

Elaboración de un listado cuantitativo de especialidades medicinales para pacientes con epilepsia refractaria en tratamiento con dieta cetogénica

AUTORES

Farmacéutica Muguerra Analía Belén, Farmacéutico Emiliano Parandelli, Farmacéutica Gabriela Maier.

INSTITUCIÓN

Servicio de Farmacia, Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Antecedentes

La dieta cetogénica (DC) constituye un tratamiento no farmacológico para el manejo de la epilepsia refractaria. Esta DC se basa en variaciones en las relaciones entre lípidos e hidratos de carbono (HC) + proteínas (4:1 o 3:1). Al tratarse de una dieta restringida en HC y siendo pacientes polimedicados, debemos considerar el aporte de HC de los excipientes.

Objetivo

Identificar los principios activos (PA) prescritos habitualmente en los pacientes con DC y listar las especialidades medicinales (EM) de cada uno detallando su aporte de HC.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, observacional y transversal de los PA prescritos habitualmente en los pacientes con DC en tratamiento en nuestro hospital en dos etapas complementarias. Abarcó el período Julio 2018-Julio 2019 y se incluyeron las EM que alguna vez fueron parte de nuestro stock.

Las EM fueron clasificadas en: Fórmula cuali-cuantitativa (FCC) completa, sólo fórmula cualitativa (FC), sin fórmula (SF) y sin prospecto (SP). Se realizó un análisis estadístico porcentual. Se elaboró una tabla en Excel resumiendo la información obtenida (Tabla 2).

Resultados

Se analizaron 47 PA, 728 EM y 80 laboratorios.

Los resultados de cada etapa fueron: FCC completa 57,7% y 81,9%; FC 34,5% y 14,6%; SF 6,7 y 2,7%; SP 1,1 y 0,8%; respectivamente.

Se encontró que un 13,9% de las EM son libres de HC.

Conclusión

Se logró elaborar una tabla de consulta, conteniendo el aporte de HC de las EM. Se encontró que el porcentaje de EM libres de HC es bajo.

Palabra claves

Excipientes, dieta cetogénica, epilepsia refractaria, hidratos de carbono.

Abstract

Background

The ketogenic diet (KD) constitutes a non-pharmacological treatment for management of refractory epilepsy. This diet is based on variations in the relationships between lipids and carbohydrates (CH) + proteins (4:1 o 3:1). Because is a restricted diet in carbohydrates and its used in polymedicated patients we must take into consideration the contribution of CH of the excipients.

Objective

Identify the most commonly prescribed active ingredients (AI) in patients with KD and make a list of the medicinal specialties (MS) of each one detailing their contribution of CH.

Materials and Methods

We performed a described, prospective, observational and cross-sectional study of the most commonly prescribed active ingredients in patients with KD in our hospital in two complementary stages. The study was made from July 2018 to July 2019 and included the MS that were once part of our stock.

The ME were classified in: complete qualitative-quantitative formula (CQQF), only qualitative formula (OQF), without formula (WF) and without leaflet (WL). A percentage statistical analysis was performed. The obtained information was summarized on an Excel table.

Results

We analyzed 47 AI, 728 MS and 80 laboratories.

The results of each stage were: CQQF 57,7% and 81,9%; OQF 34,5% and 14,6%; NF 6,7 and 2,7%; NL 1,1 and 0,8%; respectively. It was found that 13.9% of the MS were CH free.

Conclusion

We found that the percentage of CH free MS was low. However we obtained a consultation table containing the contribution of CH from MS.

Key words

Excipients, ketogenic diet, refractory epilepsy, carbohydrates

Introducción

La dieta cetogénica (DC) constituye el tratamiento no farmacológico de eficacia probada más utilizado como un método alternativo para el manejo de la epilepsia refractaria desde 1921. La epilepsia es una enfermedad crónica que afecta al 0,5-1% de la población, de los cuales un 20-30% evoluciona hacia una forma refractaria al tratamiento clásico con fármacos antiepilépticos (FAE)¹

La DC consiste en la selección de alimentos que aportan un alto contenido en grasas, un bajo contenido en hidratos de carbono y un aporte de proteínas recomendados para la edad del paciente. Es una dieta rígida, matemáticamente calculada, individual y médicamente controlada(1). Existen variaciones en las relaciones entre lípidos e hidratos de carbono (HC) + proteínas (4:1 o 3:1), así como en la fuente lipídica (triglicéridos de cadena larga o media) sin ser diferentes en su efectividad, aunque si en la tolerancia y aceptación¹. La misma simula un estado de ayuno, de manera que se sintetizan cuerpos cetónicos a partir del metabolismo de los ácidos grasos. Las cetonas son utilizadas por el cerebro como combustible alternativo a la glucosa generando cambios metabólicos responsables del efecto antiepiléptico(2). La DC se agrega al tratamiento con FAE, siendo uno de los objetivos de la DC la suspensión gradual de los FAE, generalmente después de unos meses de buena respuesta al tratamiento.¹

Al tratarse de una dieta restringida en HC, no sólo hay que tener en cuenta el aporte dado por los alimentos, sino también los presentes en el tratamiento farmacológico de estos pacientes. Este dato resulta fundamental, ya que suelen ser pacientes polimedicados. De los excipientes que

aportan HC, es importante conocer si estos se absorben o no. Además hay que tener en cuenta aquellos excipientes que no favorecen la cetosis a pesar de no ser HC, como por ejemplo el citrato de sodio que si bien no es un HC interviene en el metabolismo de los HC ingresando al ciclo de Krebs. En el Hospital de Niños Sor María Ludovica de La Plata, se comenzó a implementar esta terapia desde el año 2009 y hasta la actualidad se han tratado 72 pacientes, resultando altamente efectiva durante la edad pediátrica incluso en lactantes, no solo en la reducción de crisis sino también se registró mayor conexión, rendimiento escolar, atención, sueño y se redujo el número de fármacos.³

Objetivo

Identificar los principios activos (PA) prescritos habitualmente en los pacientes con DC y listar las especialidades medicinales (EM) de cada uno detallando su aporte de HC.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, observacional y transversal de los principios activos (PA) prescritos habitualmente en los pacientes con DC en tratamiento en el HIAEP SM Ludovica de LP, durante el período Julio 2018-Julio 2019. De estos PA se incluyeron en el estudio las especialidades medicinales disponibles en el mercado que alguna vez fueron parte del stock del servicio de farmacia, así como las que han sido consultados de forma externa por ser parte del tratamiento habitual de pacientes ambulatorios.

El primer paso fue realizar una búsqueda bibliográfica para conocer cuáles eran los excipientes que participaban del metabolismo de los HC (Tabla 1)^{4 5}

Excipientes que aportan hidratos de carbono (si es posible, evitar su uso)		
Almidón carboximetilsódico	Glicerol/Glicerina	Propilenglicol
Almidón de maíz	Glucosa	Sacarosa
Almidón pre-gelatinizado	Lactitol	Sorbitol
Cellactose 80 (Lac + Celulosa)	Lactosa	Xilitol
Dextrosa	Maltitol	Debitter® (dextrosa)
Fructosa	Maltodextrina	Ludipress® (Lactosa)
Galactosa	Maltosa	
Excipientes que no aportan hidratos de carbono de manera directa, pero no favorecen a la síntesis de cuerpos cetónicos		
Ácido sórbico		
Citrato de sodio		
Etanol		
Triacetina		

Tabla 1: Excipientes que participan en el metabolismo de los hidratos de carbono

Posteriormente se investigó de cada especialidad medicinal la fórmula cuali-cuantitativa y se registraron las cantidades de los excipientes que aportaban HC.

El estudio constó de una primera etapa donde las fuentes de información fueron los prospectos de cada especialidad. Los mismos fueron buscados en la página de la ANMAT, así como en las páginas de cada laboratorio en particular. Ante la insuficiente información se llevó a cabo una segunda etapa, la cual incluyó el contacto directo con el laboratorio por vía mail y/o telefónica.

Las especialidades medicinales fueron clasificadas, de acuerdo con el relevamiento,

en: Fórmula cuali-cuantitativa completa, sólo fórmula cualitativa, sin fórmula y sin prospecto. Luego de la clasificación de las mismas, se realizó un análisis estadístico porcentual de cada una de ellas sobre el total de EM relevadas. Finalmente, se calculó el porcentaje total de especialidades medicinales libres de HC, respecto a la totalidad analizada.

Con los datos obtenidos, se elaboró un listado en Excel detallando: Grupo farmacoterapéutico, Principio activo, Nombre Comercial, presentación, mg de HC por unidad de dosificación o mililitro, Laboratorio, observaciones. (Tabla 2).

MEDICACION USUAL EN PACIENTES CON DIETA CETOGÉNICA						
Servicio de Farmacia - M.I.A.E.P "Sor María Ludovica"						
LAXANTES Y PROQUINETICOS						
PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACIÓN	mg DE HC/Unidad	LABORATORIO	Observaciones	
POLIETILENGLICOL	BARIX	Polietilenglicol 3350 polvo para adm. Oral	0 mg	Dominguez	LIBRE DE HDC	
	LAXIJEVE BALANCE	Polietilenglicol 3350 polvo para adm. Oral	0 mg	Elea	LIBRE DE HDC	
	LUMENOL	Polietilenglicol 3350 polvo para adm. Oral	0 mg	Austral	LIBRE DE HDC	
	TRACTOLAX	Polietilenglicol 3350 polvo para adm. Oral	0 mg	Eurofarma	LIBRE DE HDC	
HIDROXIDO DE Mg	LECHE DE MARGESIA PHILIPS	Hidróxido de magnesio	0 mg	Techiphere	LIBRE DE HDC	
	OFENCOLAN	Lactulosa jarabe al 65%	0 mg	Crasel		
LACTULOSA	LACTULON	Lactulosa polvo para solución oral	0 mg	Dr. LAZAR y Cía. S.A. Q. e. I.		
	CISAPRIDE	CISAPRIDE SOLUCION	Cisapride 1 mg/ml	Ludovica	PRESCRIBIR FORMULACION APTA PARA CETOGENICOS	
SIMETICONA	APLAT GOTAS	Simeticona gotas 4%	0 mg	Omega	LIBRE DE HDC	
	SIMECON PEDIATRICO	Simeticona gotas 4%	0 mg	Austral	LIBRE DE HDC	
	SIMECON GRAGEAS	Simeticona grageas mg	104,15 mg		Almidón de maíz, azúcar	
	CARGOGASOL GOTAS	Simeticona gotas 10%	0 mg	Montpellier	LIBRE DE HDC	
	FACTOR AG	Simeticona comprimidos 200 mg	13,5 mg	Casateo	Almidón pregelatinizado	
	FACTOR AG PEDIATRICO	Simeticona gotas 4%	191 mg/ml		Sorbitol, glicerina	
	SIMETICONA SUSPENSION			Ludovica		

Tabla 2: Listado de Excel de recolección de datos.

Resultados

Se analizaron 728 especialidades medicinales, correspondientes a 47 principios activos y 80 Laboratorios. Al finalizar la segunda etapa, respecto a la comunicación directa con los laboratorios, el 70% brindó la información requerida, y se eliminaron de la tabla 19 especialidades medicinales, por no encontrarse bajo comercialización.

Al clasificar la información relevada en la primera y segunda etapa, los resultados, expresados en porcentaje sobre el total de especialidades analizadas, fueron: Fórmula cuali-cuantitativa completa 57,7% y 81,9%; Sólo fórmula cualitativa 34,5% y 14,6%; Sin fórmula 6,7 y 2,7%; Sin prospecto 1,1 y 0,8%; respectivamente. (Tabla 3, Gráfico 1 y Gráfico 2)

De la totalidad de los datos analizados, se encontró que un 13,9% de las especialidades se pueden considerar libres de hidratos de carbono.

Discusión

Como se puede observar en los resultados obtenidos tras el análisis no fue posible conseguir el 100% de las FCC de las EM relevadas.

La recolección de los datos en la segunda etapa requirió múltiples explicaciones a los laboratorios para justificar la necesidad de conocer la fórmula. Si bien la respuesta en algunos casos fue positiva, en la mayoría de los laboratorios se consiguió que informaran solo las cantidades de excipientes que aportan HC y no la totalidad de la fórmula.

	1ra Etapa	2da Etapa
Fórm. Cualit-Cuanti	57,70%	81,90%
Solo Fórm. Cualitativa	34,50%	14,60%
Sin fórmula	6,70%	2,70%
Sin prospecto	1,10%	0,80%

Tabla 3: Resultado del análisis de las etapas 1 y 2.

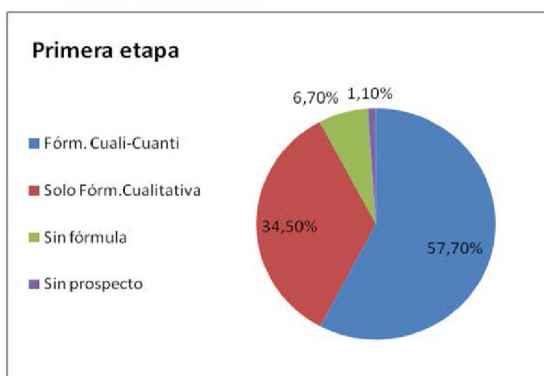


Gráfico 1: Resultados de la primera etapa.

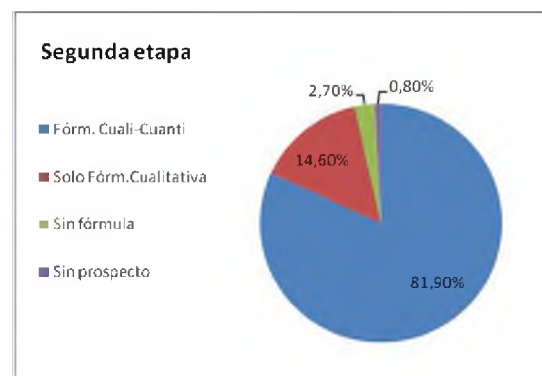


Gráfico 2: Resultados de la segunda etapa.

Esto introduce un posible error en el cálculo final del aporte por unidad de dosificación, siendo que no se puede constatar que la información brindada sea completa. La respuesta negativa por

parte de los laboratorios incluyó la no respuesta y la negativa a dar una respuesta por cuestiones de confidencialidad. Ante esta situación, se consultó la legislación vigente (Disposición de la ANMAT N°

5904/1996), la cual resulta confusa en cuanto a la obligatoriedad del laboratorio de declarar la fórmula cuali-cuantitativa de los excipientes de una especialidad medicinal. Tras una consulta telefónica a la ANMAT, mostraron predisposición a brindar la información faltante ante la respuesta negativa de los laboratorios.

Si bien el porcentaje de especialidades medicinales libres de hidratos de carbono no es alto, el poder conocer el aporte individual de cada una resulta fundamental al momento de adecuar la DC en estos pacientes. La tabla elaborada fue compartida con los servicios de Nutrición y

Neurología. La misma es dinámica y requiere actualización constante respondiendo a los cambios de las presentaciones comercializadas y a los cambios de formulación, así como también la inclusión de nuevas especialidades medicinales.

Conclusiones

Tras el relevamiento de las formulaciones y análisis realizado de los datos se logró elaborar una tabla de consulta, conteniendo el aporte de HC de las especialidades medicinales de uso frecuente en paciente bajo tratamiento de DC. Se encontró que el porcentaje de especialidades libres de HC es bajo.

Referencias bibliográficas

1- Marisa Armeno, Roberto Caraballo, María Vaccarezza, M. Julia Alberti, Viviana Ríos, Santiago Galicchi, et al. Consenso nacional sobre dieta cetogénica. *Rev Neurol* 2014; 59 (5): 213-223.

2- Cinqui G, Lorenzini L, Armeno M, Araujo C, Perez M. Dieta cetogénica. *Boletín N°39 CIME, Servicio de Farmacia Htal. Garrahan. Enero 2017. Disponible en: http://www.garrahan.gov.ar/PDFS/cime/dieta_cetogenica.pdf*

3- Alberti MJ, Borrás Iglesias R, Díaz Basanta S, Iribarne M, Moriones E, Sanchez A, et al. Dieta cetogénica como alternativa terapéutica en epilepsia refractaria. 10 años de experiencia. Comunicación libre N° 4476. *Conarpe 2019. Sociedad Argentina de Pediatría.*

4- Armeno M, Araujo C, Caraballo R. Mantenimiento de la dieta cetógena. En Caraballo R. *Dieta cetógena en el tratamiento de la epilepsia. 1ra ed.- Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Journal 2017. p 35-54.*

5- Vidal CJ. Sobre la alerta de la Food and Drug Administration (FDA) en relación con valores erróneos de glucemia por interferencia de otros azúcares. *JANO, N° 1762, 2010, p 61.*

6- *Vademecum Nacional de medicamentos de ANMAT, disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>*

7- *Disposición ANMAT N° 5904/1996. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/NORMATIVA/NORMATIVA/MEDICAMENTOS/DISPOSICION_ANMAT_5904-1996.PDF*