

DIETA CETOGENICA

NALLELY LÓPEZ, N.D.¹

RESUMEN

Históricamente se describió al ayuno como tratamiento de la epilepsia. La dieta cetogénica (DC), es alta en lípidos, baja en proteínas y en hidratos de carbono, es decir, se invierte el cociente normal con la finalidad de producir y mantener un estado de cetosis. La DC debe producir cuerpos cetónicos debido a la oxidación incompleta de los lípidos. Casi todos los estudios han logrado establecer una asociación entre cetonemia y eficacia anticonvulsiva. Mientras muchos estudios han sugerido que la cetosis persistente es esencial para la protección anticonvulsiva de la DC, otros han propuesto que la restricción de glucosa es la clave. Los PUFAs, se cree que actúan a nivel cardíaco sobre los canales de sodio y calcio, encuentros similares se han descrito en tejido neuronal.

Palabras claves: Epilepsia, Dieta cetogénica, Niños

INTRODUCCIÓN

Históricamente se describió al ayuno como tratamiento de la epilepsia. Ya en el tiempo de Hipócrates se empleaba la restricción dietética y el ayuno, lo cual se describe en el Nuevo Testamento (Marcos 9:14.29). Las dietas altas en lípidos fueron consideradas hace 140 años, pero el primer uso de la dieta cetogénica (DC) al parecer fue al principio del siglo pasado cuando un curandero y un médico ortopedista aconsejaron el ayuno y la oración como tratamiento para un niño con convulsiones^{1,2}. En ese tiempo (1921), Wilder introdujo el concepto de dieta con componentes cetogénicos y anticetogénicos para el tratamiento de la epilepsia, para imitar los cambios bioquímicos que se producen durante el ayuno^{1,7}. Grupos en Minnesota, Nueva York y Maryland estudiaron y emplearon la DC, pero este uso declinó con la aparición de difenilhidantoína en 1938^{1,2}. Ha sido utilizada como tratamiento de la epilepsia refractaria por 86 años y en el último decenio resurgió el interés por ella^{1,2,5,6,8}. La epilepsia es un desorden neurológico de convulsiones recurrentes espontáneas,

SUMMARY

Historically described fasting as a treatment for epilepsy. The ketogenic diet (KD), is high in fat, low in protein and carbohydrates, that is, the normal ratio is reversed in order to produce and maintain a state of ketosis. The KD should produce ketone bodies due to the incomplete oxidation of lipids. Almost all studies have established an association between ketonemia and anticonvulsant efficacy. While many studies have suggested that persistent ketosis is essential for the protection of the KD anticonvulsant, others have proposed that glucose restriction is the key. The PUFAs, are thought to act at the heart of the sodium and calcium channels, similar events have been described in neuronal tissue.

Key words: Epilepsy, Ketogenic diet, Children

causado por un desbalance entre la excitabilidad neuronal y su inhibición, con tendencia hacia la excitabilidad^{5,7}. Las manifestaciones clínicas de la epilepsia son convulsiones, las cuales pueden ser definidas como descargas desordenadas, aún rítmicas de una población de neuronas lo que da como resultado un cambio de conducta. Se sabe que durante una convulsión, las neuronas son sometidas a prolongadas despolarizaciones lo que condiciona cambios del foco epiléptico con alteraciones en la función del ácido-aminobutírico (GABA), incremento de la excitación sináptica, cambios en la concentración extracelular de los iones potasio o calcio⁵. Las crisis convulsivas recurrentes pueden conducir a muerte celular del cerebro⁵. Los niños con epilepsia, especialmente intratable, experimentan un gran impacto sobre su calidad de vida y/o función psicosocia⁵. Aproximadamente entre un 20-30% de los pacientes epilépticos no responden adecuadamente al tratamiento farmacológico⁷. Se ha reportado la eficacia de la DC en varios estudios, con ausencia de convulsiones hasta en el 60% de los pacientes y con descenso de más del 50% en la frecuencia de convulsiones hasta en el 35% de los pacientes¹. En una revisión sistemática de la literatura se concluyó que la DC parece ser eficaz al reducir la frecuencia de convulsiones en niños con epilepsia refractaria, con cese de las convulsiones en el 16% de los niños,

¹Licenciada en Nutrición del Instituto Politécnico Nacional de México Especialista en Nutrición Clínico Pediátrica del Hospital Infantil de México. Adscrita al Departamento de Gastroenterología y Nutrición del Instituto Nacional de Pediatría de México

Recibido para publicación: enero 14, 2011

Aceptado para publicación: julio 15, 2011

reducción mayor al 90% de las convulsiones en 32% y más del 50% de la reducción en las convulsiones en 56%⁹.

DEFINICIÓN

La DC es alta en lípidos, baja en proteínas y en hidratos de carbono^{1-3,5,6,8}, es decir, se invierte el cociente normal con la finalidad de producir y mantener un estado de cetosis^{3,7}. Esta dieta proporciona una alternativa energética para el cerebro con otro sustrato (cetonas)^{1,2,5,7}. La DC pretende simular el estado de ayuno^{2,5}, de tal forma que el ayuno disminuye la glucosa sérica y da por resultado una relación más baja de la insulina con el glucagón. La disminución de esta relación y el efecto del cambio en otras hormonas, como la adrenalina, estimulan la lipólisis en adipocitos². Los ácidos grasos que se liberan en la sangre sufren oxidación en el hígado, músculo cardíaco y esquelético. La oxidación de los ácidos grasos libres en las mitocondrias de estos tejidos da por resultado la formación de acetil coenzima A (CoA), que se condensa con oxaloacetato para incorporarse al ciclo de Krebs, sin embargo, durante el ayuno el hígado convierte la acetil CoA en acetoacetato; la reducción de este forma-hidroxibutirato⁷. Cuando estos cuerpos cetónicos se transportan a través de la barrera hematoencefálica se convierten en acetil CoA e ingresan al ciclo de Krebs. Posteriormente la cadena mitocondrial de transporte de electrones oxida el dinucleótido de nicotinamida adenina reducido (NADH) resultante, y disminuye el dinucleótido de flavina adenina (FADH₂) para formar ATP. Aunque los músculos cardíacos y esqueléticos pueden utilizar tanto ácidos grasos libres como cetonas, es necesario que los ácidos grasos se conviertan en cetonas para poder cruzar la barrera hematoencefálica². El objetivo de la DC es controlar las crisis convulsivas administrando la menor cantidad de medicación y reduciendo con ello al mínimo sus efectos colaterales^{3,6,10}. La DC clásica es basada en el consumo de triglicéridos de cadena larga en una proporción de hasta 3:1 a 4:1 de lípidos: proteínas + hidratos de carbono (cociente cetogénico: anticetogénico)^{1,4,8}, aunque también se ha utilizado con cocientes menores de forma exitosa¹.

MECANISMO ANTICONVULSIVO DE LA DC

La DC debe producir cuerpos cetónicos debido a la oxidación incompleta de los lípidos³. El mecanismo de la

DC sobre el control de las convulsiones es desconocido^{1,3,4,6,7,11}. Se han postulado hipótesis originales acerca del mecanismo anticonvulsivo de la DC han sido refutadas en ensayos clínicos, como acidosis sistémica, cambios electrolíticos e hipoglucemia¹. Actualmente existen varias hipótesis sobre el mecanismo de acción de la DC. Varios aspectos clave pueden dar como resultado protección contra las convulsiones, tales como los cuerpos cetónicos, ácidos grasos libres (particularmente ácidos grasos poliinsaturados), la restricción de glucosa, o bien los tres⁸.

CUERPOS CETÓNICOS

Casi todos los estudios han logrado establecer una asociación entre cetonemia y eficacia anticonvulsiva. El efecto protector generalmente tarda días a semanas del inicio de la cetonemia, la cual puede aparecer en las primeras horas después del inicio de la DC⁸. Niveles plasmáticos elevados de -hidroxibutirato se observan durante el tratamiento con DC, sin embargo, estos niveles no correlacionan con protección para las convulsiones⁸. Niveles de acetona (1 milimolar) fueron detectados en los cerebros de 5 de 7 pacientes tratados con DC quienes tenían bien controlada la epilepsia empleando resonancia magnética espectroscópica. Los autores concluyeron que la acetona contribuye al efecto anticonvulsivo, aun cuando en 2 pacientes libres de convulsiones no se detectó acetona⁸. Estudios farmacodinámicos in vivo, han sugerido que el acetoacetato y la acetona pueden actuar como agentes anticonvulsivos, aunque no existe evidencia de que los cuerpos cetónicos puedan directamente modular la transmisión sináptica y/o la excitabilidad neuronal⁸. Recientemente se ha sugerido que el acetoacetato y/o sus subproductos metabólicos, acetona, pueden activar una clase de fuga de los canales de potasio conocido como canales de dos poros de potasio (K2P), el cual representa una familia diversa de subfamilias de canales que generalmente hiperpolarizan membranas celulares y regulan membranas excitables, pre y post sinapsis. Estos canales pueden ser modulados por cambios en pH, osmolaridad, temperatura, presión mecánica y ciertos ácidos grasos. La DC produce elevación de cuerpos cetónicos y/o ácidos grasos así como de los canales K2P, sin embargo, hacen falta estudios⁸.

RESTRICCIÓN DE GLUCOSA

Mientras muchos estudios han sugerido que la cetosis persistente es esencial para la protección anticonvulsiva de la DC, otros han propuesto que la restricción de glucosa es la clave. Además de la cetosis, se desarrolla cetonemia, otra consecuencia inmediata de la restricción energética y/o de la DC es una reducción moderada de la glucosa sanguínea. Greene et al., formularon la hipótesis de que la restricción energética reduce la producción de energía a expensas de glucólisis, lo cual limita la capacidad de la neurona para alcanzar (y mantener) altos niveles de actividad sináptica necesaria para originar las convulsiones¹². Otros han formulado la hipótesis de que la restricción de glucosa durante el tratamiento con DC activa canales de ATP sensible a potasio (KATP). Estos canales son puerta-ligando receptores expresados a través del sistema nervioso central, en neuronas y glia; actúan como sensores metabólicos conectando la excitabilidad de la membrana celular a niveles fluctuantes de ATP y ADP. La activación de este receptor por niveles reducidos de ATP/ADP abre el canal y conduce a hiperpolarización. Cuando la glucosa es limitada, los canales KATP pueden abrirse e hiperpolarizar la célula cuando las concentraciones de ATP intracelular disminuyen. Inversamente, cuando la glucosa está presente y las concentraciones de ATP se elevan, los canales KATP se cierran. Estos canales pueden proporcionar una medida de protección contra una variedad de factores de estrés como hipoxia, isquemia e hipoglucemia, y se cree que regulan el umbral de convulsiones. Son abundantes en la sustancia negra, región del cerebro de la cual se piensa que actúa centralmente en la propagación de la actividad convulsiva, por lo que se cree que puede regular esta actividad⁸. De acuerdo a lo anterior, los canales de KATP deben permanecer cerrados durante el tratamiento con la DC y así contribuyen a la despolarización de la membrana celular glial. Sin embargo, al parecer los canales KATP son selectivamente activados durante la administración de una dieta alta en lípidos y baja en glucosa. Estos canales son regulados vía glucolítica y la enzima glucolítica gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa sirve como una proteína accesoria para los canales KATP y regula directamente su actividad. La reducción observada en la vía glucolítica después del tratamiento con DC (específicamente la concentración de fructosa-1-6-bifosfato, enzima clave en la regulación de la glucólisis) es consistente con esta idea. La vía glucolítica puede ser limitada como una consecuencia

de la elevación de ATP y niveles de citrato con el tratamiento con DC, ya que ambos retroalimentan la inhibición de la glucólisis⁸. Se ha formulado la hipótesis de que la acumulación de ácidos grasos libres en el tratamiento con DC puede estimular la activación de los canales KATP. Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) atraviesan libremente la barrera hematoencefálica, los ácidos grasos saturados son transportados a través de la barrera hematoencefálica vía acarreadores. Los ácidos grasos que se intercalan dentro de las membranas celulares han mostrado interacción potencial con los canales de KATP, específicamente reduciendo su afinidad (e inhibiendo) por el ATP⁸.

ÁCIDOS GRASOS

Los PUFAs, el ácido docosaheptaenoico (DHA, omega 3), ácido araquidónico (AA, omega 6) y eicosapentaenoico (EPA, omega 3), se cree que actúan a nivel cardíaco sobre los canales de sodio y calcio, encuentros similares se han descrito en tejido neuronal. Se sugiere que la DC induce elevaciones de PUFAs, DHA y/o ARA, que pueden actuar limitando la excitabilidad neuronal y disminuyendo la actividad convulsiva^{5,8}. Los PUFAs podrían bloquear la actividad enzimática por varias vías: 1) pueden inhibir la actividad de los canales iónicos. La familia omega 3 ha mostrado que inhibe el voltaje de los canales de sodio y calcio, incrementa la resistencia¹⁰ inducida por bicuculina, pentileno tetrazol o glutamato, y prolonga el tiempo de recuperación de inactivación de las neuronas del hipocampo. 2) en conjunto con los cuerpos cetónicos, los PUFAs pueden activar una clase de canales de K^{2P} sensible a lípidos. 3) Los PUFAs pueden incrementar la actividad de Na/K ATPasa (bomba de sodio). Niveles elevados de PUFAs omega 3 y niveles disminuidos de omega 6 en las membranas plasmáticas incrementan significativamente la función de la bomba de sodio. Estos hallazgos indican que elevaciones de los niveles de PUFAs en el cerebro después del tratamiento con DC pueden ayudar a reducir la hiperexcitabilidad por una variedad de mecanismos⁸.

SISTEMAS NEUROTRANSMISORES

Hipótesis noradrenérgica. El incremento del tono noradrenérgico tiene como resultado efecto anticonvulsivo. Esta hipótesis postula que la DC tiene

efecto sobre la producción de norepinefrina, neuropéptido Y (NPY) y galanina, que en conjunto tienen efecto anticonvulsivo^{8,11}. Ensayos realizados en animales sugieren que la DC parece evitar que la norepinefrina sea reabsorbida por las neuronas, lo que ayuda en el control de la excitabilidad. Así mismo, la restricción energética de la DC incrementa la concentración del NPY, que inhibe la sinapsis de glutamato (neurotransmisor de gran excitabilidad)⁸.

Hipótesis GABAérgica. Una de las hipótesis más populares para la acción de la DC involucra al ácido aminobutírico (GABA)^{5,7,8,11} el mayor inhibidor de neurotransmisores^{7,8}. La DC inhibe potencialmente las convulsiones inducidas por pentilene-tetrazol, bicuculina, picrotoxina y -butirolactona. Yudkoff et al., propusieron que la cetosis provoca un cambio en el metabolismo de aminoácidos favoreciendo de esta manera la producción de GABA. Los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos son metabolizados a acetil CoA para entrar al ciclo de Krebs, lo que involucra un elevado consumo de oxaloacetato, el cual es necesario para la transaminación de glutamato a aspartato por lo que su baja concentración no lo permite, favoreciendo así la disponibilidad de glutamato y se produce GABA. Otro transmisor, el aspartato, produce excitabilidad y al no tener los sustratos suficientes para su síntesis, disminuya la concentración y como consecuencia la excitabilidad de las neuronas⁸.

INDICACIÓN

La DC es indicada después de que el tratamiento con múltiples medicamentos anticonvulsivos han fallado^{1,2,7,11,12}, en la actualidad se define que estos pacientes tienen epilepsia intratable^{1-3,5,7,11}. La DC ha sido empleada en pacientes con una variedad de tipos de convulsiones^{1,2,11} como crisis de ausencia, convulsiones mioclónicas, atónicas, tónico generalizadas, clónicas, clónico tónicas, parciales complejas, parciales simples y parciales con generalización secundaria, asimismo, se ha empleado en síndromes epilépticos, incluyendo el síndrome de Lennox Gastaut, espasmos infantiles, epilepsia mioclónica astática, síndrome Dravet, esclerosis tuberosa, síndrome Landau-Kleffner y síndrome de Rett^{1,2}. El único tipo de convulsión que puede no tener una respuesta rápida (definida como pacientes libres de convulsiones dentro de las primeras 2 semanas de haber iniciado la DC y haber permanecido libre de convulsiones por un periodo mayor a 6 meses) son las convulsiones parciales complejas, aunque

muchos pacientes con convulsiones de inicio parcial tienen buenos resultados¹. Asimismo se ha empleado en errores innatos del metabolismo como el síndrome de proteína transportadora de glucosa y la deficiencia del complejo deshidrogenasa de piruvato, puede ser tratamiento en la deficiencia de fosfofructocinasa^{1,7,11}. La DC ha sido utilizada en niños de todas las edades principalmente, sin embargo, también se ha utilizado en adultos con epilepsia parcial^{1,11}. Un estudio retrospectivo evaluó la eficacia, tolerancia y efectos adversos de la DC en lactantes con epilepsia refractaria, reportaron eficacia similar a la reportada en la literatura, hubo reducción en los medicamentos anticonvulsivos, mejoró la conducta y atención, con adecuada tolerancia y parámetros de crecimiento, por lo que concluyen que la DC debe ser considerada como eficaz y segura¹³. En un estudio retrospectivo se determinó la efectividad de la DC en una población de adolescentes y concluyeron que es eficaz y bien tolerada, aunque los efectos adversos más frecuentes reportados fueron pérdida de peso y alteración en el ciclo menstrual¹⁴.

CONTRAINDICACIONES

Son contraindicaciones absolutas para el uso de DC deficiencia de piruvato carboxilasa y fosfatasa deshidrogenasa de piruvato. No debe administrarse en las deficiencias de carnitina (primaria y secundaria), defectos del ciclo de la carnitina, trastornos mitocondriales como los que comprenden los defectos de la -oxidación y deficiencias de la cadena de transporte de electrones, acidurias orgánicas, defectos cetogénicos y citolíticos, porfiria intermitente aguda. Existen contraindicaciones relativas como en el caso de algunas citopatías mitocondriales, aunque puede ser útil en algunas deficiencias del complejo^{1,2,11}.

INICIO

La implementación de la DC ha tenido variaciones, como el inicio con un periodo de ayuno o sin él^{5,6,8,14} o el tipo de lípidos que se empleará, el cociente cetónico con el que se iniciará o si será gradual el incremento durante varios días, y si el aporte energético se aportará desde primer día o se dará gradual, estando el paciente hospitalizado, tiempo en el cual se monitorizan glucosa sanguínea, cetonas urinarias, estado de hidratación^{5,6,8}. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado que comparó el inicio de la DC de forma tradicional (con ayuno)

versus inicio gradual. Los autores concluyeron que el inicio con DC de forma gradual, resulta en menos efectos adversos y es mejor tolerada, manteniendo la eficacia¹⁴. Antes de iniciar la DC, se realiza historia médica a los pacientes, evaluación física, evaluación nutricional (antropometría e historia dietética) y evaluación bioquímica, y se verifica que el paciente no tenga algún desorden metabólico que pueda afectar la capacidad para producir cantidades adecuadas de cuerpos cetónicos¹.

Energía. El aporte energético se determina por el estado nutricional, la ingesta dietética previa al inicio de la dieta y por las recomendaciones de energía¹. La DC debe aportar energía suficiente para permitir crecimiento óptimo, desarrollo y actividad normal³. Una modalidad para el inicio de la DC es disminuyendo la ingesta de hidratos de carbono en el curso de 24 horas, posteriormente el paciente permanece en ayuno, permitiendo únicamente el aporte hídrico¹. Se realizan mediciones de glucosa cada 4-6 horas^{1,10}, consintiendo niveles de 25-40 mg/dl^{1,2}, y solo se ofrece tratamiento si el paciente está sintomático (letargia extrema, emesis grave, etc.)^{1,2,10}. Una vez establecido el aporte energético y el cociente con el cual se iniciará la DC, el día 1 se aporta 1/3 de la energía planeada, se incrementa a 2/3 en el día 2 y el aporte energético total se brinda en el día 3^{1,2,6}. Tradicionalmente la DC se inicia con ayuno previo. En niños pequeños, el ayuno requiere mayor vigilancia en hospital por la posible presencia de acontecimientos adversos agudos. Se vigila la glucemia cada 4 horas hasta que el niño se encuentra en cetosis². La forma tradicional de iniciar la DC es con cociente 4:1, cuando se inicia con un cociente menor como 3:1 se aporta toda la energía desde el primer día^{2,5-7,10}. La forma descrita del manejo la DC en la Clínica Mayo es haciendo incrementos paulatinos del aporte de lípidos, lo cual a su vez disminuye el aporte de hidratos de carbono. El tiempo requerido para invertir el cociente habitual es de 4 días. Si se realizan cambios bruscos en el cociente cetogénico se puede condicionar náusea y vómito³. El aporte energético puede reducirse en 75-80% de la ingesta diaria recomendada. Las proporciones de los nutrientes oscilan entre 80-90% del valor energético total provenientes de lípidos^{5,15}, 4-5% de hidratos de carbono, dependiendo del cociente indicado⁵.

Proteínas. Se debe aportar la recomendación diaria ingerida^{3,10}, aunque existen referencias que sugieren 1-1.5 g/kg/d, con flexibilidad de incrementar el aporte si se presenta detención del crecimiento lineal^{1,3,5}. Se sugiere

verificar el tipo de proteínas ya que puede contener cantidades elevadas de aminoácidos glucogénicos.

Aporte hídrico. La ingesta de líquidos es controversial ya que existen tendencias para restringir o no el aporte hídrico. Cuando la ingesta se restringe, el aporte será de 60-70 ml/kg/d aproximadamente^{2,10}, o bien aportar el 80% de los requerimientos⁵, un aporte mayor suele dificultar mantener el estado de cetosis, mientras que menor volumen puede favorecer estreñimiento, deshidratación y mayor riesgo de nefrolitiasis^{2,10}.

Vitaminas y nutrimentos inorgánicos. Debe suplementarse a todos los pacientes debido a que la DC es nutricionalmente incompleta, es deficiente en vitaminas hidrosolubles (B y C) y vitamina D. Es baja en calcio, magnesio, hierro, zinc, selenio y cobre por lo que se debe aportar el 100 de las IDR^{1-3,5,6,10}. A los pacientes con historia familiar de nefrolitiasis o con una proporción urinaria alta de calcio: creatinina se les indica citrato¹. La DC puede originar carencia secundaria de carnitina, por lo que puede ser necesario suplementar^{2,7}. Al iniciar la DC se debe monitorizar glucosa sanguínea, cetonas urinarias y signos vitales².

TIPO DE LÍPIDOS

El tipo de lípidos empleados en la DC ha sido objeto de estudio. La DC clásica utiliza triglicéridos de cadena larga (TCL), pero existe la variedad de DC que emplea triglicéridos de cadena media (TCM), que tienen la característica de ser más cetogénicos^{1,3,5} que los TCL, al ser más fácilmente transportados al interior de la célula.

Tabla 1
Aporte energético propuesto

Edad	Energía (kcal/kd/d)
0-12 meses	90-100
13-24 meses	80-90
25-36 meses	70-75
4-6 años	65-68
7-10 años	55-60
11 años	30-40

American Dietetic Association

Así, la DC con TCM al tener mayor producción de cuerpos cetónicos, permite un menor contenido de lípidos, con subsecuente mayor aporte de proteínas e hidratos de carbono en la dieta^{1,10}. Clínicamente, no parece haber diferencia en la eficacia entre DC con TCL o TCM. Sin embargo, los pacientes alimentados con DC y TCM tienen más probabilidad de experimentar distensión abdominal y diarrea en comparación con los alimentados con DC y TCL^{1,5,10}, aunque esta última es menos palatable y los pacientes alimentados con este régimen son más propensos a presentar estreñimiento. Se ha desarrollado una DC en la cual se incluyen ambos tipos de lípidos (TCM y TCL)¹.

CÁLCULO DE LA DC CLÁSICA (TCL)

Se establece el aporte energético, el cual se divide entre las kcal/unidad. Las kcal/unidad se obtienen multiplicando el cociente cetogénico por 9 kcal (provenientes de lípidos) y el cociente anticetogénico multiplicado por 4 kcal (provenientes de hidratos de carbono y proteínas), ambos resultados se suman y el resultado final son las kcal/unidad (Tabla 2). Una vez que se dividió el aporte energético total entre las kcal/unidad, el resultado obtenido es el total de unidades por día. Estas unidades se multiplicarán por el cociente cetogénico (1.1, 1.6, 2.2 o 2.8, etc.) y el resultado será el número de gramos de lípidos a otorgar del valor energético total. Posteriormente, se multiplican estas mismas unidades por el cociente anticetogénico (1) y el resultado será el número de gramos que se otorgarán como proteínas e hidratos de carbono. Se establece primero el aporte proteico y los gramos restantes se darán como hidratos de carbono.

CETOGÉNICO: ANTICETOGÉNICO

Ejemplo. Cociente cetogénico : anticetogénico 1.1:1 en donde las kcal/unidad son 13.9. Así, si el aporte energético destinado son 1200 kcal estas se dividen entre 13.9 kcal/unidad dando como resultado 86.3 unidades por día. Estas 86.3 unidades se multiplican por 1.1 para obtener los gramos provenientes de lípidos, siendo estos 94.3 g al día. De igual manera, las 86.3 unidades se multiplican por el cociente anticetogénico, que es 1, para obtener los gramos de proteínas + hidratos de carbono, que serán 86 g por día, de estos gramos se resta el aporte proteico que se aportará al niño, y los gramos sobrantes serán destinados como aporte de hidratos de carbono. En la actualidad, existen programas de computadora

diseñados para calcular DC (Keto Perfect para Windows, 1999; KetoCalculator).

DC con TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA

La DC con TCM puede calcularse con las siguientes proporciones de los nutrimentos: proteínas 10% (que puede modificarse la proporción de acuerdo a la ingesta diaria recomendada); Hidratos de carbono 18% del valor energético total; Lípidos (TCL) 12% del valor energético total, y TCM 60% del valor energético total. Al iniciar el tratamiento con TCM, es necesario hacer la introducción de manera paulatina, en un inicio con 10 a 15 ml al día e incrementando de 10 a 20 ml por día. Cada una de las 3 comidas del día debe proporcionar una tercera parte de la cantidad total de TCM^{3,5,7,10}.

CONTROL DE LAS CONVULSIONES

Una vez iniciada la dieta suelen transcurrir entre 10 y 21 días antes de lograr el control de las convulsiones. Si no se logran controlar las crisis en un periodo de 2-3 meses, debe suspenderse^{2,3}.

EFFECTOS ADVERSOS

La DC es una terapia no del todo benigna, con subsecuentes efectos colaterales, algunos son predecibles, prevenibles y tratables, tales como la deshidratación y la hipoglicemia. Muchos pacientes pueden presentar acidosis leve al inicio, cetosis excesiva^{1,6,10}. En la tabla 4 se mencionan los efectos colaterales por sistemas^{1,11}.

Gastrointestinales. Se presentan complicaciones gastrointestinales como estreñimiento, pancreatitis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dolor abdominal^{1,6,10}, que pueden ser tratadas con adecuada ingesta hídrica, ajustes en la dieta y laxantes¹.

Crecimiento y nutrición. Puede presentarse detención del crecimiento (peso y talla), principalmente niños menores de 2 años^{1,2,10}. Se realizó un estudio para examinar el crecimiento de niños alimentados con DC clásica y con TCM, así como para ver la relación entre crecimiento, energía y proteínas. Encontraron reducción en el puntaje z de peso y talla durante el tratamiento con la DC en ambos grupos, y no se encontró alguna diferencia entre dietas, aun cuando la ingesta de proteínas fue mayor en el grupo de TCM¹⁶. Otro estudio prospectivo evaluó el estado nutricional de niños tratados con DC clásica y con TCM, en ambos

grupos se encontró crecimiento lineal pero no mejoría del indicador talla para la edad, con descenso del percentil de peso. Ambas dietas cubrieron el aporte de nutrimentos, excepto folato y fósforo¹⁷. Se pueden observar deficiencias de vitaminas y nutrimentos inorgánicos^{1,2,5,10}. Se han reportado casos de hipoproteinemia grave^{6,10}, así como de osteopenia^{6,18}. El calcio y la vitamina D pueden ser inadecuados, y el tratamiento para la epilepsia puede repercutir en el metabolismo y la salud ósea. Se realizó un estudio longitudinal en niños de 1 a 14 años con epilepsia intratable, para describir el estado de la vitamina D y se concluyó que los niños tratados con anticonvulsivos tenían pobre estado de vitamina D, que mejoró después de 3 meses de ser tratados con DC y suplementos de vitamina D¹⁸.

Nefrolitiasis. Uno de los efectos más frecuentes es la nefrolitiasis^{1-3,6,7,10,19} secundaria a hipercalciuria, hipocitraturia, hiperuricosuria, aciduria y restricción hídrica, que contribuyen a la formación de litos, principalmente de urato o calcio^{1-3,6,10,19}. En pacientes con historia familiar de nefrolitiasis e hipercalciuria, se debe determinar la relación calcio/creatinina, si esta es mayor a 2, es considerada anormal^{1-3,6,10}. Los signos y síntomas son hematuria, macro y microscópica, dolor abdominal, sedimento urinario parecido a arena². Aquellos pacientes con relación elevada de calcio/creatinina, hematuria o quienes estén en tratamiento con inhibidores de anhidrasa carbónica (topiramato, zonisamida o acetazolamida) deben recibir citrato de forma profiláctica¹. La nefrolitiasis es tratada incrementando la ingesta hídrica, alcalinización de la orina^{1,6} y suspendiendo los inhibidores de la anhidrasa carbónica¹. En un estudio de casos y controles se evaluó a 112 niños alimentados con DC por un periodo que osciló de 2 meses a 2.5 años, para examinar factores de riesgo para desarrollar litos renales; 6 niños desarrollaron litos (3 de ácido úrico y 3 de ácido úrico y calcio). Además se identificó que los niños que iniciaron la dieta a más temprana edad y aquellos con hipercalciuria tienen mayor riesgo de desarrollar litos renales¹⁹.

Efectos cardiovasculares. Pueden presentarse anomalías en el perfil de lípidos^{1,2,6}. Estudios previos han mostrado que la DC incrementa en 30% el colesterol total y los triglicéridos en el 60-80% de los niños. En un estudio retrospectivo se analizaron las modificaciones hechas a la DC, dichas modificaciones fueron sustitución de TCM, descenso del cociente cetogénico, suplementación con carnitina, en donde la probabilidad de disminuir el colesterol fue del 20% en niños con

intervención¹⁵. Se desconocen las consecuencias a largo plazo^{1,2}. En un estudio prospectivo se estudiaron a 141 niños que iniciaron tratamiento con DC para determinar el efecto de la DC sobre los niveles de apolipoproteína B (apoB), conteniendo lipoproteína de baja densidad y muy baja densidad, y apolipoproteína AI conteniendo lipoproteína de alta densidad (LAD)¹⁰. Se concluyó que la DC produce incremento significativo de la apoB^{7,10} y disminución de LAD^{7,20}. La DC también suele acompañarse de un intervalo QT corregido prolongado, así como cardiomiopatía^{1,2}. Los intervalos de QT corregido se relacionan con el -hidroxibutirato sérico alto y con las concentraciones séricas de bicarbonato bajas, estos efectos suelen revertirse al suspender la DC².

Otros efectos colaterales. Otros efectos han sido descritos de forma aislada en series de casos, acidosis tubular renal, inmunosupresión, anemia hemolítica, coma^{1,2,10}.

MONITORIZACIÓN

Durante el seguimiento del paciente se debe hacer una evaluación clínica, dietética, antropométrica y bioquímica. Debe vigilarse el peso y la talla, así como las modificaciones hechas a la dieta si existe deterioro nutricional, verificar el apego a la dieta a través de recordatorio de 24 horas y frecuencia de alimentos^{1,2,10}. Una manera fácil y rápida para verificar la adherencia a la DC (no así la eficacia) es determinando cuerpos cetónicos en orina (específicamente -hidroxibutirato y acetoacetato)^{1,3,10}. Se debe llevar un registro de los episodios de convulsiones y realizar ajustes en la dieta de acuerdo a los datos encontrados, en caso de ser requerido. Además es necesario hacer exámenes de laboratorio que incluyen examen general de orina, electrolitos, aminotransferasas, bilirrubinas, glucosa, química sanguínea, cuadro hemático, calcio sérico, perfil de lípidos y albúmina^{1,2,6}. También es importante vigilar el patrón de deposiciones¹⁰.

EMPLEO DE MEDICAMENTO

Es frecuente encontrar enfermedades infecciosas y problemas médicos en los pacientes con epilepsia refractaria, situaciones en las que se requiere prescripción de medicamentos⁴, por lo que se tiene que considerar que todos los medicamentos y jarabes, o la gran mayoría, contienen hidratos de carbono como lactosa, almidón y otros azúcares^{2,5}. Los jarabes

usualmente están contraindicados debido al alto contenido de hidratos de carbono en forma de sacarosa, maltosa, sorbitol, manitol, alcohol y almidón. Las tabletas etiquetadas como "libres de azúcar" no garantizan que la cetosis no sea afectada, esas tabletas pueden tener sorbitol, un hidrato de carbono que no afecta la glicemia, pero si la cetosis originada por la dieta⁴. Este es un aspecto que se debe considerar para evitar la administración de algunos medicamentos, o bien, considerar el aporte de hidratos de carbono en la dieta².

INTERRUPCIÓN

La dieta debe ser interrumpida bajo las siguientes circunstancias: toxicidad, incapacidad para mantener el régimen, pérdida de la eficacia, solicitud de los padres o paciente¹, o bien, que el paciente se encuentre libre de convulsiones por 2 años^{1,2,5,10,21}. La discontinuación de la dieta debe ser gradual, se debe disminuir el cociente cetogénico de mayor a menor por un periodo de varios meses o hasta un año^{1,10}. Si se vuelven a presentar las convulsiones se puede reanudar la dieta^{2,10}. En un estudio retrospectivo se revisaron los expedientes clínicos de

todos los niños tratados con DC, libres de convulsiones y a quienes se les descontinuó la DC, encontrando que el 20% tuvieron recurrencia de las convulsiones 2.4 años en promedio después de haber suspendido la DC, 3 niños recurrieron durante el primer mes y se reinició la DC, aunque el tercero no logró tener control de las crisis²¹.

OTROS BENEFICIOS

El estado de alerta y cognoscitivo mejoran mientras el paciente se encuentra tratado con DC, es incierto si es debido al control de las convulsiones, disminución en la medicación, efectos no específicos de la dieta o a todos^{1,7}.

REFERENCIAS

1. Hartman AL, Vining PG. Clinical aspects of the ketogenic diet. *Epilepsia* 48: 31-42
2. American Academy of Pediatrics. The ketogenic diet. En: *Pediatric Nutrition Handbook*. AAP Fifth Edition 2004: 773-787
3. Nelson KJ, Moxness KE, Jensen MD. Enfermedades neurológicas de la Infancia. En: *Dietética y Nutrición. Manual de la Clínica* mayo. Harcourt Brace Séptima Edición 1997: 557-570

Tabla 2
Lista de algunos medicamentos y su contenido en carbohidratos (CH)

Medicamento	Concentración	Presentación	CH (gr)
Acetaminofén	32 mg/ml	Líquido	0,36
Hidroxido de magnesio y aluminio		Líquido	0,05
Aminotriptilina	2 mg/ml	Líquido	0,65
Amoxicilina + ácido clavulánico	50 + 12.5 mg	Líquido	0,045
Ampicilina	25 mg/ml	Líquido	0,56
Ampicilina	250 mg	Cápsula	0,035
Atenolol	100 mg	Tableta	0,047
Azitromicina	20 mg/ml		0,78
Calcitriol	1 mcg/ml	Líquido	2,15
Captopril	100 mg	Tableta	0,077
Cefixime	20 mg/ml	Líquido	0,55
Cefalexina	25 mg/ml	Líquido	0,62
Cloralhidrato	100 mg/ml	Líquido	0,5
Cloramfenicol	250 mg	Cápsula	0,21
Colestiramina	4 gr/dosis	Polvo	4
Clorhidrato de ciprofloxacino	100 mg/ml		1,6
Ciclosporina	100 mg/ml	Líquido	1,75

4. Lebel D, Morin C, Laberge M. The carbohydrate and caloric content of concomitant medications for children with epilepsy on the ketogenic diet. *Can J Neurol Sci* 2001; 28: 322-340
5. Papandreou D, Pavlou E, Kalimen E. The ketogenic diet in children with epilepsy. *British J Nutr* 2006; 95: 5-13
6. Hendricks K, Duggan C, The ketogenic diet. En: *Manual of pediatric nutrition*. BC decker Fourth Edition 2005: 606-625
7. Vicente-Hernández M, García P, Nagel G, Abordaje terapéutico de la epilepsia desde la perspectiva nutricional: Situación actual del tratamiento dietético. *Neurología* 2007; 22: 53-61
8. Hartman AL, Vining PG Clinical aspects of the ketogenic diet. *Epilepsia* 48: 31-42
9. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics* 2000; 105: American Dietetic Association. Nutrition management of pediatric epilepsy. En: *Pediatric manual of clinical dietetics*. Second Edition. 2008: 429-450
10. Hartman A, Gasior M, Eileen P. The neurofarmacology of the ketogenic diet. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 281-292
11. Greene AE, Todorova MT, Seyfried TN. Perspectives on the metabolic management of epilepsy through dietary reduction of glucose and elevation of ketone bodies. *J Neurochemistry* 2003; 86: 529-537
12. Nordli D, Kuroda M, Carroll J. Experience with the ketogenic diet in infants. *Peditrics* 2001; 108:129-133
13. Bergqvist C, Schall J, Gallagher P. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia* 2005; 46: 1810-1819
14. Nizamuddin J, Turner Z, Rubenstein J. Management and risk factors for dyslipidemia with the ketogenic diet. *J Child Neurol* 2008; 23: 758-761
15. Neal E, Chaffe H, Edwards N. Growth of children on classical and medium-chain triglyceride ketogenic diet. *Pediatrics* 2008; 122: 334-340
16. Yeou-Mei C, Williams S, Basualdo C. A prospective study: growth and nutritional status of children treated with the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 707-712
17. Bergqvist C, Schall J, Stallings V. Vitamin D in children with intractable epilepsy, and impact of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007; 48: 66-71
18. Furth S, Casey J, Pysik P. Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 125-128
19. Kwiterovich P, Eileen P, Pysik P. Effect of a high fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *JAMA* 2003; 290: 912-920
20. Martínez C, Pysik P, Kossof E. Discontinuing the ketogenic diet in seizure free children: recurrence and risk factors. *Epilepsia* 2007; 48: 187-190
- 21.