

Trabajo Original

Dieta Cetogénica en el tratamiento de la Epilepsia Refractaria en adultos

Luis Martín⁽¹⁾, Silvia Kochen⁽²⁾

ABSTRACT

The ketogenic diet (DC) is a form of alternative therapy resistant epilepsies antiepileptic drugs, used to control epileptic seizures for more than 80 years, the antiepileptic effect of ketosis suggested for the treatment of certain types of childhood epilepsy, a diet high in fat and low in carbohydrates and proteins. Recent research shows that ketone bodies, acetone, acetoacetic acid and acid Beta - hydroxybutyric have antiepileptic effect the effectiveness of the diet is high in children aged between two and five years In our study, 7 patients were prospectively evaluated, three female patients and 4 male, with an average age of 26 years (16-42). The average time for evaluating the DC response was 12 months. we intend to implement the diet in adult patients with drug-resistant epilepsy: patients 15 years or older, of both sexes with partial or generalized epilepsy drug resistant, at least two years of evolution and where it was possible seizure focus resection. Or who failed surgery and continue with drug-resistant epilepsy. As of the start of the diet was observed in most patients a reduction of over 50% and the four months they reduce seizures by half or more than half. The ketogenic diet was well tolerated in 90% of patients. It was observed as a side effect, increased cholesterol.

Keywords: *ketogenic diet, effectiveness, tolerability, adverse effects.*

RESUMEN

La dieta cetogénica (DC) constituye una forma de tratamiento alternativa a las epilepsias resistentes a drogas antiepilépticas, utilizada para el control de las crisis de epilepsia desde hace más de 80 años, el efecto antiepiléptico del estado de cetosis sugiere para el tratamiento de determinados tipo de epilepsia infantil, una dieta con alto contenido en grasa

1. División Alimentación, Hospital "R.Mejía"

2. Sección de Epilepsia, Div Neurología, Hosp. "R.Mejía", Fac. de Medicina, UBA-CONICET

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido 1-11-2015. Aceptado 1-2-2016.

y bajo contenido en hidratos de carbono y proteínas. Las últimas investigaciones demuestran que los cuerpos cetónicos, acetona, ácido acetoacético y ácido Beta-hidroxibutírico, tienen efecto antiepiléptico la eficacia de la dieta es máxima en niños de edades comprendidas entre los dos y cinco años. En nuestro trabajo se evaluaron prospectivamente 7 pacientes, 3 pacientes de sexo femenino y 4 de sexo masculino, con una edad promedio de 26 años (16-42). El tiempo promedio de evaluación de la respuesta a la DC fue de 12 meses. nos hemos propuesto implementar la dieta en pacientes adultos con epilepsia resistente a las drogas: pacientes de 15 años o mayores, de ambos sexos con epilepsia parcial o generalizada resistente a las drogas, de por lo menos 2 años de evolución y en los que no era posible la resección del foco epileptógeno. O en los que fracasó la cirugía y continúan con epilepsia resistente a las drogas. Al mes de iniciada la dieta se observó en la mayoría de los pacientes una reducción de más del 50% y a los cuatro meses lograron reducir las crisis a la mitad o a más de la mitad. La dieta cetogénica fue bien tolerada en el 90% de los pacientes. Se observó como efecto adverso, el aumento de colesterol.

Palabras claves: Dieta cetogénica, efectividad, tolerancia, efectos adversos.

INTRODUCCION

La dieta cetogénica (DC) constituye una forma de tratamiento alternativa a las epilepsias resistentes a drogas antiepilépticas (DAEs).

Esta dieta ha sido utilizada para el control de las crisis de epilepsia desde hace más de 80 años, pero la aparición de las primeras DAEs y la dificultad para su implementación fueron motivo para limitar su uso. Su aplicación comienza con Wilder en 1921, quien al observar el efecto antiepiléptico del estado de cetosis sugiere para el tratamiento de determinados tipo de epilepsia infantil, una dieta con alto contenido en grasa y bajo contenido en hidratos de carbono y proteínas.

Años más tarde, Livingston la describe como dieta cetogénica, y propone que el 87 % de las calorías consumidas sean aportadas en forma de grasa.

Huttenlocher, en 1976, introduce en la dieta cetogénica, triglicéridos de cadena mediana (TCM), variante que permite aumentar el contenido de carbohidratos y proteínas de la dieta.

Si bien se desconoce el mecanismo exacto por el cual la DC ejerce efectos anticometiciales, las últimas investigaciones demuestran que los cuerpos cetónicos, acetona, ácido acetoacético y ácido Beta – hidroxibutírico, tienen efecto antiepiléptico.

Son tres los modelos propuestos para la elaboración de DC:

- Cetogénica tradicional o clásica: aporta, Hidratos de Carbono(HC)/Proteínas(Pr): 10% del Valor Calórico Total (VCT), Grasas 90% del VCT, fundamentalmente grasa saturada.
- Con agregado de triglicéridos de cadena mediana: (TCM): el 60% del VCT proviene de TCM, el 29% de HC/ Pr. y el 11% de grasas saturadas.
- Modificada o dieta de John Radcliffe: aporta el 30% del VCT con TCM, el 29 % con HC/ Pr y el 41% de lípidos no TCM.

Tanto la dieta cetogénica clásica como la dieta cetogénica con TCM, son efectivas para elevar los niveles de cuerpos cetónicos, aunque esta elevación es más marcada con la dieta tradicional.

Se considera que la eficacia de la dieta es máxima en niños de edades comprendidas entre los dos y cinco años, debido a que por debajo del año y por encima de los 10 años es más fácil inducir y mantener un estado óptimo de cetosis que permita el control de las crisis.

Existe una vasta experiencia de la aplicación de esta dieta en niños, sin embargo su uso en pacientes adultos, es muy limitado.

Cuando la dieta presenta un efecto antiepiléptico satisfactorio se sugiere mantener durante tres años y discontinuarla en un periodo de 4 meses. En caso de ser necesario cabe la posibilidad de volver a implementar la dieta.

La tasa de cuerpos cetónicos en orina permite el correcto seguimiento de la dieta. La cetonuria se

consigue con un cociente de 1:1,5 de sustancias cetogénicas a anticetogénicas (C:AC) con respecto al habitual de 1:1 pero el efecto anticonvulsivante se logra al alcanzar proporciones de C: AC de 3:1 ó de 4:1.

En nuestro trabajo nos hemos propuesto implementar la dieta en pacientes adultos con epilepsia resistente a las drogas.

MATERIAL Y METODO

Para la implementación de la dieta los pacientes fueron seleccionados teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes de 15 años o mayores, de ambos sexos.
- Pacientes con epilepsia parcial o generalizada resistente a las drogas, de por lo menos 2 años de evolución y en los que no era posible la resección del foco epileptógeno.
- Pacientes en los que fracasó la cirugía y continúan con epilepsia resistente a las drogas.
- Pacientes con epilepsia resistente a las drogas, en los que se planteaba como alternativa terapéutica el estimulador vagal, y se eligió como primera opción la dieta.

Se realizó en cada paciente una evaluación nutricional a partir de datos antropométricos (peso, talla) para estimar los requerimientos energéticos y una anamnesis para conocer hábitos alimentarios y/o tendencias de consumo.

A todos los pacientes se le efectuaron análisis de laboratorio que incluían perfil lipídico (colesterol total, HDL, VDL, TGL) hepatograma y orina completa y se realizó ecografía abdominal.

A través de una entrevista abierta se obtuvo información sobre la educación recibida y las actividades sociales y/o laborales de los pacientes seleccionados.

Se le indicó al paciente que durante el mes anterior al inicio de la dieta realizará un registro diario de las crisis.

Previo a la implementación de la dieta cetogénica clásica, se brindó amplia y detallada información sobre las características de la misma: alimentos permitidos, formas de preparación, ejemplos de menú, costo y controles a realizar.

La dieta se implementó a partir de la utilización de un plan de alimentación personalizado y con asesoramiento permanente. Se insistió sobre la importancia del pesado de todos los alimentos a consumir, ya que el éxito de la dieta está íntimamente relacionado con la exactitud con que se realiza.

Para iniciar el tratamiento dietético los pacientes fueron internados durante 5 días, lo que permitió un control sobre la posible intolerancia a la dieta y/o efectos secundarios al entrar en cetosis (2 ó 3 cruces en orina).

La alteración del cociente entre sustancias cetogénicas (C) y anticetogénicas (AC), se realizó en forma gradual para evitar náuseas o vómitos. Las proporciones habituales de carbohidratos, proteínas y grasas existentes en la alimentación normal, fueron invertidas de la siguiente forma:

| <i>Cociente ceto-anticetógeno (C:AC)</i> | |
|--|-----|
| Primer día | 1:1 |
| Segundo día | 2:1 |
| Tercer día | 3:1 |

Se decidió sostener el cociente 3:1 a lo largo de toda la intervención nutricional por los siguientes motivos:

- Se adapta mejor a nuestros hábitos alimentarios, específicamente en lo que respecta al desayuno.
- Permite con un menor aporte de grasa conservar la cetonuria.
- Favorece la selección de grasa poliinsaturada y la incorporación de ácidos grasos esenciales.

Determinadas las necesidades energéticas se utilizó la tabla de Luther y Barlett para establecer la cantidad de macro nutrientes, según el cociente ceto-anticetogénico a emplear. Para el cálculo de composición química se utilizó una base de datos de alimentos confeccionada específicamente. Esto permitió además de lograr, una precisa selección de alimentos de bajo contenido en glúcidos y en proteínas y de alto contenido graso, una mayor variedad en la elaboración de las listas de comidas.

La distribución de los alimentos se realizó en tres comidas, cada una de las cuales aportaba la tercera parte de la grasa total incluida en el plan de alimentación.

En lo que respecta a la ingesta de líquidos, se aconsejó su administración a intervalos regulares durante el día, para evitar la expansión de la volemia con la consecuente dilución de las cetonas.

No se modificó el tratamiento farmacológico desde un mes previo a la internación, con control de dosaje de las DAEs.

Los cinco días de permanencia en el Hospital permitieron el trabajo con el paciente y / o familiar a los fines de lograr el entrenamiento suficiente para realizar la dieta en su domicilio. Se controló con la colaboración de enfermería la frecuencia de las crisis y la intensidad de las mismas. Durante la internación se realizaron controles diarios de glucemia y cetonuria.

Para la dieta de alta se diseñaron 10 opciones de menú (desayuno y / o merienda, almuerzo y cena) según hábitos alimentarios y variaciones estacionales. Se diseñaron además listas de comidas para ocasiones especiales (cumpleaños) o para aquellos pacientes que viven en regiones alejadas de la Ciudad de Buenos Aires (Bariloche, Comodoro Rivadavia, Santa Fe, Mendoza) que viajaban en micro o tren durante más de 8 horas para realizar los controles programados. Asimismo se incluyeron en su elaboración alimentos regionales (cordero, endibias, frambuesas, grosellas) o de consumo habitual (corazón, lengua, tripa gorda).

Fueron diseñadas en promedio 24 listas de comida (15 - 38) para cada paciente a los fines de facilitar el cumplimiento de la dieta (Cuadro 1).

El monitoreo de la dieta, posterior a la internación, se realizaba cada 4 meses. Se contaba además con una línea telefónica exclusiva para atender cualquier consulta referida a la dieta.

El paciente llevaba un registro mensual del número de crisis y cada tres meses se realizaban análisis de lípidos en sangre (Colesterol total, LDL, HDL, TGL) y hepatograma. Para glucemia y cetonuria se establecieron controles semanales.

La continuidad en el programa se decidía en el primer control, y dependía de la eficacia (reducción en el número de crisis) de la tolerancia a la dieta, de la ausencia de efectos adversos, de la dificultad para

Cuadro I. Ejemplo de Dieta para un día

| V.C.T: 2000 Kilocalorías. HC/Pr: 65g. Gr: 195g. Cantidad de grasas por comida: 65g. | | |
|--|--|--|
| <i>Desayuno</i> | <i>Almuerzo</i> | <i>Cena</i> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Peras con crema chantilly <p>Peras en almíbar dietético: 120g. Crema de leche: 150g. Edulcorante: a gusto.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Asado • Tomates fileteados con orégano • Mandarina <p>Tira de asado: 130g. Tomates: 100g. Aceite: 2 cucharaditas. Mandarina: 100g.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Salchichas envueltas en panceta • Ensalada de lechuga • Gelatina <p>Salchichas de Viena: 3 unidades. Panceta: 40g. Lechuga : 80g. Aceite: 2 cucharaditas. Gelatina dietética: 1 porción.</p> |

su continuación y de la contribución de la dieta en una mejor calidad de vida.

Para medir la eficacia de la dieta se tomó como referencia el porcentaje de reducción de la frecuencia de las crisis de base, considerando como resultado positivo una reducción del 50%.

RESULTADOS

Se evaluaron prospectivamente 7 pacientes, 3 pacientes de sexo femenino y 4 de sexo masculino, con una edad promedio de 26 años (16-42). El tiempo promedio de evaluación de la respuesta a la DC fue de 12 meses. El nivel de educación formal fue en 3 pacientes habían completado los estudios primarios y 4 recibieron educación especial. A nivel

laboral, 5 pacientes eran desocupados, uno tenía ocupación fija (entrenador de ski) y otro estudiaba (Tabla 2).

La anamnesis dio como resultado una alimentación variada. El 57 % consumía una alimentación normal, el 29% hipercalórica, y el 14% de bajo contenido calórico posiblemente debida al elevado número de crisis que presentaban.

Según la evaluación nutricional el IMC promedio, al comenzar la dieta, fue de 25 (15-38). De los pacientes incluidos en el programa 2 pacientes presentaban obesidad (28.6%), 2 pacientes bajo peso (28.6%), en el resto de los pacientes el peso estaba dentro de parámetros normales (42,8%) (Tabla 3)

Tabla 3: Evaluación Nutricional

| <i>Paciente</i> | <i>Antes del inicio de la DC</i> | | | <i>A los 12 meses</i> | |
|-----------------|----------------------------------|-------------------|----------------|-----------------------|----------------|
| | <i>Talla (cm)</i> | <i>Peso (Kg.)</i> | <i>IMC</i> | <i>Peso (Kg.)</i> | <i>IMC</i> |
| 1 | 1.66 | 101 | 37 (Obesidad) | 100 | 36 (Obesidad) |
| 2 | 1.51 | 56 | 24 (Normal) | 60 | 26 (Sobrepeso) |
| 3 | 1.50 | 34 | 15 (Bajo peso) | 43 | 19 (Bajo peso) |
| 4 | 1.72 | 65 | 22 (Normal) | 67 | 23 (Normal) |
| 5 | 1.60 | 97 | 38 (Obesidad) | 81 | 32 (Obesidad) |
| 6 | 1.70 | 48 | 17 (Bajo peso) | 53 | 19 (Bajo peso) |
| 7 | 1.48 | 54 | 25 (Normal) | 55 | 25 (Normal) |

IMC: Índice de Masa Corporal (Peso Actual / talla ²)

Durante la implementación de la dieta, se observó una dispar modificación del peso corporal. De los dos pacientes que presentaban obesidad, uno de ellos tuvo una disminución del peso corporal de 16,500kg en un año, el otro paciente no modificó su peso. De los pacientes que presentaron bajo peso, presentaron un incremento del peso inicial, sin alcanzar la normalidad. De las 2 pacientes con IMC normal una de ellas tuvo un incremento de su peso y la otra no mostró variación con respecto al peso inicial (Tabla II). Los pacientes lograron una cetosis de 3 cruces (+) a los 3 días de comenzada la dieta, sin previo ayuno, y la mantuvieron a lo largo de toda la intervención nutricional.

El VCT promedio consumido fue de 2125 Kilo-calorías (1800 - 2500), y el consumo promedio de glúcidos y proteínas fue de: 70g (60-80) con una distribución porcentual del 13% del VCT. El 87%

del total de calorías fue cubierto por grasa 210g (170-250), administrándose por comida 70g de grasa. (60-80).

A los 4 meses de iniciada la dieta se observó una reducción de las crisis, de más del 50%, en 3 de los siete pacientes incluidos en el programa. Un paciente quedó libre de crisis. A los ocho meses, en 4 de los 7 pacientes pudo observarse una reducción mayor al 50 %, un paciente continuó libre de crisis. Y a los doce meses, 5 pacientes lograron reducir las crisis a más de la mitad, un paciente redujo las crisis en menos del 50 % y un paciente estuvo libre de crisis.

A partir de la implementación de la dieta, en todos los pacientes hubo modificación de la intensidad, de la frecuencia y del número de crisis mensuales (Tabla 4).

Tabla 4. Eficacia de la dieta. Porcentaje de disminución en el Número de Crisis a partir de la DC

| | <i>4 meses</i> | <i>8 meses</i> | <i>12 meses</i> |
|-------------------------|----------------|----------------|-----------------|
| Sin crisis | 1 paciente (P) | 1 P | 1 P |
| Muy buen control: > 90% | --- | --- | --- |
| Buen control: 50 a 90% | 3 P | 4 P | 5 P |
| Regular control : < 50% | 3 P | 2 P | 1 P |
| Sin mejoría | --- | --- | --- |

Al comienzo del programa todos los pacientes presentaban niveles de colesterol normal, valores que fueron modificados en más del 75% de los pacientes. Al año de iniciada la dieta estos valores fueron modificados en más del 90% en dos pacientes, en un paciente en el 65% y en un 50% en dos de los pacientes. Los otros dos pacientes si bien incrementaron las cifras iniciales no superaron el 50% de aumento.

No hemos encontrado en nuestros pacientes, como se han descrito, casos de urolitiasis, ni complicaciones clínicas.

Las pruebas de función hepática y electrolitos séricos se mantuvieron dentro de un margen normal o en niveles menores como los triglicéridos (TGL).

La mejoría en la calidad de vida de los pacientes se debió fundamentalmente a la reducción en el número de crisis, a crisis menos intensas, de menor

duración y de rehabilitación más rápida.

Los familiares refirieron notorios cambios conductuales positivos en los pacientes a partir del empleo de la DC, entre los más frecuentemente referidos, una mayor conexión con el entorno familiar, mejor rendimiento escolar, y más habilidad manual. Como negativo referían mayor dependencia con el cuidador.

Para discontinuar la dieta se disminuyó gradualmente la relación cetogénica, demandando este proceso 5 días. Durante los tres primeros días se sostuvo un cociente de 2:1 y en los dos días subsiguientes un cociente de 1.1, con variedad de menús para cada día. A partir del 5° día se comenzó con dieta normal o dieta de bajo contenido graso en el caso de que los niveles de colesterol plasmáticos estuvieran elevados.

Realizamos una evaluación del costo de la alimen-

tación consumida, previo al inicio de la dieta, de cada uno de los pacientes y se comparó con el costo de la DC. La diferencia fue en promedio, 8 % más cara la DC.

CONCLUSIONES

Si bien nuestro número de pacientes no es suficiente para obtener conclusiones definitivas, los hallazgos obtenidos mostraron que la dieta cetogénica presentó una elevada eficacia, siendo de utilidad para el tratamiento de pacientes adultos con epilepsia refractaria. En todos los pacientes hubo modificación de la frecuencia y del número de crisis a partir de la implementación de la dieta. Al mes de iniciada la dieta se observó en la mayoría de los pacientes una reducción de más del 50% y a los cuatro meses lograron reducir las crisis a la mitad o a más de la mitad.

La dieta cetogénica fue bien tolerada en el 90% de los pacientes. Se observó como efecto adverso, el aumento de colesterol.

La mayor dificultad en la implementación de la dieta en adultos, es la aceptación de las restricciones dietéticas, dado que es imposible respetar los hábitos alimentarios del paciente. Esta situación resulta menos compleja en niños pequeños, ya que el control de la alimentación está a cargo de un adulto, y por otra parte el niño, por lo general, no tiene acceso a otros alimentos. Por eso una de las condiciones imprescindibles para iniciar la DC fue contar con la disposición del paciente y / o del familiar, (en la mayoría de nuestros pacientes, la mamá) para lograr cumplir con el plan de alimentación pautado, y un seguimiento personalizado en especial a cargo de la nutricionista del equipo (LM).

Asimismo su bajo costo, comparado a otras alternativas de tratamiento paliativo, como el estimulador vagal o la callostomía, resulta una importante opción en países con recursos limitados como el nuestro.

BIBLIOGRAFIA

1. Douglas R, Nordli Jr, Darryl C. The ketogenic diet. Revisited: back to the future. *Rev. Epilepsia*. 1997. 38 (7):743-749.
2. Wilder RM. The effects of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin. Bull.* 1921. 2: 307-314.
3. Livingston S. Dietary treatment of epilepsy. In *comprehensive management of epilepsy in infancy, childhood and adolescence*. Springfield, II 1972: 378-405.
4. Huttenlocher P, Hapke R. Ketogenic and seizures: metabolic and anticonvulsant effects of two ketogenic Diets in childhood epilepsy. *Pediatric Res.* 1976; 10:536-40.
5. Rho Y, Anderson G. Acetoacetate acetone and dibenzylamine (a contaminant in L-(+)- B-Hydroxybutyrate) Exhibit Direct anticonvulsant actions in vivo. *Epilepsia* 2002. 43 (4):358-361.
6. Schwartz R, Boyes S.. Metabolic effects of three ketogenic diets in the treatment of severe epilepsy. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1989; 152-160.
7. Schwartz R, Eaton J, Bower B. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short term clinical effects. *Dev. Med. Child. Neurol.* (312): 145-154. 1989.
8. Kinsman S, Vinniing E. et al Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorders review of 58 cases. *Epilepsia* 1992; 33: 1132-6.
9. Caraballo R, Tripoli J, Escobar R. Efficacy and tolerability in childhood intractable epilepsy. *Rev. Neurol.* 1998; 26 (149): 61-64.
10. Resnick T, Jyakar P Duchowny M. *Annals of Neurology*. Falta el título Vol. 40. N° 2 August 1996:302.
11. Panico L, Demartini V, Ríos M. Dieta cetogénica en la epilepsia refractaria infantil: respuesta electro clínica, complicaciones y efectos secundarios. *Rev. Neurol.* 2000; 31(3): 213-20.
12. Nelson J, Moxness K, Jensen M. *Dietética y Nutrición. Manual de la Clínica Mayo*. Ed. Mosby/ Doyma Libros SA. España. 1996. Cap.25: 557-70.
13. Moreno JM, Villares. The return to the ketogenic diet. What roles does it play in the treatment of refractory seizures of infancy. *Rev. Neurol.* 2001; 32 (12):1115-1119.
14. Mitchel H, Rynberg H, Anderson L, Dibble M. *Nutrición y Dieta de Cooper*. Ed Interamericana, SA. 1970; Cap.34: 511-13.
15. Sirven J, Whedon B, The ketogenic diet for intractable epilepsy in adults: preliminary results. *Epilepsia*. 40, (12) : 172- 176. 1999.
16. Hori A, Tandon P, Holmes G. Ketogenic diet: Effects on expression of kindled seizures and behavior in adult rats. *Epilepsia* 1977; 61: 272-8.

17. Coppola G, Veggiotti P. The ketogenic diet in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: an Italian multicentric experience. *Rev. Epilepsy* 2002 Feb; 48(3): 221-7.
18. Musa-Velloso K, Likhodi S, Cunnane S. Breather acetone is a reliable indicator of ketosis in adults consuming ketogenic meals. *Am.J. Clin. Nutr.* 2002; 76(1): 65-70.
19. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
20. Kossoff EH, Nabbout R. Use of dietary therapy for status epilepticus. *J Child Neurol* 2013; 28(8):1049-1051.
21. Caraballo RH, et al. Ketogenic diet in pediatric patients with refractory focal status epilepticus. *Epilepsy Res* 2014; 108:1912-1916.
22. Thakur KT, et al. Ketogenic diet for adults in Super-refractory status epilepticus. *Neurology* 2014;82:665-670.
23. Strzelczyk A, et al. Intravenous initiation and maintenance of the ketogenic diet: Proof of concept in super-refractory status epilepticus. *Seizure* 2013; 22:581-583.