9:398-426.
- Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Edición 2015. Pirazinamida [consultado 1 May 2016]. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>
- Jew RK, editor. *Extemporaneous formulations for pediatric, geriatric, and special needs patients*. 2nd ed Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010.
- Nahata MC, Morosco RS, Peritore SP. Stability of pyrazinamide in two suspensions. *Am J Health-Syst Pharm*. 1995;52:1558-60.
- Atienza Fernández M, Martínez Atienza J, Alvarez del Vayo C. *Formulación en Farmacia pediátrica*. 4.ª ed Madrid: Ed. A. Madrid Vicente; 2011.
- Jackson M, Lowey A. *Handbook of extemporaneous preparation*. 2010. Pharmaceutical Press. [consultado 1 May 2016]. Disponible en: <http://www.pharmpress.com/product/9780853699019/handbook-of-extemporaneous-preparation>
- Anti-tuberculosis medicinal products containing isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol, rifabutine: Posology in children [consultado 1 May 16]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/06/WC500128439.pdf
- Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Edición 2015. Etambutol [consultado 1 May 2016]. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>
- Nationwide Children's Hospital and University of Kentucky Hospital Department of Pharmacy. Ethambutol 50 mg/ml oral suspension. 2010 [consultado 1 May 2016]. Disponible en: <https://www.nationwidechildrens.org/Document/Get/78786>
- Michigan Collaborative Standardization of Compounded oral liquids. Etambutol 50 mg/ml oral suspension. 2013 [consultado 1 May 2016]. Disponible en: <http://www.mipedscompounds.org/sites/default/files/standard-formulations/Ethambutol.pdf>
- Nahata MC, Pai VB. *Pediatric Drug Formulations*. 6th ed Cincinnati, OH: Harvey Whitney Book; 2011.
- Guías de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Subdirecciones general de calidad de medicamentos y productos sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2014 [consultado 1 May 2016]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>
- Trissel LA. *Trissel's stability of compounded formulations*. 5th ed FASHP; 2012.
- Food and Drugs Administration Philippines. Kit contains: Rifampicin 200 mg/5 ml Suspension (Fampisec); Pyrazinamide 250 mg/5 ml suspension (Pyzather); Isoniazid 200 mg/5 ml Syrup (Bacciter Forte) [consultado 1 May 2016] Disponible en: <http://www.fda.gov.ph/consumers-corner/registered-drugs-2/242127-dr-xy44370>
- Gopinath C, Bindu VH, Nischala M. An overview of bilayered tablet technology. *J Glob Trends Pharm Sci*. 2013;4:1077-85.
- McIlleron H, Willemse M, Werely C, Hussey GD, Schaaf HS, Smith PJ, et al. Isoniazid plasma concentrations in a cohort of South African children with tuberculosis: implications for international pediatric dosing guidelines. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1547-53.
- Schaaf HS, Willemse M, Cilliers K, Labadarios D, Maritz JS, Hussey GD, et al. Rifampin pharmacokinetics in children, with and without human immunodeficiency virus infection, hospitalized for the management of severe forms of tuberculosis. *BMC Med*. 2009;7:19.
- Graham SM, Bell DJ, Nyirongo S, Hartkoorn R, Ward SA, Molyneux EM. Low levels of pyrazinamide and ethambutol in children with tuberculosis and impact of age, nutritional status, and human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:407-13.
- Frydenberg AR, Graham SM. Toxicity of first-line drugs for treatment of tuberculosis in children: Review. *Trop Med Int Heal*. 2009;14:1329-37.
- World Health Organization. *Rapid advice treatment of tuberculosis in children*. Geneva, Switzerland: 2010: WHO/HTM/TB/2010.13 [consultado 1 May 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44444/1/9789241500449_eng.pdf
- Mellado Peña MJ, Piñero Pérez R, Medina Claros AF, Bravo Acuña J, Cabrera García L, Martínez Fernández-Llamazares C, et al. Informe y recomendaciones del Comité de Medicamentos de la AEP sobre la modificación de las dosis de los fármacos antituberculosos de primera línea en niños [consultado 1 May 2016]. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/recomendaciones_cm.dosis.tb.22.2.12.pdf
- World Health Organization *Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children*. Geneva: 2014: WHO/HTM/TB/2014.03 [consultado 1 May 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf?ua=1
- World Health Organization *Dosing instructions for the use of currently available fixed-dose combination TB medicines for*

- children. Introduction. Geneva: 2009: 1–10 [consultado 1 May 16]. Disponible en: www.who.org
33. World Health Organization Report of an informal consultation on missing priority medicines for children. Geneva, Switzerland: 2011 [consultado 1 May 2016]. Disponible en: http://www.who.int/childmedicines/tuberculosis/TB.Consultation_2011.pdf?ua=1
 34. World Health Organization New fixed-dose combinations for the treatment of TB in children. Geneva; 2014 [consultado 1 May 2016]. Disponible en: http://www.who.int/tb/features_archive/FDC_formulation_launch/en/
 35. MacLeods. Challenging frontiers in health care. A vertically integrated global pharmaceutical company. Products - ANTI TB/MALARIA List [consultado 1 May 16]. Disponible en: http://www.macleodspharma.com/products_TB.asp
 36. World Health Organization. Prequalification programme A United Nations programme managed by WHO [consultado 1 May 2016]. Disponible en: <http://apps.who.int/prequal/>
 37. Yukon Communicable Disease Control-TB control. Appendix H: Tips for administering TB medications. Whitehorse, Yukon. Canada: Yukon Health and Social Services; 2011 [consultado 1 May 2016]. Disponible en: <http://www.hss.gov.yk.ca/pdf/tbmanual-appendix-h.pdf>
 38. Management of latent tuberculosis infection in children and adolescents: A guide for the primary care provider. New Jersey, EEUU: New Jersey Medical School Global Tuberculosis Institute; 2009 [consultado 1 May 2016]. Disponible en: <http://globaltb.njms.rutgers.edu/downloads/products/PediatricGuidelines.pdf>
 39. Royal Pharmaceutical Society Pharmaceutical issues when crushing, opening or splitting oral dosage forms. London, UK. 2011 [consultado 1 May 2016]. Disponible en: http://www.medicinesmanagementstoke.nhs.uk/documents/RPS_Pharmaceutical_Issues_when_Crushing_Opening_Splitting_sdosageforms_june_2011.pdf
 40. Mennella JA, Beauchamp GK. Optimizing oral medications for children. *Clin Ther.* 2008;30:2120–32.