

Atención farmacéutica en el paciente pediátrico con dieta cetogénica

C. Cañete Ramírez¹, M. García Palomo²

¹Farmacéutica Adjunta. Servicio de Farmacia de Área Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. ²Farmacéutica Adjunta. Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

RESUMEN

La atención farmacéutica en el paciente pediátrico con dieta cetogénica es esencial para monitorizar su efectividad. El farmacéutico tiene un papel clave en la revisión de la composición de todos los medicamentos que recibe el paciente y en la elección de las alternativas más adecuadas. En algunos casos es necesaria la elaboración de fórmulas magistrales utilizando excipientes que no aporten hidratos de carbono y que sean compatibles con el medicamento.

Palabras clave: Dieta cetogénica, pediatría, formulación magistral.

ABSTRACT

Pharmaceutical care in paediatric patients on a ketogenic diet is essential for monitoring effectiveness of the diet, whereby the pharmacist plays a key role in revising the composition of all of the medications received by the patient, and selecting more appropriate alternatives. In some cases, it becomes necessary to create master formulas using excipients that do not contain carbohydrates and which are compatible with the medication.

Keywords: Ketogenic diet, paediatrics, master formula.

Introducción

La dieta cetogénica (DC) es una opción terapéutica en niños con epilepsia refractaria que no responden a los actuales fármacos antiepilépticos. Consiste en una dieta rica en grasa y pobre en hidratos de carbono y proteínas. Con esta dieta, se genera la producción hepática de cuerpos cetónicos como sustrato alternativo a la glucosa para su uso energético, y como parte esencial para la biosíntesis de membranas celulares y lípidos en un cerebro en desarrollo.

El mecanismo por el que la DC ejerce su efecto anticonvulsivo no está claramente dilucidado. Parece que optimiza el metabolismo celular activando las vías bioquímicas y genéticas en el cerebro en respuesta a la cetosis, a la reducción de glucosa y al au-

mento de ácidos grasos libres, lo que contribuiría a controlar la disfunción neuronal asociada a la actividad antiepiléptica. La DC es especialmente beneficiosa en dos entidades que cursan con alteración del metabolismo cerebral: el déficit del transportador de glucosa cerebral tipo 1 y el déficit de piruvato deshidrogenasa. No obstante, también se ha utilizado en otros síndromes epilépticos con buenos resultados, como en las crisis mioclónicas, atónicas, en aquellas que tienen su origen en displasias corticales y en el síndrome de Dravet¹.

Si la DC es efectiva, generalmente se mantiene durante 2 o 3 años, y estos niños deben monitorizarse por diferentes profesionales: neurólogos, dietistas y farmacéuticos. Es extremadamente importante calcular de manera precisa la cantidad diaria permitida de hidratos de carbono, grasas y proteínas. El farmacéutico tiene un papel esencial en el cálculo del contenido de hidratos de carbono, en los fármacos antiepilépticos, así como en el resto de medicación del paciente,

Correspondencia:

C. Cañete Ramírez. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. P.º de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

Correo electrónico: carme.canete@gmail.com ccanete@vhebron.net

Tabla 1

Excipientes que se deben evitar debido a su contenido en hidratos de carbono		
Excipientes contraindicados	Aporte (kcal/g)	Observaciones
Ácido ascórbico, ácido cítrico	4	Regulador del pH
Almidón de maíz, almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio	4	Diluyente
Almidón hidrogenado	3	Diluyente
Dextrosa	4	Diluyente
Etanol	7	Solvente
Fructosa	4	Diluyente
Glicerol/glicerina	4,2	Humectante, disolvente
Glucosa	4	Diluyente
Isomaltosa	2	Diluyente/saborizante
Lactosa	4	Diluyente
Maltitol	2,1	Saborizante
Maltodextrina	4	Diluyente
Manitol	1,6	Diluyente/saborizante
Propilenglicol	4	Solvente
Sacarosa	4	Diluyente, viscosante
Sorbitol	2,6	Diluyente/saborizante
Xilitol	2,4	Diluyente/saborizante

y en la elaboración de fórmulas magistrales cuando el medicamento comercializado no es adecuado.

Medicamentos aptos en la dieta cetogénica

Para mantener la eficacia de la DC se deben utilizar medicamentos que no contengan excipientes con hidratos de carbono en su composición, como son: sacarosa, almidón, lactosa, glucosa, fructosa, maltodextrina, polioles (sorbitol, manitol, maltitol, xilitol) o alcoholes (glicerol, etanol, propilenglicol). Por regla general, los jarabes y el polvo para suspensiones son las formas galénicas que contienen una mayor proporción en hidratos de carbono, por lo que se debe evitar su uso. Se recomienda emplear, siempre que sea posible, comprimidos, cápsulas, ampollas o viales bebibles. En caso de que la medicación deba administrarse por vía intravenosa (i.v.) y precise su dilución, ésta se llevará a cabo, siempre que el tipo de medicación lo permita, en suero fisiológico. Además, en el manejo de estos pacientes deben evitarse sueros glucosados i.v. y soluciones de rehidratación oral²⁻⁴.

Debemos considerar que algunos vehículos «sin azúcar» pueden contener otros excipientes que también contienen hidratos de carbono. Por ejemplo, el sorbitol no se absorbe de manera significativa en el organismo y su valor calórico es bajo comparado con la sacarosa. No obstante, el sorbitol contiene hidratos de carbono de manera significativa. En la tabla 1 se recogen los excipientes que se deben evitar debido a su contenido en hidratos de carbono, así como las kilocalorías por gramo (kcal/g) que aportan⁵.

Preferiblemente se utilizarán medicamentos que contengan excipientes libres de hidratos de carbono, indicados en la tabla 2.

Caso clínico

Paciente de 6 años de edad, ingresada en una unidad de cuidados intensivos pediátricos por presentar convulsiones refractarias a múltiples combinaciones de fármacos, debido a una encefalopatía autoinmune. Tras varios ciclos de corticoides, inmunoglobulinas, comas barbitúricos inducidos y tratamientos inmuno-

Tabla 2

Excipientes recomendados debido a su contenido libre de hidratos de carbono	
Excipientes indicados	Observaciones
Ácido clorhídrico, hidróxido de sodio	Regulador del pH
Aspartamo, sacarina, sucralosa, estevia	Edulcorante
Benzoato sódico, metilparabeno, propilparabeno, sorbato potásico	Conservante
Celulosa, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, celulosa microcristalina	Diluyente, viscosante
Cetrimida, laurilsulfato de sodio, polisorbatos/tween	Agente tensioactivo
Copolímero de ésteres de los ácidos poliacrílicos y metacrílicos, dióxido de titanio, óxido de hierro, sílice (v.p.5) coloidal	Agente de recubrimiento
Croscarmelosa de sodio	Disgregante
Crospovidona, polivinil pirrolidona, povidona	Diluyente, disgregante, aglutinante
Estearato magnésico	Lubricante
Polietilenglicoles	Disolvente, vehículo, plastificante
Talco	Agente opacificante

supresores, se decidió iniciar DC. Para conseguir su efectividad se plantearon las siguientes cuestiones:

¿Son seguros los medicamentos actuales desde el punto de vista de sus excipientes/diluyentes para iniciar la dieta cetogénica?

En el caso de la medicación i.v., la paciente estaba recibiendo levetiracetam, teicoplanina, noradrenalina, tiobarbital, ketamina, midazolam, paracetamol, metamizol y pantoprazol. Todos los fármacos son compatibles con suero fisiológico como diluyente, por lo que en todos los casos se evitó el uso de soluciones de glucosa al 5%.

La medicación que estaba recibiendo por sonda nasogástrica era la siguiente:

- Trimetoprima-sulfametoxazol (Septrin® jarabe 200/40 mg en 5 mL): 100 mg (en forma de trimetoprima) 3 días a la semana, equivalente a 12,5 mL del jarabe.
- Diazepam (Valium® 5 mg): 10 mg/8 h.
- Carbamazepina (Carbamazepina® Normon): 200 mg/8 h.
- Perampanel (Fycompa®): 4 mg por la noche.
- Fluconazol (Diflucan® suspensión): 150 mg/24 h.

En primer lugar, se revisó si los fármacos prescritos tenían en su composición excipientes contraindicados o de uso precautorio en la DC. Para ello, se buscó en las fichas técnicas su composición cualitativa y cuantitati-

va, teniendo en cuenta las diferencias que pueden existir entre marcas comerciales de un mismo principio activo.

¿Existen alternativas comercializadas?

Una vez identificados los excipientes, se debe revisar si existen alternativas comercializadas que estén exentas de éstos o los contengan en menor cantidad. Para ello, se calculó las kcal que aportarían en función de la dosis prescrita y de la cantidad en la que están presentes en los medicamentos. En la tabla 3 se muestran los medicamentos antes de iniciar la DC, con la posología, la composición cualitativa y cuantitativa de los excipientes contraindicados en DC, las kcal diarias que aportarían, y si existen alternativas comercializadas para el mismo principio activo y posología que nos aportan menos kcal diarias.

¿Se necesita adaptar/individualizar alguna de las alternativas encontradas mediante la formulación magistral?

Una vez encontradas las alternativas menos calóricas desde el punto de vista de los excipientes, se debe considerar si además es necesario recurrir a la formulación magistral para disponer no sólo de alternativas más efectivas para el paciente con DC, sino también más seguras desde el punto de vista de la manipula-

Tabla 3

Medicamentos antes de empezar la dieta cetogénica. Glucosa, sacarosa, lactosa y almidones (4 kcal/g), sorbitol (2,6 kcal/g) y glicerol (4,2 kcal/g)							
Medicamento prescrito	Pauta	Excipiente y cantidad	kcal/unidad	kcal/día	Medicamento alternativa	Excipiente y cantidad	kcal/día
Carmabazepina® Normon 200 mg comp.	200 mg/8 h	Almidón de patata	ND	ND	Tegretol® 200 mg	Exento	0 kcal
Seprin® pediátrico 8 mg/40 mg/mL susp.	12,5 mL (100 mg trimetoprima)	Sorbitol 70%, glicerol	1,76 kcal/mL	22 kcal	Seprin® pediátrico 20/100 mg	Carboximetil almidón	0,0475 kcal
Valium® 5 mg comp.	10 mg/8 h	Lactosa 100 mg, almidón de maíz	0,33 kcal/comp.	2 kcal	Diazepam® Prodes 10 mg comp.	Lactosa 49 mg	0,58 kcal
Fycompa® 4 mg comp.	4 mg/24 h	Lactosa monohidrato 157 mg	0,62 kcal/comp.	0,62 kcal	—	—	—
Diflucan® 40 mg/mL susp.	150 mg/24 h (3,75 mL)	Sacarosa 0,55 g/mL, glucosa 0,8 mg/mL	2,23 kcal/mL	8,37 kcal	Fluconazol® Normon 150 mg cap.	Lactosa 145 mg	0,6 kcal

ND: no disponible

Tabla 4

Vehículos recomendados en pacientes con dieta cetogénica		
Vehículos adecuados en la dieta cetogénica	pH	Composición
Carboximetilcelulosa 1%	6-8,5	Carboximetilcelulosa
Metilcelulosa 1%	5,5-8	Metilcelulosa
Syrspend SF	4,2	Almidón modificado, sucralosa, simeticona, carbonato cálcico, ácido cítrico, citrato de sodio, ácido málico, ácido benzoico (<0,1%)
Ora Plus	4,2	Celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, goma xantana, carragenanos, fosfato sódico, ácido cítrico, simeticona, sorbato potásico, metilparabeno
Ora Sweet SF*	4,2	Glicerol (9%), sorbitol (10%), sacarina sódica, goma xantana, aromatizantes, fosfato sódico, ácido cítrico, sorbato potásico, metilparabeno, propilparabeno

*Ora Sweet SF aportaría 0,64 kcal/mL debido a su contenido en glicerol y sorbitol.

ción por parte del cuidador y, con ello, facilitar la administración.

En el caso de carbamazepina, se trata también de un fármaco peligroso de la lista 2 según el Documento Técnico del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT)⁶. En caso de requerir manipulación, como en el aquí expuesto, que debe administrar-

se por sonda nasogástrica, hay que recurrir a la formulación magistral.

Como producto de partida se puede optar por comprimidos de la especialidad Tegretol® o por la materia prima.

La materia prima es insoluble en agua; por tanto, se elaboró una suspensión oral. Los excipientes vehículos también deben estar exentos de hidratos de carbono y

Tabla 5

Edulcorantes aptos para pacientes con dieta cetogénica

	Aspartamo	Sacarina	Sucralosa	Estevia
Tipo de edulcorante	Artificial	Artificial	Artificial	Natural
Ingesta diaria admitida en adultos	40 mg/kg	5-15 mg/kg	15 mg/kg	4 mg/kg
Ingesta diaria admitida en niños	ND	2,5-5 mg/kg	5 mg/kg	ND

ND: no disponible.

polioles, por lo que el vehículo más adecuado en caso de pacientes con DC serán las celulosas, o vehículos semielaborados que cumplan estas condiciones. En la tabla 4 se muestran los vehículos considerados adecuados para pacientes con DC⁷.

En este caso clínico, se buscó bibliografía para comprobar si está descrita una fórmula magistral de carbamazepina, y si los excipientes en los que está estudiada son compatibles en la DC. Se encontraron varias referencias en Ora Sweet SF y en Syrspend SF^{8,9}. También se podía optar por elaborar un vehículo más sencillo con celulosa (metilcelulosa o carboximetilcelulosa), ajustando el pH al de máxima estabilidad del principio activo, realizando una validación galénica y asignando, a falta de datos, una estabilidad de 14 días usando conservantes¹⁰.

Cabe destacar que en el caso de que el principio activo no sea palatable, se pueden añadir edulcorantes aptos para la DC¹¹⁻¹⁴ (tabla 5).

Discusión

Los pacientes con DC, como el del caso aquí presentado, tienen una restricción de la ingesta de hidratos de carbono, por lo que hay que tener en cuenta el contenido de azúcares y otros hidratos de carbono en la medicación del paciente. Para obtener esta información es necesario contactar con el laboratorio fabricante, ya que no están obligados a informar de ella en la ficha técnica del medicamento.

En general, las formulaciones líquidas contienen cantidades superiores de hidratos de carbono respecto a las formulaciones sólidas, que, a pesar de contener excipientes como lactosa o almidón, su total de hidratos de carbono por dosis en mg normalmente es inferior al de las formulaciones líquidas.

Puede ser necesaria la preparación de fórmulas magistrales para pacientes con DC. Para ello, se partirá preferentemente de la materia prima en vez de los medicamentos comerciales (comprimidos, cápsulas), ya que pueden contener excipientes con hidratos de carbono. Además, se utilizarán excipientes libres de hidratos de carbono y que sean compatibles con el principio activo:

Fórmulas magistrales orales líquidas

- Siempre que sea posible, partir de la materia prima.
- Como vehículo se recomienda utilizar carboximetilcelulosa, metilcelulosa u otros agentes suspensoros.
- En caso de necesitar un agente edulcorante, se recomienda utilizar estevia o edulcorantes artificiales (aspartamo, sucralosa, sacarina).
- Realizar una validación galénica y asignar, en ausencia de estudios de estabilidad, un plazo de validez de 14 días en nevera y envase cerrado. Una vez abierto, se debe guardar refrigerado y establecer una caducidad de 8 días (sin conservantes) o 14 días (con conservantes).

Fórmulas magistrales orales sólidas

- Siempre que sea posible, partir de la materia prima.
- Como diluyente se recomienda utilizar la celulosa microcristalina o el excipiente número 1 para cápsulas (contiene celulosa microcristalina + sílice coloidal).
- Establecer un plazo de validez hasta del 25% de la caducidad original, un máximo de 6 meses.

Conclusiones

La atención farmacéutica en el paciente con DC incluye las siguientes recomendaciones:

- Realizar una revisión de toda la medicación concomitante del paciente.

- Revisar los excipientes, calcular las kcal que aportan y realizar una búsqueda de las alternativas menos calóricas.
- En caso de no disponer de ninguna alternativa, realizar una búsqueda de la materia prima y proponer la elaboración de una fórmula magistral: revisar los excipientes indicados y realizar una validación galénica de la fórmula magistral.
- Hacer un seguimiento del cumplimiento del paciente. ■

Bibliografía

1. Pablos-Sánchez T, Oliveros-Leal L, Núñez-Enamorado N, Camacho-Salas A, Moreno-Villares JM, Simón-De las Heras R. Experiencia en el tratamiento con dieta cetogénica de la epilepsia refractaria en la edad pediátrica. *Rev Neurol*. 2014; 58(2): 55-62.
2. McElhiney LF, Cheng A, Meshberger L, Imai L. Calculating carbohydrate content of compounded medications for patients on a ketogenic diet. *Int J Pharm Compd*. 2010; 14(1): 21-25.
3. McElhiney LF. Challenges of compounding for patients on the ketogenic diet. *Int J Pharm Compd*. 2007; 11(2): 114-118.
4. Pedrón Giner C, coord. Manual para la práctica de la dieta cetogénica. Madrid: Nutricia S.R.L., 2016.
5. The Charlie Foundation for Ketogenic Therapies [internet], c1994-2019 [consultado el 2 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://charliefoundation.org/wp-content/uploads/2017/12/LowNoCarb-download.pdf>
6. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Barcelona, 2016 [última actualización en septiembre de 2016; consultado el 2 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.insst.es/documents/94886/96076/medicamentos+peligrosos/480686aa-48fc-4b7b-b543-67fe0b32b1cc>
7. Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la SEFH. Boletín Informativo. 2014; 4(3) [consultado el 2 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN32014final.pdf>
8. Jover Botella A, Márquez Peiró JF, González Loreiro MD, Pitaluga Poveda L, Selva Otaolaurruchi J. Analysing the stability of two oral carbamazepine suspensions. *Farm Hosp*. 2011; 35(1): 28-31.
9. Polonini HC, Loures S, De Araujo EP, Brandão MA, Ferreira AO. Stability of allopurinol, amitriptyline hydrochloride, carbamazepine, domperidone, isoniazid, ketoconazole, lisinopril, naproxen, paracetamol (acetaminophen), and sertraline hydrochloride in syrspond SF PH4 oral suspensions. *Int J Pharm Compd*. 2016; 20(5): 426-434.
10. Grupo de Trabajo de farmacotecnia de la SEFH. Boletín Informativo. 2015; 5(1) [consultado el 2 de diciembre de 2019]. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_1_2015.pdf
11. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food), 2013. Scientific opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. *EFSA J*. 2013; 11(12): 3.496.
12. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food), 2007. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on the presence of 1, 2-Benzisothiazolin-3-one as an impurity in saccharin use as a food additive. *EFSA J*. 2007; 5(1): 416.
13. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food), 2016. Safety of the proposed extension of use of sucralose (E 955) in foods for special medical purposes in young children. *EFSA J*. 2016; 14(1): 4.361.
14. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food), 2010. Scientific Opinion on the safety of steviol glycosides for the proposed uses as a food additive. *EFSA J*. 2010; 8(4): 1.537.