

Trabajos de Revisión

La Dieta Cetogénica

Erna Rauch Avila

Unidad de Neurología Hospital Padre Hurtado
ernarauch@gmail.com

RESUMEN

La dieta cetogénica, que simula condiciones de ayuno, es una dieta con alto contenido en grasas, bajo en carbohidratos y adecuada en proteínas. Ha sido usada en el tratamiento de la epilepsia refractaria desde los años 20. Un renovado interés como opción terapéutica ha habido en los últimos años. Varios estudios han sugerido que la dieta es una alternativa efectiva para el tratamiento de la epilepsia refractaria en niños. En al menos 50% de los pacientes se reduce la frecuencia de crisis en un 50% y algunos de estos pacientes quedan libres de ellas. El mecanismo exacto de acción es desconocido. Las reacciones adversas son menores, con efectos a largo plazo desconocidos. Se revisa la historia, el protocolo tradicional, posibles mecanismos de acción, eficacia y efectos adversos.

Palabras claves: dieta cetogénica, epilepsia refractaria, ayuno, niños.

ABSTRACT

The ketogenic diet is a high-fat, adequate protein, low carbohydrate diet that has been for the treatment of intractable epilepsy since the 1920s. The diet mimic the biochemical changes associated with starvation. The ketogenic diet has re-emerged as a therapeutic option. Several studies have suggested that the diet could be an effective alternative to treatment for children with refractory epilepsy. In at least 50% of patients, it has been reported to reduce seizure frequency by 50% and completely abolish seizures in half of these patients. The exact mechanism by which the ketogenic diet controls seizures is unknown. The adverse reactions are not frequent, but long-term negative effect are not known. The author review the history, the traditional protocol, possible mechanisms of its action, efficacy and side effect.

Key words: ketogenic diet, refractory epilepsy, fasting, children.

INTRODUCCION

El control de la dieta es una de las formas más antiguas y más comunes de tratamiento médico. El uso del ayuno y otros regímenes alimentarios para el tratamiento de la epilepsia se conocen desde tiempos Bíblicos (Mateo 17:5-21. San Marcos 9: 14-29)(1). La aplicación de la dieta cetogénica (DC) en la epilepsia refractaria tiene una larga historia, remontándose a la década de 1920. Su composición con alto contenido graso, bajo en carbohidratos y adecuado aporte proteico simula el estado metabólico del ayuno; sin embargo el mecanismo exacto por el cual controla las crisis permanece desconocido. Usada a nivel mundial, muchos son los reportes que hablan de una variable, pero probada efectividad. Al menos la mitad de los pacientes experimentan una reducción en la frecuencia de crisis de un 50 % y la mitad de éstos quedan libres (4), otros reportan tasas de 15.6 % en control absoluto de crisis y de 33% de disminución en > 50%(5). No está exenta de efectos adversos, pero no existen reportes de falla orgánica ni toxicidad. (1, 2, 4,5)

HISTORIA

El primer reporte moderno del uso del ayuno en la literatura médica fue en 1911 por Guelpa y Marie en Francia, posteriormente Geyelin en 1921 y Conklin en 1922. Publicaron reportes de varios casos y una serie pequeña de pacientes demostrando la eficacia del ayuno prolongado en el control de las convulsiones. En 1921, R. M. Wilder, de la Clínica Mayo (3), propuso la actual dieta que simula los cambios bioquímicos que ocurren durante el ayuno (acidosis, deshidratación y cetosis). Acuñó el término DIETA CETOGENICA y atribuyó las propiedades anticonvulsivantes a la producción de cuerpos cetónicos.

En los siguientes 20 años su uso fue muy popular tanto en niños como en adultos, pero con la introducción de los anticonvulsivantes- difenilhidantoína en 1938, seguido por otros- su uso disminuyó. Por varias décadas su aplicación estuvo restringida a algunos centros académicos y la investigación fue mínima. Un renovado interés clínico y de investigación sucedió a comienzos de los años 90, después de que un niño de 2 años de edad con crisis intratables, respondiera extremadamente bien a la DC en el Hospital Johns Hopkins. Esto motivó a sus padres a crear la Fundación Charlie, que ha promovido información sobre la DC. A mediados de la década más de 200 estudios clínicos y de laboratorio habían sido publicados. La DC actualmente está bien reconocida por la comunidad médica mundial como una opción viable de tratamiento y en países desarrollados algunas compañías de seguros cubren sus gastos (1). Una publicación reciente (6), comprobó su uso en más de 73 centros académicos en 41 países. El promedio de edad es de 8 años (rango 1-45 años); el promedio de pacientes admitidos es de 71.6 por país y 5.4 pacientes nuevos por año. A pesar de ocasionales dificultades en las adaptaciones alimentarias, no hay limitaciones culturales ni religiosas que impidan su indicación. En Chile, está considerada dentro de la normativa ministerial en el tratamiento de la epilepsia y se lleva a cabo en varios centros hospitalarios del sector público y privado (8).

¿QUE ES LA DIETA CETOGENICA?

La DC clásica provee una nutrición en que la mayoría de las calorías son aportadas por lípidos. La relación de grasa a carbohidratos y proteína fluctúa entre 2:1 a 4:1. La relación más alta es más restrictiva pero posiblemente más efectiva. Se compone de 1 gr/kg de proteína, 5-10 grs/día de carbohidratos y las restantes calorías como triglicéridos de cadena larga. Las calorías se restringen al 75% y los líquidos al 80% de la recomendación diaria. El objetivo es lograr un nivel adecuado de cetonas, pero evitar el catabolismo con un adecuado aporte proteico (1-7).

Los alimentos pueden ser muy apetecibles: tocino, huevos, atún, salchichas, camarones, vegetales, mayonesa, nata de leche, mantequilla, carne de vacuno, pescados, aves, palta, aceite de oliva, canola o

sésamo, etc. En lactantes y pacientes alimentados por sonda gástrica se prefiere la preparación líquida que facilita su administración. Hay fórmulas comerciales de DC 4:1, aún no disponibles en todo el mundo (7).

Una variante, es la dieta con triglicéridos de cadena media (MCT), desarrollada en 1960. Los MCT son fuertemente cetogénicos, lo que permite reducir la cantidad de lípidos, aumentar las proteínas y aún los carbohidratos. Teóricamente mejoran el sabor, pero es común la diarrea y los cólicos abdominales, siendo usada ocasionalmente. El MCT a menudo es incorporado en la DC clásica para reducir los lípidos, prevenir la constipación o mejorar la hiperlipidemia (7).

¿EN QUE PACIENTES SE INDICA?

No hay un consenso bien definido. La principal indicación de la DC es la epilepsia refractaria. Tradicionalmente se ha usado en pacientes con crisis generalizadas refractarias, especialmente aquellos con múltiples tipos de crisis como en el S. de Lennox-Gastaut. Sin embargo la eficacia de la dieta parece ser independiente del tipo de crisis. Otra indicación es para los pacientes que evolucionan con efectos intolerables a los medicamentos. "Debería ser considerada para cualquier niño con epilepsia refractaria en los cuales la terapia farmacológica ha fallado" (*Clínica Mayo 2003*) (1-13).

Hay reportes de su aplicación en S. de Dravet, en niños con Espasmos Infantiles, en Esclerosis Tuberosa.

La DC es la terapia de primera línea para la Deficiencia del transportador de Glucosa 1 y para la Deficiencia de la piruvato deshidrogenasa. En ambas condiciones, la utilización de otras fuentes de energía para el metabolismo cerebral puede evitar las convulsiones al aportar Acetil-CoA directamente al ciclo del Ácido Tricarboxílico, sin glicolisis previa. Debe usarse con precaución en desórdenes metabólicos como la Deficiencia de la piruvato carboxilasa, Enfermedades mitocondriales y Defectos de oxidación de ácidos grasos, debido al aumento del metabolismo energético cerebral (2).

En la tabla 1 se expone las Recomendaciones Chilenas (8).

PROTOCOLO

Requiere de la participación de un equipo multiprofesional entrenado: médicos, enfermeras, nutriólogos, siendo útil incluir un farmacéutico que informe del contenido de carbohidratos en los medicamentos (2).

Inicio

La composición se calcula según edad, peso, talla y actividad, considerando calorías, líquidos diarios y la relación lípidos a proteínas y carbohidratos. La mayoría de los niños se inician con 4:1. En los lactantes y niños pequeños se prefiere 3:1 para aporte extra de proteína, al igual que en los adolescentes lo que permite aumentar la elección de alimentos (1-8).

El protocolo del Hospital Johns Hopkins (tabla 2) considera una hospitalización de 5 días, durante los cuales la DC se administra gradualmente después de 24 a 48 hrs. de ayuno. Este periodo de ayuno aparentemente no es necesario para lograr una cetosis prolongada y la dieta pudiera comenzar en el hogar. Ocasionalmente hay un control inmediato de las crisis durante el ayuno, lo cual puede ser alentador para el paciente y su familia. La fase de ayuno puede complicarse con problemas agudos como hipoglicemia, vómitos, deshidratación y rechazo alimentario. Se aconseja revisar los medicamentos en uso y así evitar los preparados con alto contenido de carbohidratos que pueden interferir con la cetosis (1-8).

Mantención

El paciente egresa con la recomendación de vitaminas y calcio. Control de cetonas urinarias varias veces por semana (por los padres), lo que permite ajustar la dieta y maximizar su efecto (mantener en $> 4+$ o > 160 mg/dl). Monitorización periódica del peso. Calciuria y creatinina, uroanálisis, perfil lipídico, electrolitos y un completo recuento sanguíneo cada 3 a 6 meses. Los ajustes en el contenido calórico y la relación son individuales, lo que evita la caída de la cetosis y los cambios inadecuados de peso. Los anticonvulsivantes son ajustados posteriormente, a menudo disminuidos, en una decisión caso a caso; las benzodiazepinas pueden usarse periódicamente si lo requiere. El aumento de la actividad convulsiva mientras está en DC requiere especial evaluación, obliga a descartar ingesta de carbohidratos adicionales, presentes en nuevos me-

dicamentos o aditivos alimentarios que son rotulados como “libres de azúcar” pero pueden contener grandes cantidades de hidratos de carbono como maltosadextrina, sorbitol, almidón o fructosa. Las enfermedades intercurrentes o el stress pueden descompensar la epilepsia, se recomienda evitar cambios dietarios en estas situaciones (1-8).

EFFECTOS ADVERSOS

No está exenta de efectos adversos, es erróneo pensar que se trata de una terapia “natural” (2) (Tabla 3). En la DC clásica los **trastornos gastrointestinales** como constipación y reflujo gastroesofágico son frecuentes, en la dieta con MCT son la diarrea y los cólicos abdominales. Estos efectos ceden con ajustes menores de la dieta, ablandadores de deposiciones o laxantes y líquidos.

La **acidosis** es el efecto más frecuente al comienzo de la dieta y durante enfermedades agudas intercurrentes. Es de esperar una acidosis basal leve con bicarbonato en rangos de 12 a 18 mg/dl. La familia y el enfermo deben reconocer los signos de una acidosis y corregirla, hidratando con líquidos libres de carbohidratos.

¿Deficiencia de carnitina?, la decisión de suplementar con carnitina o de medir el nivel de acilcarnitina es aún controvertido. Algunos recomiendan el aporte de carnitina si el paciente manifiesta fatiga de causa inexplicada después de iniciada la dieta y las calorías han sido bien optimizadas.

Dificultades en el crecimiento. Un estudio prospectivo de 237 niños mostró caída de los parámetros peso/edad y talla/edad. Es indiscutible que el crecimiento disminuye con la dieta y que los niños menores tienen el riesgo más alto. Otro estudio prospectivo que incluyó a 25 pacientes en DC clásica, a los 4 meses hubo una afectación significativa del peso más que de la talla. Esto obliga a monitorizar estrictamente el crecimiento y el estado nutricional y hacer ajustes dietarios necesarios.

Cálculos renales, su incidencia en niños con DC es de 5-6%. La dieta favorece la hipercalcemia, acidificación urinaria e hipocitraturia. Aumenta el riesgo de cálculos de ácido úrico y menos común de fosfato cálcico y oxalato. Por este riesgo es que se discute su uso junto a inhibidores de anhidrasa

carbónica tales como Acetazolamida, Topiramato y Zonizamida, los cuales también aumentan el riesgo de nefrolitiasis. No obstante en un estudio retrospectivo no se encontró un aumento del riesgo en combinación con estos medicamentos y la dieta sola. Basado en este estudio, los pacientes con antecedentes personales o familiares de nefrolitiasis, tratados con estos fármacos debieran recibir inicialmente mayor hidratación y policitratos. Si desarrolla nefrolitiasis, el primer paso es discontinuar cualquier inhibidor de anhidrasa carbónica; aunque no se ha evaluado la utilidad clínica de alcalinizar la orina con policitratos orales, es recomendado para pacientes con hematuria o relación calcio/creatinina urinaria sobre 0.2.

Otro conocido efecto adverso es la **Hiperlipidemia**. Un estudio prospectivo en niños sobre DC clásica mostró significativo aumento del colesterol total, triglicéridos y apolipoproteína B aterogénica (LDL y VLDL) y una reducción significativa de la apolipoproteína A antiaterogénica (HDL). Se desconoce si estos cambios llevan a aterogénesis. Incorporar MCT en la dieta puede ser una opción en los que la dislipidemia es un problema mayor. Un estudio reciente en ratas sugiere que la dieta interfiere en el **crecimiento cerebral** y provoca **severa alteración en la memoria viso espacial**. En humanos, por el contrario algunos estudios demuestran mejoría en el funcionamiento cognitivo. La conducta también mejora, pero es difícil diferenciar si es atribuible al mejor control de las convulsiones. Sin embargo adultos alimentados con DC para bajar de peso, empeoran el procesamiento mental superior. Esto es importante resolverlo para considerar otras opciones terapéuticas. Otros efectos adversos han sido reportados en series pequeñas de pacientes o en casos aislados. Su significación clínica y la relación causal con la DC no han sido bien establecidas. Estos incluyen miocardiopatías, probablemente relacionada a deficiencia de selenio y prolongación del QT. Pancreatitis aguda, deficiencias de vitamina D y calcio, de elementos traza como cobre, selenio y zinc, habitualmente de vitaminas solubles en agua, lo que se previene con un adecuado aporte de vitaminas y minerales. (1-8)

¿CUAL ES LA EFICACIA DE LA DC?

Un metanálisis que incluyó estudios desde 1925 a 1998, tanto DC clásica como dieta MCT, reportó

que el 37% de pacientes logró más del 90% de reducción de crisis y el 30% entre un 50 a 90% de disminución (9). En un estudio prospectivo más largo con 150 niños a 3 meses, el 3% estaba libre de crisis, 31% tenía más de 90% de reducción en la frecuencia de convulsiones y un 26% entre 50 y 90%. A los 12 meses el 7% estaba libre de crisis, 20% con más del 90% de disminución y 23% había logrado reducir la frecuencia entre un 50-90%. En este estudio la mejoría en el control de las crisis fue independiente de la edad (promedio 5.3 años; rango 1-16 años), género o tipo de crisis. (10). Un estudio multicéntrico prospectivo demostró resultados similares para pacientes con convulsiones generalizadas o multifocales (55% con más de 50% de disminución a 6 meses y 40% a 1 año)(11).

La revisión de la base Cochrane que incluyó estudios entre 1920 a marzo de 2003, concluye que todos sugieren efectos beneficiosos en el control de las crisis epilépticas y se considera que la DC es una opción posible para aquellos pacientes con epilepsia de difícil tratamiento que reciben varios anti-convulsivantes. Sin embargo, la dificultad en el análisis estadístico dada las diferencias de diseño, sin encontrar estudios clase 1 (estudios randomizados, doble ciego, controlados) hace difícil recomendarla. Con reconocidos efectos a corto plazo, pero los efectos a largo plazo no han sido estudiados (12). Algunos sugieren que mejora la función cognitiva y conducta (pero no hay uso formal de escalas validadas sobre calidad de vida o función cognitiva). A pesar de la falta de evidencia estadística significativa, la DC mejora el control de crisis y en términos globales el 33-50% logra marcada disminución de crisis (> 50%) o reducción de su severidad. La dieta parece ser benéfica además en términos de disminuir costos de manejo y medicación (12).

La eficacia de la dieta MCT parece ser similar a la de la dieta cetogénica clásica.

Definir aquellas enfermedades que son más tratables con la dieta o si ésta es la terapia de primera línea es una importante tarea a futuro. Un pequeño estudio retrospectivo demostró la eficacia de la DC para los espasmos infantiles y para la hipsarritmia asociada en EEG (2).

Hay datos limitados con respecto a la eficacia de la dieta en niños mayores y adultos. Los adolescentes parecen beneficiarse sin mayor incumplimiento.

Barboka estudió a 100 adultos (15-51 años de edad) y encontró que a los 12 meses, el 12% estaba libre de crisis, 44% tenía mejoría definitiva y 44% no experimentaron cambios (2).

Un grupo de investigadores del Jefferson Medical College ha reportado datos en adultos, con similares resultados en un grupo mucho más pequeño (2).

Aunque la DC es efectiva en adultos los niños responden mejor, especialmente los menores de 4 años. En modelos animales, los jóvenes parecen producir una mayor cetosis con la dieta y su cerebro ocupa los cuerpos cetónicos preferentemente como sustrato en comparación con los adultos.

El efecto anticonvulsivante de la DC ha sido demostrado en varios modelos animales, que ocupan diversos gatillantes de convulsiones, sin embargo, no todos los investigadores han encontrado los mismos efectos.

Aunque los datos mencionados apoyan la eficacia de la DC para reducir las crisis, disponemos de estudios con limitaciones estadísticas y sus efectos necesitan ser validados en ensayos controlados aleatorios (1-12)

DURACION DE LA DC ¿CUANDO SUSPENDERLA?

No hay consenso, parece estar relacionada con el éxito en el control de las convulsiones (11) Por convención se suspende después de 2 años (disminuyendo lentamente después del año), si existen efectos adversos intolerables o por insatisfacción familiar (“consideran que no vale el esfuerzo”) (2-12).

Puede hacerse lentamente bajando la relación a 2:1 o 2.5:1, seguido por aumento de las porciones y finalmente agregando carbohidratos libremente. O bien rápidamente, reemplazando por leche entera y adicionando carbohidratos.

MECANISMO DE ACCION

La DC provoca cambios bioquímicos y en la fisiología del SNC. En situación de ayuno, los ácidos grasos representan la mayor fuente de energía para el organismo. Muchos tejidos son capaces de catabolizarlos y el hígado los utiliza para sinteti-

zar cuerpos cetónicos que el cerebro ocupa como combustible alternativo a la glucosa. El déficit de glucosa estimula la formación de cuerpos cetónicos -acetoacetato, b-hidroxibutirato y acetona- a partir de ácidos grasos de cadena larga liberados desde el tejido adiposo; estos entran a la mitocondria hepática vía sistema carnitina-aciltransferasa. La b-oxidación los convierte en acetil-CoA, que es necesario para el ciclo de Krebs y para la síntesis de cuerpos cetónicos. Los ácidos grasos de cadena media se convierten a acetil-CoA, pero no requieren de la carnitina – aciltransferasa, esto explica parcialmente porqué los MCT son más cetogénicos que los de cadena larga. En estados de ayuno, los cuerpos cetónicos son usados eficientemente por el organismo y pueden proveer cerca del 70% de la energía que requiere el cerebro.

Se desconoce cuál de los efectos metabólicos son responsables de la eficacia de la DC, lo más probable es que exista más de un mecanismo. Los mediadores propuestos y mecanismos son expuestos en tabla 4 y se discuten más abajo.

Las investigaciones sobre los efectos electrofisiológicos de la dieta en el hipocampo han dado resultados contradictorios. In vitro, no parece alterar la transmisión sináptica basal, ni las respuestas evocadas, ni la excitabilidad en cortes de hipocampo de ratas alimentadas con dieta por 6 a 8 semanas, comparado con ratas control. Al parecer la presencia de glucosa en la solución usada para mantener los cortes de cerebro alteraron los resultados en comparación a los hallazgos in vivo, en los cuales la dieta incrementó los pulsos de inhibición en el giro dentado por un aumento de la inhibición Gabaérgica. En modelos de status epiléptico inducido, la dieta disminuyó la excitabilidad tiempo después del status, comparado con ratas control, lo que sugiere que la dieta causa o previene alteraciones a largo plazo. Esto es concordante con la observación de que los efectos de la dieta duran más allá del periodo de cetosis.

Cetosis. En 1928 Lennox propuso que la acción anticonvulsivante se debía a la cetosis. La acidosis puede tener acciones múltiples que disminuyen la excitabilidad neuronal y la susceptibilidad a convulsionar, disminuye la sensibilidad de los receptores de glutamato del tipo NMDA. Sin embargo no ha sido posible documentar un cambio significativo en el pH cerebral intracelular durante la cetosis. Da-

vidian et al registraron un pequeño grado de acidosis intracelular con dieta MCT.

Varios autores han propuesto que los cuerpos **cetónicos y/o la cetosis** son los mediadores primarios de la eficacia de la DC. Los cuerpos cetónicos pudieran tener una acción anticonvulsivante directa. La DC aumenta el nivel de los tres cuerpos cetónicos en el suero y LCR. Cuando se revierte rápidamente la cetosis, por carbohidratos o inhibiendo la b-oxidación, el efecto anticonvulsivante de la dieta desaparece. Sin embargo, no hay correlato entre el grado de cetosis (o concentración de cuerpos cetónicos) y el grado de control convulsivo que apoye la acción directa anticonvulsiva. Podría existir una acción diferencial de cada uno de los cuerpos cetónicos en prevenir las crisis. Rho et al encontraron que el acetoacetato y la acetona, reducen las convulsiones desencadenadas por estímulos sensoriales (en ratas susceptibles a convulsionar por estímulos auditivos), pero no el beta-hidroxibutirato. Likhodii et al recientemente demostraron que la inyección intraperitoneal de acetona suprime las convulsiones en varios modelos experimentales de epilepsia. Usando Espectrometría por RM para medir el nivel de cuerpos cetónicos en el cerebro de 7 pacientes en DC, Seymour et al encontraron que de los 3 tipos de cuerpos cetónicos, solamente el nivel de acetona aumenta en el cerebro, sin embargo 2 pacientes con crisis controladas no tenían elevación del nivel de acetona cerebral, sugiriendo que probablemente no es el único mecanismo responsable del control de las convulsiones. La aplicación directa de b-hidroxibutirato o acetoacetato no parece alterar la transmisión excitatoria o inhibitoria en cortes de hipocampo o de neuronas en cultivo.

Otros han postulado que el metabolismo de cuerpos cetónicos en el cerebro provoca cambios en el metabolismo del glutamato que serían los responsables del efecto antiepiléptico. En el ciclo de Krebs sucede la conversión de Oxalacetato a citrato desde el Acetil-CoA. La derivación a la producción de cuerpos cetónicos disminuye la disponibilidad de Oxalacetato necesario para la transaminación de glutamato a aspartato. El aumento del pool de glutamato está luego disponible para la síntesis tanto de GABA como de glutamina, un precursor del GABA. Por otra parte el aumento de los niveles de acetato en el cerebro, posiblemente aumenten la producción de glutamina.

Otra hipótesis propone que el mediador primario de la eficacia de la DC esta relacionado a los **cambios en el estado energético** de la neurona. La cetosis al aumentar la relación ATP a ADP en el cerebro, incrementaría la actividad de la bomba de sodio dependiente de energía que se encuentra en membranas de neuronas y glías. Como consecuencia, hay hiperpolarización y disminuye la excitabilidad neuronal. Para la glia, el aumento de la actividad de la bomba sodio llevaría al aumento de la captación de glutamato desde el espacio extracelular, lo que contribuye a la supresión de las crisis y aporta glutamato adicional para la conversión a glutamina un precursor del GABA.

Otro mecanismo propuesto deriva de las observaciones que la **restricción calórica** a nivel insuficiente para generar cetosis significativa es capaz de elevar el umbral convulsivo. La restricción calórica parece disminuir la excitabilidad neuronal. Aunque los cuerpos cetónicos proveen suficiente energía para el cerebro, ésta no es suficiente para "apoyar" convulsiones.

Otro mecanismo que explique los efectos benéficos de la dieta puede estar relacionado al aumento de ciertos **lípidos plasmáticos**. Algunos lípidos libres, especialmente los PUFAS o ácidos grasos poliinsaturados (ácido araquidónico y el docosahexanoico) han mostrado acción anticonvulsivante in vitro y en modelos animales. Recientemente, Fraser et al, demostraron que los niveles de PUFA están elevados en niños en dieta, sin embargo antes de la inducción de la dieta, el nivel sérico del ácido araquidónico estaba sobre la concentración necesaria para inhibir la excitabilidad neuronal. En ratas adultas en dieta, la concentración cerebral de PUFA no cambia significativamente, resultado no encontrado en animales jóvenes.

Hay alguna evidencia experimental que sugiere que la dieta puede tener algún **efecto neuroprotector** además de la prevención de las crisis. La dieta puede disminuir las especies reactivas a oxígeno (ROS) que contribuyen al daño neuronal resultado de las convulsiones. En ratas la dieta ha demostrado disminuir la producción de ROS, posiblemente aumentando la actividad de desacoplamiento mitocondrial. En ratas hay un incremento en la actividad antioxidante en el hipocampo, probablemente debido al aumento del nivel de glutatión peroxidasa (1-12).

INTERROGANTES POR RESOLVER

A pesar de la aceptación clínica de la dieta, su expansión mundial, el aumento de los estudios y más de 80 años de uso son varias las interrogantes que persisten. Por su naturaleza restrictiva y la dificultad de realizar estudios clase I, no ha sido posible estudiar la dieta de manera similar a un anticonvulsivante. La información conocida deriva de estudios prospectivos, posiblemente randomizados y de experimentos en animales.

Clínicamente, es necesario determinar **quién es el candidato ideal para la dieta**, tomando en cuenta la edad, tipo de crisis y comorbilidad (especialmente si se usa en adultos). La dieta, tradicionalmente está indicada para pacientes considerados refractarios y que por su eficacia y relativa seguridad la convierten en una opción de tratamiento, aun en pacientes que tienen otras opciones, pero con baja probabilidad de éxito o con efectos adversos intensos como sucede con los espasmos infantiles.

Es crucial definir más claramente los **efectos a largo plazo**. Pareciera que la mejoría en las crisis incontrolables y en la calidad de vida, compensa cualquier efecto negativo a largo plazo. Pero aun así, es importante conocer las consecuencias a futuro en el crecimiento y desarrollo, permitiendo tomar decisiones informadas. Es importante conocer **las consecuencias de la hiperlipidemia** a largo plazo.

Otros aspectos en el protocolo no están bien definidos como la necesidad del ayuno, la restricción de líquidos y calorías. Reportes sobre la eficacia de dietas sin restricción de calorías o de proteínas (como la dieta modificada de Atkins) aumenta las interrogantes sobre las condiciones ideales. El comprenderlas ayudaría a optimizar la dieta y su aplicación (2).

CONCLUSION

La DC, una terapia antigua para epilepsia, basada en antiguas observaciones de la eficacia del ayuno para controlar las crisis, ha gozado de mayor popularidad en la era moderna, principalmente por demostraciones de su efectividad clínica en disminuir las crisis que responden pobremente a anticonvulsivantes o cirugía. Estudios recientes y en curso

están definiendo al paciente que se beneficiaría de la DC, así como optimizar la dieta en si misma para obtener máxima eficacia y mínimos efectos adversos. Muchos aspectos siguen siendo desconocidos, incluyendo efectos adversos a largo plazo en crecimiento y desarrollo. Conocer los mecanismos responsables ayuda a entender más la epilepsia y así ofrecer nuevas opciones de tratamiento a futuro.

REFERENCIAS

1. Bailey EE, Pfeifer HH, Thiele EA. The use of diet in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005 Feb; 6(1):4-8. Review.
2. Sinha SR, Kossoff EH. The ketogenic diet. *The Neurologist.* 2005 May;11(3):161-70. Review.
3. R.M.Wilder: "Effect of ketonaemia on the cause of epilepsy". *Mayo Clinic Bulletin.* 1921.
4. Abeer M. Hassan, Daniel L. Keene. Ketogenic diet in the treatment of refractory epilepsy in childhood. *Article Pediatric Neurology, Volume 21, Issue 2, August 1999, Pages 548-552.*
5. Daniel L. Keene. A Systematic Review of the Use of the Ketogenic Diet in Childhood Epilepsy. *Pediatric Neurology. Review Article.* 2006; vol. 35 (1): 1-5
6. Kossoff EH, McGrogan JR. World wide use of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2005 Feb; 46(2): 280-9.
7. Kossoff EH. More fat and fewer seizures: dietary therapies for epilepsy. *Lancet Neurol.* 2004 Jul;3(7):415-20. Review.
8. Normas Técnicas de Epilepsia 2002. Obtenidas de www.minsal.cl
9. Thiele EA. Assessing the efficacy of antiepileptic treatments: the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2003;44 Suppl 7:26-9. Review.
10. Freeman JM, Vining EPG. The efficacy of ketogenic diet-1998: a prospective evaluation. *Pediatrics.* 1998;102: 1358-63
11. Vining EPG et al. A multicenter study of the efficacy. *Arch neurol*1998; 55:1433-37.
12. Levy R, Cooper P. Ketogenic diet for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (3) CD001903. Review.
13. Maria BL, Borum PR, Friedman T, et al: **The ketogenic diet. Consensus in Child Neurology.** 1997, p 34-38.

Tabla 1

Recomendaciones Chilenas (Normas Técnicas de Epilepsia 2002)

La dieta cetogénica se indica a personas que no han podido controlar las crisis a pesar del tratamiento médico.

- Pacientes tratados más de 12 meses con antiepilépticos de primera línea, indicado para ese tipo de epilepsia, llegando a niveles terapéuticos adecuados sin lograr el control de las crisis.
- Cuando existe efecto adverso grave a los medicamentos antiepilépticos.
- En los Síndromes epilépticos que se conocen por tener mala respuesta a tratamiento, como en el Síndrome de Lennox- Gastaut o las epilepsias mioclónicas graves. En estos casos se debe indicar la dieta de manera precoz, en lo posible no más de 6 meses de crisis intratables, para evitar el mayor deterioro del niño.

No aplicar esta dieta en el niño menor de 1 año

La nutricionista debe realizar un evaluó cada 3 meses o más frecuente, principalmente en el niño menor de 2 años.

La dieta debe balancearse según el incremento pondero-estatural del paciente. También debe vigilarse la adherencia al tratamiento.

Retiro de la dieta:

Es difícil de determinar. Se indica un retiro paulatino en un año, tras 3 o 4 años de dieta, pudiendo reinstalarla si el paciente recayera sin riesgo de resistencia.

Tabla 2

Protocolo del Hospital Johns Hopkins para inicio de DC**Antes de la dieta**

- Minimizar los carbohidratos por 1 o 2 días
- Iniciar el ayuno en la tarde antes del ingreso

Día 1

- Hospitalización.
- Continúa el ayuno.
- Medicamentos libres de carbohidratos
- Restringir líquidos (sin cafeína ni carbohidratos) a 60-75 ml/Kg (máx. 1200 ml)
- Dextrostic cada 6 hrs. si la glucosa < 40 mg/dl cada 2 hrs.
- Si hipoglicemia es sintomática o glucosa < 25 mg/dl dar 30 ml de jugo de naranja y controlar

Día 2

- Continúa el ayuno
- Cena: 1/3 de lo calculado
- Cetosis excesiva (náuseas, vómitos), se alivia con pequeña cantidad de jugo de naranja

Día 3

- Desayuno y almuerzo 1/3 de lo calculado
- Cena: 2/3 de lo calculado

Día 4

- Desayuno y almuerzo : 2/3 de lo calculado
- Cena: primera comida cetogénica completa
- Cetosis o acidosis severa manejar con líquidos adicionales sin carbohidratos

Día 5

- Desayuno: comida cetogénica completa
- Egreso con indicación de no consumir azúcares, suplemento de vitaminas solubles en grasas y calcio

Tabla 3

EFFECTOS ADVERSOS DE LA DC

Frecuentes

- Acidosis
- Náuseas/ vómitos al inicio
- Pérdida de peso
- Constipación (dieta clásica)
- Diarrea (versión MCT)

Menos frecuentes

- Hiperlipidemia
- Reflujo gastroesofágico (dieta clásica)
- Cálculos renales
- Crecimiento lento e inadecuado

Raros (casos reportados)

- Intervalo QT prolongado
- Deficiencia de selenio y vitaminas
- Alteración de ganglios basales
- Pancreatitis
- Acidosis tubular renal de Fanconi

Tabla 4

Mediadores posibles de la acción de la DC

- Acidosis
- Cuerpos cetónicos/ acidosis (b-hidroxibutirato, acetacetato, acetona)
- Deshidratación
- Restricción de calorías
- Ácidos grasos poliinsaturados
- Aumento de la reserva energética
- Glutathion peroxidasa
- Desacoplamiento mitocondrial de proteínas