

Evaluación de la divisibilidad de formas farmacéuticas sólidas para optimizar la dispensación

POUSADA-FONSECA A, RUBIO CEBRIÁN B, SOTO-BASELGA I, MORONA-MINGUEZ I, GONZÁLEZ GARCÍA I, MORIEL SÁNCHEZ C
Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, España.

Fecha de recepción: 21/09/2022 - Fecha de aceptación: 20/10/2022

FIRST ONLINE

RESUMEN

Objetivos: Evaluar la idoneidad de las formas farmacéuticas sólidas orales fraccionadas en un servicio de farmacia de hospital universitario de la Comunidad de Madrid (España). Localizar alternativas para aquellos casos en los que el fraccionamiento está desaconsejado e implementar medidas para reducir el uso inapropiado de comprimidos fraccionados.

Métodos: Se localizaron los comprimidos que se estaban fraccionando utilizando el maestro de artículos y el programa de reenvasado del hospital. Se evaluó la conveniencia de la dosis y la información relativa al fraccionamiento consultando las siguientes fuentes: Uptodate®, fichas técnicas y Botplus®. En aquellos casos en que se desaconsejaba la divisibilidad o había ausencia de información se buscaron alternativas al fraccionamiento tras contactar con el laboratorio fabricante.

Resultados: Se identificaron 84 dosis obtenidas por fragmentación a partir de 72 especialidades diferentes. Desde el punto de vista posológico, 83 dosis (98,8 %) demostraron la existencia de evidencia para su utilización. En 27 (37,5%) de las 72 especialidades, la divisibilidad no estaba recomendada. Entre las presentaciones no fraccionables se identificaron 9 fármacos con cubierta pelicular y 1 de liberación modificada. Se localizaron alternativas al fraccionamiento (cambio de laboratorio, formulación magistral y formas líquidas multidosis) para todas las presentaciones excepto para 8 (11,1 %). Se identificó y eliminó una duplicidad y se dio de baja una especialidad por su baja rotación.

Conclusiones: Un número relevante de dosis recomendadas en ficha técnica no están comercializadas. Una revisión en profundidad ha podido detectar errores asociados a la fragmentación de comprimidos y servir de punto de partida para buscar soluciones.

Palabras clave: **Prescripción de fármacos, administración y dosificación, comprimidos, preparaciones farmacéuticas.**

Evaluation of the divisibility of solid dosage forms to optimize the dispensing process

SUMMARY:

Objectives: To evaluate the suitability of oral solid dosage forms fractionated in a pharmacy service of a university hospital in the Community of Madrid (Spain). To locate alternatives for those cases in which fractionation is not recommended and to implement measures to reduce the inappropriate use of fractionated tablets.

Methods: Fractionated tablets were located using the article master and the repackaging programme of hospital. The appropriateness of dosing

and information regarding fractionation was assessed by consulting the following sources: Uptodate®, data sheets and Botplus®. In those cases where divisibility was discouraged or where there was a lack of information, alternatives to fractionation were sought after consultation with the manufacturing laboratory.

Results: 84 doses obtained by fragmentation were identified from 72 different drugs. From a posological point of view, 83 doses (98.8%) showed evidence for use. In 27 (37.5%) of the

72 drugs, divisibility was not recommended. Among the non-fractionable tablets, 9 film-coated drugs and 1 modified-release drug were identified. Alternatives to fractionation (using a different lab, compounding and multi-dose liquid forms) were located for all but 8 (11.1%) of the presentations. One duplicity was identified and wiped out and one drug was deregistered as a result of its low turnover.

Conclusions: A relevant number of doses recommended in the technical data sheet are not marketed. An in-depth review has detected errors associated with tablet fragmentation and serve as a starting point to find solutions.

Keywords: **Drug prescriptions, administration & dosage, tablets, Drug Compounding, Pharmaceutical preparations.**

INTRODUCCIÓN

El fraccionamiento de comprimidos es un procedimiento habitual en la práctica clínica, tanto en el caso de medicamentos para administración inmediata como para su incorporación al stock de los Servicios de Farmacia¹. *Baudrit et al.* sintetizaron en su revisión las principales motivaciones que conducen a esta práctica²:

1. Mejorar la eficacia, la adherencia y la seguridad mediante la individualización y la aplicación de un régimen farmacoterapéutico flexible.
2. Ajustar el efecto de principios activos con índice terapéutico estrecho como los anticoagulantes o agentes cardiovasculares.
3. Disponer de la dosis exacta cuando no está comercializada.
4. Disminuir el gasto en los casos en que fraccionar comprimidos constituye un ahorro.
5. Reducir la dosis en Especialidades Farmacéuticas Publicitarias (EFP).
6. Reducir la dosis de fármacos de dispensación hospitalaria.

En algunos de estos casos, como en el aspecto económico, la idoneidad de la práctica ha sido estudiada y debatida^{3,4} y existen situaciones en que el uso de alternativas como preparaciones líquidas puede ser más adecuado que la manipulación de las formas farmacéuticas comerciales. Sin embargo, en determinadas ocasiones, dividir comprimidos es la única solución disponible para alcanzar las dosis prescritas. Es frecuente, por ejemplo, que tiempo después de su autorización se descubra que dosis inferiores a las comercializadas son efectivas o menos tóxicas, pero la actualización de las presentaciones disponibles puede prolongarse años o simplemente no ocurrir⁵.

A la hora de llevar a cabo el fraccionamiento, es importante tener en cuenta que, debido a su especial formulación, existen una serie de preparados que en general no deberían ser manipulados antes de su administración para evitar comprometer su efecto, entre estos se encuentra⁶⁻⁸:

- **Fármacos con sistemas de liberación modificada (controlada, sostenida, extendida, prolongada, retardada, etc.):** la liberación del fármaco está alterada para garantizar una liberación de los principios activos sostenida en el tiempo, controlada o en un lugar definido del tracto gastrointestinal, por lo que al manipularlas se comprometen estas características pudiendo obtenerse un efecto terapéutico no deseado.

- **Fármacos recubiertos:** presentan una cubierta pelicular o entérica. La función de la película puede ser enmascarar sabores y olores o bien salvaguardar la estabilidad del fármaco frente a factores externos como la luz. En el caso de los fármacos con cubierta entérica, el preparado presenta una cobertura que garantiza su estabilidad química frente a la exposición al pH ácido de los jugos gástricos, protege la mucosa estomacal o sirve para retrasar el inicio de su acción hasta que alcanza el intestino (liberación retardada).

- **Comprimidos sublinguales y bucales:** están diseñados para la absorción local en la mucosa de la cavidad oral y la manipulación de su estructura puede modificar la rapidez y efecto deseados debido a la deglución de fragmentos.

- **Comprimidos efervescentes:** están preparados para disolverse en una pequeña cantidad de líquido y no para ser fraccionados.

- **Fármacos citotóxicos:** en este caso, el motivo que hace controvertida la manipulación del comprimido no radica en la galénica del producto, sino en los riesgos asociados para el personal que lo fracciona, por lo que debe realizarse con precauciones de seguridad específicas.

Por lo tanto, como norma general, solo serán candidatos a fraccionarse fármacos de liberación inmediata no recubiertos.

Más allá de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas que puedan verse afectadas como resultado de la división de las formas farmacéuticas, es importante tener presente consideraciones desde un punto de vista legal. En este sentido, en el momento en que un medicamento se manipula, la responsabilidad sobre sus efectos deja, en gran medida, de ser atribuible al laboratorio fabricante, al responsable de su comercialización o al director técnico para recaer parcial o totalmente en el responsable de dicha manipulación⁹. Por este motivo, es habitual que organismos como la agencia reguladora estadounidense *Food & Drug Administration* (FDA) y documentos oficiales como la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria (GBPFH) desaconsejen fraccionar comprimidos salvo que esta práctica se especifique en ficha técnica^{1,10}.

La GBPFH hace hincapié en la necesidad de comprobar las distintas marcas de un mismo medicamento. Esto es debido a que la divisibilidad de los comprimidos para cumplir la posología es una propiedad que evalúan las agencias reguladoras de conformidad con lo establecido en la Farmacopea Europea antes de conceder la autorización de comercialización, por lo que pueden darse casos en que unas marcas incluyan comprimidos fraccionables y otras no^{1,11}.

Garantizar la disponibilidad de dosis apropiadas para las necesidades del hospital, así como la identificación y manipulación rigurosa de las distintas formas farmacéuticas son cometidos del farmacéutico hospitalario dado su papel como experto en el medicamento, habiéndose observado que el traspaso de esta responsabilidad puede conducir a la modificación en planta de medicamentos no diseñados para tal fin como los comprimidos de liberación modificada¹².

Los objetivos de este estudio son revisar y evaluar la conveniencia de las formas farmacéuticas sólidas orales que se estaban fraccionando en el servicio de farmacia del hospital. Localizar alternativas para aquellos casos en que el fraccionamiento no está avalado e implementar las medidas oportunas para reducir el uso inapropiado de comprimidos fraccionados y así optimizar la calidad de la dispensación.

MATERIAL Y MÉTODOS

El período de revisión e intervención se llevó a cabo entre mayo y octubre de 2021. Utilizando el maestro de artículos y el programa de reenvasado del hospital se localizaron las formas sólidas orales que se estaban fraccionando en el servicio de farmacia para adecuarse a las dosis prescritas en planta. Se revisó y evaluó la conveniencia de estas dosis consultando las fichas técnicas de los medicamentos y UpToDate®. Mediante la base de datos Botplus®, se localizó la información relativa al fraccionamiento de comprimidos y se comparó con las fichas técnicas (prevalenciando estas últimas en caso de discrepancias). En aquellos casos en

que se desaconsejaba el fraccionamiento o en los que había ausencia de información se contactó con el laboratorio fabricante. Utilizando la web del Centro de Información del Medicamento (CIMA) de la Agencia Española del Medicamento y Botplus® se buscaron alternativas orales al fraccionamiento.

RESULTADOS

Se identificaron 84 dosis obtenidas por fragmentación a partir de 72 especialidades farmacéuticas diferentes. Respecto a la conveniencia del ajuste posológico, 73 dosis (86,9 %) estaban contempladas en ficha técnica. De las 11 dosis restantes, 10 estaban contempladas en Uptodate®, por lo que un 98,8 % de las dosis contaban con evidencia que respaldaba su uso, detectándose un 11,9 % de discrepancias entre las dos fuentes consultadas. Una dosis (1,2 %), clotiapina 10 mg, fue dada de baja al considerarse que no se disponía de evidencia para su utilización (tabla 1).

Con respecto al fraccionamiento de comprimidos, en 42 (58,3 %) de las 72 especialidades la divisibilidad para la obtención de dosis equivalentes estaba contrastada. Esta información se añadió en la ficha correspondiente del maestro de artículos, especificando la oferta que presentaba esta característica, de manera que quedara disponible para futuras consultas.

Por otra parte, se localizaron inicialmente 30 presentaciones (41,6 %) en las que la bibliografía no avalaba el fraccionamiento para la obtención de medios equivalentes, aunque, en 14 de ellas sí se recogía la posibilidad de fraccionamiento exclusivamente para facilitar la deglución. Tras contactar con los laboratorios responsables de su fabricación se garantizó la divisibilidad de 3 fármacos adicionales: *alprazolam Normon 10 mg*, *Masdil 60 mg* y *lorazepam Normon 1 mg*; por lo que el total de fármacos fraccionables basal era del 62,5 % (tabla 1).

Tabla 1: Dosis obtenidas por fraccionamiento en el HUM

Dosis obtenida por fraccionamiento	CN ¹ Medicamento fraccionado	Marca comercial medicamento fraccionado	Dosis contemplada en FT ⁴	Dosis contemplada en Uptodate®	Fraccionables para obtener dosis equivalentes	Fraccionables para pacientes con dificultades en la deglución
Acenocumarol 0,5 mg (m) ⁵	654177	Sintrom 1 mg comp ²	Sí		No	Sí
Acetazolamida 125 mg (m)	749267	Edemox 250 mg comp	Sí		No	Sí
Alopurinol 150 mg (m)	616797	Alopurinol Normon 300 mg comp	Sí		Sí	
Alprazolam 0,125 mg (m)	617662	Alprazolam Normon 0,25 mg comp	No	Sí	No*	
Amiodarona 100 mg (m)	725101	Trangorex 200 mg comp	Sí		No	No
Amisulprida 100 mg (m)	880666	Solian 200 mg comp	Sí		Sí	
Amlodipino 2,5 mg (m)	602371	Amlodipino Normon 5 mg comp	Sí		No	No
Atenolol 12,5 mg (c) ³	649483	Atenolol Normon 50 mg comp	Sí		Sí	
Atenolol 25 mg (m)	649483	Atenolol Normon 50 mg comp	Sí		Sí	
Baclofeno 5 mg (m)	780627	Lioresal 10 mg comp	Sí		Sí	
Biperideno 1 mg (m)	859892	Akineton 2 mg comp	Sí		Sí	
Cabergolina 0,25mg (m)	710401	Dostinex 0,5 mg comp	Sí		Sí	
Captopril 12,5 (m)	649459	Captopril Normon 25 mg comp	Sí		Sí	
Captopril 6,25 mg (c)	649459	Captopril Normon 25 mg comp	Sí		Sí	
Carbamazepina 100 mg (m)	609420	Carbamazepina Normon 200 mg comp	Sí		Sí	
Carvedilol 3,125 mg (m)	795377	Carvedilol Krka 6,25 mg comp	Sí		No	No
Citalopram 10 mg (m)	600222	Citalopram Normon 20 mg comp	Sí		Sí	
Citalopram 15 mg (m)	651319	Citalopram Normon 30 mg comp	Sí		Sí	
Clomipramina 37,5 mg (m)	695742	Anafranil 75 mg comp	Sí		Sí	
Clonazepam 0,25mg (m)	818997	Rivotril 0,5 mg comp	Sí		Sí	
Clorpromazina 12,5 mg (m)	777789	Largactil 25 mg comp	No	Sí	No	No

Tabla 1: Dosis obtenidas por fraccionamiento en el HUM (cont.)

Dosis obtenida por fraccionamiento	CN ¹ Medicamento fraccionado	Marca comercial medicamento fraccionado	Dosis contemplada en FT ⁴	Dosis contemplada en Uptodate®	Fraccionables para obtener dosis equivalentes	Fraccionables para pacientes con dificultades en la deglución
Clortalidona 12,5mg (c)	700570	Higrotona 50 mg comp	Sí		Sí	
Clortalidona 25 mg (m)	700570	Higrotona 50 mg comp	Sí		Sí	
Clotiapina 10mg (c)	654777	Etumina 40 mg comp	No	No	Sí	
Clotiapina 20 mg (m)	654777	Etumina 40 mg comp	Sí		Sí	
Clozapina 12,5 mg (m)	697423	Leponex 25 mg comp	Sí		Sí	
Codeina 14,35 mg (m)	796052	Codeisan 28,7 mg comp	No	Sí	No	Sí
Deflazacort 15 mg (m)	664131	Deflazacort Kern 30 mg comp	Sí		No	No
Deflazacort 3 mg (m)	640235	Zamene 6 mg comp	Sí		Sí	
Digoxina 0,125 mg (m)	610212	Digoxina Kern 0,25 mg comp	Sí		No	Sí
Diltiazem 30 mg (m)	608000	Masdil 60 mg comp	Sí		No*	No
Eritromicina 250 mg (m)	694016	Eritromicina Normon 500 mg comp	Sin ft	Sí	Sin ft	
Espironolactona 12,5 mg (m)	702969	Aldactone 25 mg comp	No	Sí	No	No
Fenitoina 50 mg (m)	650905	Sinergina 100 mg comp	Sí		No	Sí
Fenobarbital 50 mg (m)	793604	Luminal 100 mg comp	Sí		No	No
Flecainida 50 mg (m)	700055	Flecard 100 mg comp	Sí		Sí	
Fluoxetina 10 mg (m)	769497	Fluoxetina Cinfa 20 mg comp	No	Sí	Sí	
Furosemida 20 mg (m)	605560	Furosemida Kern 40 mg comp	Sí		Sí	
Haloperidol 5 mg (m)	989475	Haloperidol Esteve 10 mg comp	Sí		No	Sí
Hidralazina 12,5mg (m)	723295	Hydrapres 25 mg comp	Sí		No	Sí
Hidrocortisona 10 mg (m)	770073	Hidroaltesona 20 mg comp	Sí		Sí	
Hidrocortisona 5 mg (c)	770073	Hidroaltesona 20 mg comp	Sí		Sí	
Hidroxizina 12,5 mg (m)	713032	Atarax 25 mg comp	Sí		No	No
Ivabradina 2,5 mg (m)	712841	Ivabradina Cinfa 5 mg comp	Sí		Sí	
Levofloxacin 250 mg (m)	602811	Levofloxacin Normon 500 mg comp	Sí		Sí	
Levomopromazina 12,5 mg (m)	824391	Sinogan 25 mg comp	Sí		No	Sí
Levotiroxina 12,5 mcg (m)	698089	Eutirox 25 mcg comp	Sí		Sí	
Litio carbonato 100 mg (c)	700523	Plenur 400 mg comp	Sí		No	No
Litio carbonato 200 mg (m)	700523	Plenur 400 mg comp	Sí		No	No
Lorazepam 0,5 mg (m)	809558	Lorazepam Normon 1 mg comp	Sí		No*	Sí
Lormetazepam 0,5 mg (m)	607697	Lormetazepam Normon 1 mg comp	Sí		Sí	
Levodopa/Benserazida 100/25mg (m)	669770	Madopar 200/50 mg comp	Sí		Sí	
Levodopa/Benserazida 50/12,5mg (c)	669770	Madopar 200/50 mg comp	Sí		Sí	
Memantina 5 mg (m)	701426	Memantina Qualigen 10 mg comp	Sí		Sí	
Metformina 425 mg (m)	670938	Metformina Sandoz 850 mg comp	No	Sí	No	Sí

Tabla 1: Dosis obtenidas por fraccionamiento en el HUM (cont.)

Dosis obtenida por fraccionamiento	CN ¹ Medicamento fraccionado	Marca comercial medicamento fraccionado	Dosis contemplada en FT ⁴	Dosis contemplada en Uptodate®	Fraccionables para obtener dosis equivalentes	Fraccionables para pacientes con dificultades en la deglución
Metildigoxina 0,05 mg (m)	653426	Lanirapid 0,1 mg comp	Sí		Sí	
Metilprednisolona 2 mg (m)	842500	Urbason 4 mg comp	Sí		No	No
Metoprolol 25 mg (c)	952044	Beloken 100 mg comp	Sí		Sí	
Metoprolol 50 mg (m)	952044	Beloken 100 mg comp	Sí		Sí	
Midazolam 3,75 mg (m)	650887	Dormicum 7,5 mg comp	No	Sí	No	Sí
Nebivolol 1,25mg (c)	661198	Nebivolol Sandoz 5 mg comp	Sí		Sí	
Nebivolol 2,5 mg (m)	661198	Nebivolol Sandoz 5 mg comp	Sí		Sí	
Oxcarbazepina 150 mg (m)	605124	Oxcarbazepina Normon 300 mg comp	Sí		Sí	
Paroxetina 5mg (m)	658546	Paroxetina Mabo 10 mg comp	No	Sí	No	Sí
Piridostigmina 15 mg (c)	672101	Mestinon 60 mg comp	Sí		Sí	
Piridostigmina 30 mg (m)	672101	Mestinon 60 mg comp	Sí		Sí	
Pramipexol 0,09 mg (m)	665031	Pramipexol Normon 0,18 mg comp	Sí		Sí	
Pramipexol 0,35 mg(m)	665033	Pramipexol Normon 0,7 mg comp	Sí		Sí	
Prasugrel 5 mg (m)	603674	Efient 10 mg comp	Sí		No	No
Primidona 125 mg (m)	656560	Mysoline 250 mg comp	Sí		Sí	
Primidona 62,5 mg (c)	656560	Mysoline 250 mg comp	Sí		Sí	
Propranolol 5 mg (m)	696931	Propranolol Accord 10 mg comp	Sí		No	Sí
Quetiapina 12,5 mg (m)	603267	Quetiapina Qualigen 25 mg comp	No	Sí	No	No
Ramipril 1,25 mg (m)	602364	Ramipril Normon 2,5 mg comp	Sí		Sí	
Sertralina 25 mg (m)	635987	Sertralina Normon 50 mg comp	Sí		Sí	
Levodopa/Carbidopa 125/12,5 mg (m)	700580	Sinemet 250/25 mg comp	Sí		Sí	
Levodopa/Carbidopa 50/12,5 mg (m)	700579	Sinemet Plus 100/25 mg	No	Sí	No	Sí
Levodopa/Carbidopa 100/25 mg (m)	654765	Sinemet Retard 200/50 mg comp	Sí		Sí	
Sulfametoxazol/Trimetoprim 400/80 (m)	991919	Seprin Forte 800/160 mg comp	Sí		No	No
Tiamazol 2,5 mg (m)	700524	Tirodril 5 mg comp	Sí		Sí	
Tiaprida 50 mg (m)	835843	Tiaprizal 100 mg comp	Sí		Sí	
Trazodona 25mg (c)	606412	Trazodona Normon 100 mg comp	Sí		Sí	
Trazodona 50 mg (m)	606412	Trazodona Normon 100 mg comp	Sí		Sí	
Zolpidem 5 mg (m)	608414	Zolpidem Normon 10 mg comp	Sí		Sí	

1 CN: Código nacional; 2 COMP: Comprimido; 3 C: Cuarto; 4 FT: Ficha técnica; 5 M: Medio.

*Fraccionamiento avalado tras consultar con el laboratorio

En el caso de las 27 presentaciones (37,5 %) restantes, los laboratorios no facilitaron información que garantizase el fraccionamiento de comprimidos, por lo que se procedió a la búsqueda de alternativas. Para 4 de estas se encontró una alternativa oral comercializada de la dosis que se estaba obteniendo por fragmentación: eritromicina Estedi 250 mg cápsulas como alternativa a la eritromicina Normon 500mg, Gardenal 50 mg como alternativa a Luminal 0,1 (100mg), Efient 5 mg como alternativa a Efient 10 mg y Septrin 400 mg/80 mg como alternativa a Septrin 800/160 mg (tabla 2). Para otras 12 especialidades, se identificó al menos una alternativa comercializada de la dosis de partida con fraccionamiento avalado o bien una alternativa multidosis. El fármaco de partida y las alternativas adquiridas se resumen en la tabla 3.

Finalmente, se detectaron 11 presentaciones (15,3%), entre las cuales había 12 dosis, para las que no se consiguió una alternativa oral comercializada (tabla 4). Entre estas últimas, una presentación se eliminó por su baja rotación (dosis de metilprednisolona 2 mg) y para 2 fármacos se localizó una formulación magistral elaborable en el Servicio de Farmacia (dosis de espirolactona 125 mg y midazolam 3,75 mg). En total, 8 fármacos (11,1 %) en los que la divisibilidad en partes iguales no estaba garantizada continuaron fraccionándose: Para 2 de ellos, se determi-

no la conveniencia del fraccionamiento en el momento de la administración por falta de datos, valorándose individualmente con el facultativo prescriptor el balance beneficio-riesgo entre su uso y la adaptación a presentaciones comercializadas disponibles en el Hospital (dosis de acetazolamida 125 mg e hidralazina 12,5 mg). Los 6 fármacos restantes (correspondientes a 7 dosis) continuaron fraccionándose en el Servicio de Farmacia por tratarse de medicamentos peligrosos¹³ (dosis de acenocumarol 0,5 mg y paroxetina 5 mg) o debido a las complicaciones derivadas de su fraccionamiento en el momento de la administración por su elevado consumo medio (dosis de litio carbonato 100 mg, litio carbonato 200 mg, propranolol 5 mg, levodopa/carbidopa 50/12,5 mg y quetiapina 12,5 mg), fundamentando la decisión en la experiencia previa de uso ante la falta de una evidencia de mejor calidad.

Entre el 37,5% de los fármacos identificados inicialmente como no fraccionables había 9 con cubierta pelicular y 1 de liberación modificada (tabla 5). Cuatro de los 9 fármacos con cubierta pelicular se podían fragmentar para facilitar la deglución (*Sinogan*, *metformina Sandoz*, *Dormicum* y *propranolol Accord*) y en el caso de *Aldactone*, aunque esta información no está reflejada para la presentación de 25 mg, la presentación de 100 mg que también presenta película, podía fraccionarse incluso para dividir la dosis.

Tabla 2: Alternativas sólidas de la dosis buscada

Dosis obtenida	Fármaco de partida	CN ² Fármaco de partida	Alternativa localizada	CN ¹ de la alternativa
Eritromicina 250 mg (m) ⁴	Eritromicina Normon 500mg comp ³	694016	Eritromicina Estedi 250 mg cáp ¹	697589
Fenobarbital 50 mg (m)	Luminal 0,1 (100mg) comp	793604	Gardenal 50 mg comp	761833
Prasugrel 5 mg (m)	Efient 10mg comp	603674	Efient 5 mg Comp	700620
Sulfamet/tmp ⁵ 400/80 (m)	Septrin 800 mg/ 160 mg comp	991919	Septrin 400 mg/80 mg comp	823245

1 CAP: Cápsula; 2 CN: Código nacional; 3 COMP: Comprimido; 4 M: Medio; 5 SULFAMET/TMP: sulfametoxazol/trimetoprim

Tabla 3: Alternativas multidosis o de la dosis de partida

Dosis obtenida	Fármaco de partida	CN ¹ Fármaco de partida	Alternativa localizada	CN Alternativa
Amiodarona 100 mg (m) ³	Trangorex 200 mg comp ²	725101	Amiodarona 200mg Aurovitas comp	712861
Amlodipino 2,5 mg (m)	Amlodipino Normon 5 mg	602371	Amlodipino Almus 5 mg comp	662707
Carvedilol 3,125 mg (m)	Carvedilol Krka 6,25 mg comp	795377	Carvedilol Normon 6,25 mg comp	602561
Clorpromazina 12,5 mg (m)	Largactil 25 mg comp	777789	Largactil 40mg/ml gotas orales	677289
Codeína 14.35 Mg (m)	Codeisan 28,7 mg comp	796052	Codeisan 1,26 mg/ml jarabe	936518
Deflazacort 15 mg (m)	Deflazacort Kern 30 mg comp	664131	Zamene 30 mg comp	640243
Digoxina 0,125 mg (m)	Digoxina Kern 0,25 mg comp	610212	Lanacordin pediátrico 0,05 mg/ml solución oral	700522
Fenitoína 50 mg (m)	Sinergina 100 mg comp	650905	Epanutin Suspension 6 mg/ml	Medicamento extranjero
Haloperidol 5 mg (m)	Haloperidol Esteve 10 mg comp	989475	Haloperidol Prodes 2 mg/ml gotas orales	766949
Hidroxizina 12,5 mg (m)	Atarax 25 mg comp	713032	Hidroxizina Qualigen 25 mg comp	708640
Levomepromazina 12,5 mg (m)	Sinogan 25 mg comp	824391	Sinogan 40 mg/ml gotas orales	686796
Metformina 425mg (m)	Metformina Sandoz 850 mg	670938	Metformina 850 mg Cinfa comp	656367

1 CN: Código nacional; 2 COMP: Comprimido; 3 M: Medio

Tabla 4: Especialidades sin alternativa localizada

Dosis obtenida	Fármaco de partida	CN ¹ Fármaco de partida	Decisión consensuada
Acenocumarol 0,5 mg (m) ⁴	Sintrom 1 mg comp ²	654177	Fraccionamiento en farmacia (medicamento peligroso)
Acetazolamida 125 mg (m)	Edemox 250 mg comp	749267	Fraccionamiento en el momento de administración tras valoración
Espiroamolactona 12.5mg (m)	Aldactone 25 mg comp	702969	Fórmula Magistral
Hidralazina 12.5mg (m)	Hydrapres 25 mg comp	723295	Fraccionamiento en el momento de administración tras valoración
Levodopa 50 mg/carbidopa 12,5 mg	Sinemet plus 100 /25 mg comp	700579	Fraccionamiento en farmacia por alta rotación
Litio carbonato 100 mg (c) ³	Plenur 400 mg comp	700523	Fraccionamiento en farmacia por alta rotación
Litio carbonato 200 mg (m)	Plenur 400 mg comp	700523	Fraccionamiento en farmacia por alta rotación
Metilprednisolona 2 mg (m)	Urbason 4 mg comp	842500	Baja por poca rotación
Midazolam 3,75 mg (m)	Dormicum 7,5 mg comp	650887	Fórmula Magistral
Paroxetina 5 mg(m)	Paroxetina Mabo 10 mg comp	658546	Fraccionamiento en farmacia (medicamento peligroso)
Propranolol 5 mg (m)	Propranolol Accord 10 mg comp	696931	Fraccionamiento en farmacia por alta rotación
Quetiapina 12,5 mg (m)	Quetiapina Qualigen 25 mg comp	603267	Fraccionamiento en farmacia por alta rotación

1 CN: Código nacional; 2 COMP: Comprimido; 3 C: Cuarto; 4 M: Medio

Tabla 5: Fármacos con características galénicas especiales

Medicamento fraccionado	CN ¹	Característica
Aldactone 25 mg comp ²	702969	Recubierto con película
Atarax 25 mg comp	713032	Recubierto con película
Dormicum 7,5 mg comp	650887	Recubierto con película
Efient 10 mg comp	603674	Recubierto con película
Largactil 25 mg comp ²	777789	Recubierto con película
Metformina sandoz 850 mg comp	670938	Recubierto con película
Plenur 400 mg comp	700523	Liberación modificada
Propranolol Accord 10 mg comp	696931	Recubierto con película
Quetiapina Qualigen 25 mg comp	603267	Recubierto con película
Sinogan 25 mg comp	824391	Recubierto con película

1 CAP: Cápsula; 2 COMP: Comprimido

Tras la intervención, el porcentaje de dosis basadas en la evidencia pasó del 98,8% al 100%. Por su parte, el porcentaje de presentaciones que se fragmentaban sin estudios que garantizaran su utilización se redujo de un 37,5 % a un 11,1 %. Además, en el proceso de revisión, también se localizó una duplicidad con una presentación comercializada ya disponible en el hospital; la dosis obtenida por fragmentación de *Sinemet Retard 200mg/50mg* era equivalente a la dosis de *Sinemet Plus Retard 100 mg/25mg*. A pesar de que el fraccionamiento estaba avalado por la ficha técnica se optó por utilizar la presentación comercializada y dar de baja la ficha correspondiente a la presentación obtenida por fragmentación.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto que la mayoría de las dosis (98,8%) que se estaban obteniendo por fragmentación en el hospital son dosis con respaldo bibliográfico, encontrándose un 11,9% de discrepancias entre las posologías recogidas en la ficha técnica del medicamento y Uptodate®. Esta diferencia entre recomendaciones oficiales y recomendaciones basadas en la evidencia es coherente con observaciones previas realizadas en el campo de los medicamentos fraccionados y es una de las razones por las que es necesario recurrir a este proceso⁵. En este mismo sentido, es destacable que una cantidad del orden de 80 dosis no sean alcanzables con formas farmacéuticas sólidas orales comercializadas y que sea ne-

cesario recurrir al uso de formas líquidas multidosis, con las que el riesgo de errores de medicación aumenta; a la manipulación de formas farmacéuticas de dosis superior o a la formulación magistral. Trabajos similares, como el realizado por *Nissen et al.*¹² donde se evaluó la necesidad de manipular la forma farmacéutica de medicamentos comercializados en 97 hospitales de Queensland, constató que esta era una práctica habitual en el 80% de los centros estudiados. Además, en este mismo estudio, el 20% de los hospitales encuestados reconocieron fraccionar medicamentos inapropiados para esta práctica, incluyendo medicamentos de liberación modificada.

Pese a que existe poca bibliografía específica sobre el fraccionamiento de fármacos para la obtención de dosis equivalentes en dispensación hospitalaria, sí se han realizado estudios sobre manipulación de formas farmacéuticas sólidas, fundamentalmente para pacientes con dificultades en la deglución o para administración por sonda. En el año 2012 un artículo publicado en España sobre la modificación de formas farmacéuticas para administración por sonda nasogástrica también encontró procesamientos inadecuados de formas farmacéuticas sólidas, identificando que el 69,7% del personal encuestado había triturado comprimidos con cubierta entérica y el 66,2% algún comprimido de liberación modificada¹⁴. Estos resultados, eran coherentes con estudios publicados con anterioridad, alcanzándose para estas variables, datos de entre un 50 y un 78%¹⁵⁻¹⁷.

En el caso de los fármacos fraccionados en el servicio de farmacia, se detectó un solo fármaco (1,2%) de liberación modificada que estaba fraccionándose (*Plenur*) y no se recomendaba. El caso de *Plenur*, carbonato de litio, es el ejemplo paradigmático de las dificultades con que se encuentran los servicios de farmacia para proveer al hospital de dosis que aparecen recogidas en la propia ficha técnica. En este caso, se valora la posibilidad de administrar la posología que mejor se ajuste a la respuesta del paciente, siendo la mínima dosis comercializada de 400 mg en un comprimido que no debe fraccionarse. Como alternativa al carbonato de litio a dosis bajas, está descrita la posibilidad de utilizar fórmulas magistrales⁷, pero al tratarse de un medicamento en buena medida crónico, sería conveniente evaluar las ventajas e inconvenientes de modificar el tratamiento en un paciente ingresado, sustituyendo su medicación habitual por una fórmula magistral con características diferentes. La posibilidad de monitorizar niveles plasmáticos adquiere especial interés para este tipo de pacientes. En cualquier caso, la comercialización de dosis inferiores de este fármaco es una necesidad no cubierta por la industria. Por otra parte, se estaban fraccionando 9 fármacos recubiertos con película (tabla 5) que de acuerdo con ficha técnica no debían utilizarse con este propósito, no obstante, había al menos 4 en los que las razones por las que no estaba recogido este procedimiento no radicaban en su recubrimiento, dado que se aceptaba la fragmentación para facilitar la deglución. Además, el 100% de estos fármacos eran pulverizables y administrables por sonda nasogástrica de acuerdo con la guía de administración de medicamentos por sonda enteral Medisonda®. A este respecto, nuestra revisión encontró un total de 14 fármacos en los que la ficha técnica recogía la fragmentación para pacientes con problemas en la deglu-

ción, pero no para dividir el fármaco en dosis equivalentes (tabla 1). El motivo de esta diferencia puede radicar en la ausencia de ranura o bien deberse a que la subdivisión en dosis equivalentes es una propiedad autorizada por las agencias reguladoras si se cumple el ensayo descrito para este proceso en la farmacopea^{11,18}. Aunque se escapa a las pretensiones de este artículo, para este tipo de fármacos se abre la posibilidad de realizar el ensayo de divisibilidad en los hospitales cuando el responsable de su fabricación no lo realiza.

Más allá de aquellos fármacos con propiedades galénicas que desaconsejan el fraccionamiento, *Mc Gillicuddy*¹⁹ et al. realizaron en un centro de asistencia a la tercera edad de Irlanda, una evaluación similar a la llevada a cabo en nuestro hospital, clasificando las modificaciones realizadas en formas farmacéuticas orales para determinar si estaban basadas en la evidencia o no (definiendo esta cualidad como el cumplimiento de la licencia del producto o de las pautas de su guía de buenas prácticas (GBP de referencia). En su trabajo, detectaron un uso fuera de ficha técnica del 64,7 % y sin respaldo de la GBP del 44,7 %. Estos resultados de manipulación inadecuada están por encima de los detectados en nuestra revisión donde el porcentaje basal de uso inapropiado fue del 37,5 %.

El objetivo principal de nuestro trabajo consistió en reducir el uso inapropiado de comprimidos fraccionados y de esta forma optimizar la calidad de la dispensación. Llevar a cabo una revisión exhaustiva permitió no solo reducir el número de dosis sin evidencia y detectar duplicidades sino también implementar medidas que redujeron el fraccionamiento no avalado de un 37,5 % a un 11,1 % y permitió plantear nuevas vías a explorar para la obtención de las dosis que demanda la práctica clínica. La aplicación de este tipo de intervenciones asociada a otras medidas que ya han sido aplicadas con buenos resultados como el uso de alertas generadas en el momento de la prescripción cuando se detecta una dosis fraccionada inapropiada²⁰ puede ayudar a mejorar la calidad de la asistencia sanitaria desde el servicio de farmacia.

Cabe destacar algunas de las dificultades con las que nos encontramos al llevar a cabo nuestra intervención; entre ellas se encuentra el desabastecimiento de algunas formas farmacéuticas como *eritromicina Eستي 250 mg* o la retirada en noviembre de 2021 de *Gardenal 50 mg*. Este tipo de contingencias deben recordar que las necesidades y posibilidades del arsenal terapéutico disponible son dinámicas por lo que debe reevaluarse la situación de forma periódica.

CONCLUSIONES

Las dosis utilizadas en nuestro hospital se adecuan a las recomendaciones de la medicina basada en la evidencia. No obstante, gran parte de las dosis que se recomiendan en las fichas técnicas de formas farmacéuticas sólidas orales no están comercializadas, situación que conduce al fraccionamiento de fármacos. Existe un número importante de medicamentos que por su formulación podrían ser candidatos al fraccionamiento, pero la ausencia de ranura o de estudios desaconseja la divisibilidad. A este respecto, la realización de ensayos de conformidad con lo establecido en la Farmacopea desde los servicios de farmacia podría paliar la ausencia de estos por parte de la industria.

Una revisión en profundidad permitió detectar distintos tipos de errores asociados a la fragmentación de comprimidos y servir de punto de partida para buscar soluciones. Alternativas como cambios de marcas, formas multidosis o la formulación magistral han demostrado ser soluciones adecuadas para disminuir los errores asociados al fraccionamiento y optimizar la dispensación.

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

BIBLIOGRAFÍA

- Casaus Lara ME, Tarno Fernández ML, Martín de Rosales Cabrera AM, García Salom P. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria. [Monografía en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio 2014. [citado 25/08/2022]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
- Baudrit O, Baltodano E, Jiménez L. Review of the fractionation of medicines available in solid formulations (tablets). *www.wjpr.net*. 2016; 5(8).
- Stafford RS, Radley DC. The Potential of Pill Splitting to Achieve Cost Savings *J Manag Care*. 2002 Aug; 8(8):706-12.
- Bachynsky J, Wiens C, Melnychuk K. The practice of splitting tablets: Cost and therapeutic aspects. *Pharmacoeconomics*. 2002; 20(5):339-46.
- Cohen Jay S. Tablet Splitting: Imperfect Perhaps, but Better Than Excessive Dosing. *Journal of the American Pharmaceutical Association*. 2002; 42(2).
- Pharmaceutical Society of Australia. Australian pharmaceutical formulary and handbook : the everyday guide to pharmacy practice. Pharmaceutical Society of Australia; 2009. 510 p.
- Rua F. Administración de medicamentos ¿Se puede alterar la integridad de la forma farmacéutica? *Farmacéuticos Comunitarios*. 2011; 3(1):16-22.
- Catalan E, Padilla F, Hervás F, Pérez MA, Ruiz F. Fármacos orales que no deben ser triturados. *Enferm intensiva*. 2001; 12 (3):146-50.
- Suñe JM. Reformulación de especialidades farmacéuticas en los servicios de farmacia. *Farm Hosp*. 1996; 20(1):66-7.
10. Best Practices for Tablet Splitting | FDA [Internet]. [cited 2022 Aug 24]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/ensuring-safe-use-medicine/best-practices-tablet-splitting>
11. European Pharmacopoeia Online [Internet]. [cited 2022 Aug 24]. Available from: <https://pheur.edqm.eu/home>
12. Nissen LM, Haywood A, Steadman KJ. Solid medication dosage form modification at the bedside and in the pharmacy of Queensland Hospitals. *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 2009; 39(2):129-34.
13. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Documento técnico: Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. [Internet]. Barcelona; 2016 [cited 2022 Sep 13]. Available from: <https://www.insst.es/documents/94886/96076/medicamentos+peligrosos.pdf/480686aa-48fc-4b7b-b543-67fe0b32b1c-c?t=1527163426908>.
14. De Amuriza Chicharro N, Jiménez R, Zanuy AV, Gomis Muñoz P, Herreros De Tejada A. Evaluación de las prácticas de administración de fármacos por sonda nasointestinal y enterostomía en pacientes hospitalizados. *Nutr Hosp*. 2012; 27(3):879-88.
15. Seifert CF, Johnston BA. A nationwide survey of long-term care facilities to determine the characteristics of medication administration through enteral feeding catheters. *Nutrition in Clinical Practice*. 2005; 20(3):354-62.
16. Seifert CF, Frye JL, Belknap DC, Anderson DC. A nursing survey to determine the characteristics of medication administration through enteral feeding catheters. *Clin Nurs Res*. 1995;4(3):290-305.
17. Mateo MA. Nursing management of enteral tube feedings. *Heart & Lung*. 1996 Jul 1; 25(4):318-23.
18. Real Farmacopea Española en Internet [Internet]. [cited 2022 Aug 24]. Available from: <https://extranet.boe.es/farmacopea/index.php>
19. Mc Gillicuddy A, Kelly M, Sweeney C, Carmichael A, Crean AM, Sahn LJ. Modification of oral dosage forms for the older adult: An Irish prevalence study. *Int J Pharm*. 2016 Aug 20; 510(1):386-93.
20. Quinzler R, Schmitt SPW, Pritsch M, Kaltschmidt J, Haefeli WE. Substantial reduction of inappropriate tablet splitting with computerised decision support: a prospective intervention study assessing potential benefit and harm. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2009;9(1).



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