

Dieta Cetogénica en Epilepsia

Juan Moya Vilches

Centro de Epilepsia Infantil. Servicio de Neurología y Psiquiatría, Hospital Luis Calvo Mackenna. Universidad de Chile.

ABSTRACT

The ketogenic diet is one of the oldest therapies used for the treatment of epilepsy. During the last decades, it has regained its place as an option for patients with pharmacoresistant epilepsy. It is based on a high fat, low carbohydrate diet, and fat provides up to 90% of the total requirement of calories. Its specific mechanism of action has not been defined clearly, although it may be related to the use of ketonic bodies as an alternative energy source. The diet may be considered in every resistant epilepsy, and it is part of the first-line treatment for specific conditions such as GLUT-1 deficiency and pyruvate dehydrogenase deficiency. In addition, it has acquired an emerging role in seizure control for super-refractory status epilepticus. Its installation and continuation must be evaluated for each patient in an individual manner, taking into account the clinical response as well as the potential adverse effects. Its benefit on clinical practice is well-known and it is our obligation as clinicians to be familiar with its indications and to consider its use early on treatment.

Keywords: *Ketogenic diet, modified Atkins diet, low glycaemic index diet, refractory epilepsy, status epilepticus.*

RESUMEN

La dieta cetogénica es uno de los tratamientos más antiguos en ser utilizado para el manejo de la epilepsia. En las últimas décadas, ha resurgido como opción de terapia en pacientes con epilepsia de difícil control y pobre respuesta a fármacos. Consiste en un aumento del aporte de grasas en la dieta, llegando a incluir hasta el 90% de las calorías totales requeridas en base a lípidos. Su uso se fundamenta en el uso de cuerpos cetónicos como fuente de ener-

gía alternativa neuronal, aunque aún no se han dilucidado sus mecanismos específicos de acción. Se ha posicionado como alternativa en toda epilepsia resistente, siendo de primera elección en condiciones específicas como la deficiencia de GLUT-1 y el déficit de piruvato deshidrogenasa. Además, ha adquirido un rol emergente en el control de crisis en pacientes con status epiléptico super-refractario. Su instalación y mantención debe ser manejada de manera individual, atendiendo a la respuesta clínica y potenciales efectos secundarios. Sus beneficios en la práctica clínica son cada vez más conocidos y obligan al clínico especializado en epilepsia a conocer sus indicaciones y a incorporarla dentro del tratamiento de forma precoz.

Palabras clave: Dieta cetogénica, dieta modificada de Atkins, bajo índice glicémico, epilepsia refractaria, status epiléptico.

INTRODUCCIÓN

Si bien constituye un tratamiento antiepiléptico que sólo ha alcanzado notoriedad progresiva en las últimas décadas, la dieta cetogénica representa una alternativa terapéutica cuyos orígenes se remontan a casi un siglo. En 1921, el Dr. Rawle Geyelin revolucionó la convención anual de la Asociación Médica Americana (AMA) al presentar los casos de varios niños con epilepsia que habían tenido una reducción duradera de sus crisis mediante períodos de ayuno. Russell Wilder, médico de la Clínica Mayo, continuó el trabajo de Geyelin y hacia 1924 había diseñado su “dieta cetogénica”, que imitaba la situación de ayuno a través de una dieta baja en carbohidratos y alta en grasas, capaz de ser reproducida en el hogar. La Clínica Mayo continuó desarrollando la dieta hasta la década de 1940 como tratamiento para las epilepsias a toda edad, pero el advenimiento de los medicamentos antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, valproato) desplazó a la dieta como terapia para la epilepsia por largo tiempo, dejando en suspenso el futuro de los tratamientos dietarios (1).

Tuvieron que pasar cincuenta años para que un caso emblemático relanzara la dieta cetogénica como opción validada en el manejo de epilepsia. En 1993, Charlie, un lactante cuya epilepsia parcial no respondió a fármacos ni cirugía, fue tratado con un régimen alto en grasas por el equipo de Neurología Pediátrica del Hospital Johns Hopkins, logrando controlar las crisis luego de instalada la dieta. Su caso dio lugar a la creación de The Charlie Foundation, principal organización encargada de difundir los beneficios del tratamiento en la comunidad mundial hasta la actualidad. Desde 1993 a la fecha, los estudios relacionados a la terapia dietaria han aumentado de forma significativa, y su uso se ha estandarizado de manera tal que se han desarrollado pautas internacionales de tratamiento. El consenso internacional publicado en 2008 en la revista *Epilepsia* representa el punto cúlmine de la instalación definitiva de la dieta como tratamiento específico de epilepsia y sentó las bases que hoy en día definen su implementación en el entorno clínico (2) (3).

Probablemente, el siguiente paso para la dieta cetogénica es la concientización de la comunidad médica acerca de sus efectos favorables e indicaciones, de modo de incorporarla dentro del abanico terapéutico en epilepsias resistentes (una vez que han fallado los tratamientos habituales) y en condiciones específicas en las cuales ha conseguido posicionarse como primera indicación de tratamiento.

DIETA CETOGÉNICA: DEFINICIONES

Dentro de las distintas opciones disponibles actualmente, la más conocida, utilizada y de mayor evidencia disponible es la dieta cetogénica "clásica" o dieta de triglicéridos de cadena larga (LCT). En ella, la principal fuente de calorías son las grasas, manteniendo los requerimientos proteicos diarios y reduciendo al mínimo el aporte de carbohidratos. La razón entre el aporte de grasas y el aporte combinado de proteínas e hidratos de carbono es de 4:1, aunque en adolescentes o adultos puede requerirse una razón de 3:1 o de 2:1 para cubrir las necesidades nutricionales (sobre todo proteicas) propias de cada grupo de edad. En los reportes clásicos se restringía además el aporte de líquidos, pero la no despreciable tasa de litiasis renal y constipación secundaria a la dieta ha discontinuado esta indicación dentro del esquema terapéutico. Por otra parte, la creación de fórmulas comerciales basadas en LCT, imitando las proporciones calóricas de la dieta clásica,

ha permitido su uso en lactantes y pacientes con alimentación enteral total (por ejemplo, yeyunostomizados) (1).

El desarrollo de fórmulas ricas en triglicéridos de cadena mediana (conocidos como MCT, por *medium-chain triglyceride*) ha surgido como una alternativa de eficacia comparable al tratamiento clásico. La dieta con MCT permite una mayor cantidad de hidratos de carbono y proteínas, reduciendo en un 10 a 20% el aporte calórico proveniente de grasas. Esto se explica porque los MCT son capaces de generar mayor cantidad de cetonas por caloría que los triglicéridos de cadena larga. Cuenta con ventajas importantes, como la mayor palatabilidad y mejor tránsito intestinal; sin embargo, su costo es aún elevado comparado con el requerido para implementar una dieta tradicional, lo que ha limitado su utilización a gran escala (1).

Además, los últimos años han presenciado la aparición de dietas más moderadas en grasas, pero que parecen tener un efecto igualmente beneficioso sobre el control de crisis en un grupo de pacientes. La dieta modificada de Atkins y la dieta de bajo índice glicémico son esquemas altos en grasas y restringidos en carbohidratos, con una proporción menor de lípidos que la fórmula clásica (65% de grasas aproximadamente). Estas opciones pueden ser instaladas en forma ambulatoria y permiten un rango más amplio de variedad e independencia para la elección de las comidas, por lo que asoman como alternativa en pacientes adultos o en países de menores ingresos (4). Su efectividad comparada a la dieta clásica requiere de mayor cantidad de estudios randomizados (5).

Por último, debemos destacar la reciente aparición de fórmulas parenterales que imitan la composición de la dieta cetogénica, aportando una mayor cantidad de emulsiones lipídicas y restringiendo la cantidad de dextrosa y aminoácidos parenterales. Si bien su diseño se encuentra aún en etapas iniciales, parece tener un rol en el manejo de status epiléptico y epilepsias resistentes en pacientes con alimentación parenteral, y en la medida que adquiera mayor nivel de evidencia puede transformarse en una novedosa terapia para pacientes sin muchas opciones de tratamiento (6).

Las composición de nutrientes de las distintas formulaciones se resume en la Tabla 1.

Tabla 1. Composición de las distintas variedades de dieta cetogénica (adaptado de Zupec-Kania, 2013).

| Tipo de dieta | Porcentaje de energía en la dieta | | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------|--------------------------|
| | Grasas | Proteínas | Carbohidratos |
| Clásica (proporción 4:1) | 90 | 6 | 4 |
| MCT (triglicéridos de cadena media) | 70-75 (30-60 MCT) | 10 | 15-18 |
| Modificada de Atkins | 60-65 | 30 | 5-10 |
| Bajo índice glicémico | 60 | 30 | 10 (incluyendo fibra) |

MECANISMOS DE ACCIÓN

Hasta la fecha, no existe una teoría unívoca acerca del o los mecanismos de acción de la dieta cetogénica para conseguir el control de crisis, y diversas propuestas han aparecido para explicar el origen de su eficacia. Sí existe consenso acerca de sus posibles efectos sobre distintos componentes del funcionamiento celular, cuya confluencia determinaría una menor excitabilidad neuronal. Dichos efectos probablemente derivan del cambio metabólico generado en la célula, que deja de utilizar glucosa como fuente de energía y comienza a obtener ATP a partir de cuerpos cetónicos. Este postulado se basa en la gran variedad de epilepsias en que la dieta ha mostrado efectos favorables, hecho que refuerza la teoría de su acción en múltiples niveles y no en un punto único del metabolismo neuronal (1).

Dentro de las consecuencias que la dieta tendría sobre la célula en el largo plazo, existen varios mecanismos que podrían tener un rol activo. La cetosis reduce la producción de radicales libres (ROS) y el estrés oxidativo, mejora el estado redox, promueve la biogénesis mitocondrial, e incrementaría la expresión de proteínas específicas del metabolismo energético. Los cuerpos cetónicos disminuirían la concentración de ROS, pues mejorarían la síntesis de glutatión mitocondrial, actuando directamente sobre factores de transcripción (7).

El acetoacetato y la acetona han demostrado su rol en prevenir las crisis gatilladas por pentilenoetrazol en ratas, y se ha observado una modulación de la actividad GABAérgica en neuronas de la sustancia nigra (mediante canales de potasio sensibles a ATP), con el consiguiente efecto sobre áreas epileptógenas corticales. Si bien algunos estudios postulan a la sustancia nigra como “puerta de entrada” de la actividad epileptiforme, no existe claridad so-

bre el verdadero papel que cumple la dieta como regulador de estos procesos. Tampoco se ha llegado a un acuerdo definitivo acerca de cuál de estos posibles resultados es preponderante en el control de las descargas epilépticas (1).

INDICACIONES DE LA DIETA CETOGÉNICA

La dieta puede ser utilizada en el tratamiento de epilepsias desde edades tempranas (lactancia) hasta la adultez. Aunque anteriormente se creía que la dieta podía tener un impacto negativo sobre el crecimiento en niños más pequeños, se asume que el beneficio de detener las crisis intratables supera los riesgos de la terapia. Este hecho es de gran relevancia considerando que -si bien la remisión total de crisis es baja- hasta un tercio de los pacientes puede alcanzar una reducción de los episodios ictales mayor al 90% (4).

Aun en nuestra realidad, la dieta sigue siendo reservada como terapia de rescate para epilepsias que no responden al tratamiento de regla. Atendiendo a la eficacia de la terapia dietaria, Kossoff et al. sugieren su uso en etapas tempranas de epilepsia resistente, sobre todo considerando la pobre respuesta a un tercer antiepiléptico en cuadros que no han respondido a biterapia (1) (3). El momento exacto para instalar la dieta no ha sido estudiado en forma prospectiva en suficientes estudios, aunque un estudio retrospectivo plantea que la dieta puede ser igual de efectiva si se utiliza como tratamiento inicial. De todos modos, la recomendación actual es considerar seriamente el uso de dieta en todo paciente con epilepsia clínicamente refractaria o con intolerancia severa al uso de antiepilépticos (8). Se ha planteado que su uso sería particularmente beneficioso en pacientes con terapia previa con estimulador del nervio vago o zonisamida, y que su respuesta sería menor en pacientes con crisis focales (8).

Asimismo, existen entidades específicas en que la evidencia apoya la incorporación de la dieta como primera opción de tratamiento, por su efecto particularmente positivo sobre dichas patologías. Las dos indicaciones más reconocidas son la Deficiencia del Transportador de Glucosa Cerebral (GLUT-1) y el Déficit de Piruvato Deshidrogenasa (PDH). En el déficit de GLUT-1, se afecta la capacidad de movilizar glucosa a través de la barrera hemoencefálica, con el consiguiente déficit energético y la aparición de crisis, movimientos anormales y retraso del desarrollo. En tanto, el déficit de PDH impide la formación de Acetil-CoA a partir de piruvato, produciendo igualmente una alteración del metabolismo de ATP asociada a crisis refractarias. En ambos casos, la dieta cetogénica entrega una alternativa distinta para la obtención de energía, obviando las dificultades derivadas de utilizar glucosa como fuente de ATP. Por ende, existe un sustrato fisiopatológico que apoya la efectividad de la dieta en estos pacientes, basado en mecanismos específicos de acción de los cuerpos cetónicos (3) (8).

Aunque la información disponible no es tan concluyente como en las deficiencias de GLUT-1 y de PDH, existen otras condiciones en las que la dieta podría considerarse como tratamiento de segunda línea y que cuentan con estudios que refuerzan esta moción. El Síndrome de Dravet y el Síndrome de Doose (epilepsia mioclónico-astática) son los que más se asocian a resultados favorables, y en ellos podría figurar incluso como primera opción de terapia (3) (9) (10). El Síndrome de West también podría observar beneficios en los casos resistentes a corticoesteroides, sobre todo en los casos de origen mitocondrial, con una menor respuesta en causas genéticas como ARX o STXBPI (10). Otro subgrupo a tomar en consideración lo conforman los pacientes con esclerosis tuberosa, en los que podría obtenerse respuesta ante el fracaso de vigabatrina y otros antiepilépticos tradicionales (3).

Otras patologías que incluyen a la dieta como parte del arsenal terapéutico son el Síndrome de Lennox-Gastaut, el Síndrome de Landau-Kleffner, el Síndrome de Rett (especialmente la variante CDKL5), las deficiencias del complejo respiratorio mitocondrial, algunas glucogenosis, y la enfermedad de Lafora (si bien no modifica el curso natural de la enfermedad) (3) (4).

Una última condición relacionada a epilepsias, en

la cual la dieta cetogénica ha ido ganando terreno como opción de tratamiento con velocidad inusitada, es el status epiléptico super-refractario. En pacientes con status epiléptico que no responden a la terapia de tercera línea con anestésicos, la introducción de la dieta ha conseguido resultados prometedores, consiguiendo el control de la actividad epiléptica continua en forma aguda (11) (12). Aunque su efecto a largo plazo sobre la frecuencia de crisis en este grupo de pacientes es reservado, se ha posicionado como tratamiento durante la emergencia, pues logra detener el status hasta en el 78-90% de casos (según algunas series recientes) (11) (13). En este contexto, existen reportes de casos aislados en que se ha utilizado dieta cetogénica por vía parenteral, consiguiendo control del estado epiléptico al igual que la dieta oral o enteral (6) (14).

Por otro lado, existen variados ensayos clínicos en humanos y animales que plantean un probable (mas no demostrado) beneficio de la dieta en enfermedades distintas de la epilepsia. Éstos mencionan condiciones tan diversas como la esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson y Alzheimer, narcolepsia y traumatismo encéfalo-craneano (2). Sin embargo, la evidencia es poco concluyente más allá del área experimental, y en muchas de estas patologías existen tratamientos probados que mejoran la sintomatología y que no debieran ser retrasados.

CONTRAINDICACIONES DE LA DIETA

Dado que la dieta utiliza grasas como principal fuente de energía, cualquier error innato del metabolismo lipídico puede gatillar serias consecuencias en caso de recibir tratamiento con régimen cetogénico. Las principales contraindicaciones incluyen las deficiencias del transporte de ácidos grasos (carnitina palmitoiltransferasas y carnitina translocasa) o de la oxidación de ácidos grasos, en las que el uso de dieta es capaz de generar una crisis catabólica grave. El déficit de piruvato carboxilasa, que bloquea la transformación de piruvato en oxaloacetato, produce una disfunción del ciclo del ácido tricarbóxico, también fundamental en el metabolismo lipídico, por lo que constituye otra exclusión para la dieta cetogénica. Por último, la disminución de carbohidratos en la dieta puede exacerbar el déficit enzimático de porfobilinógeno sintasa en pacientes con porfiria, favoreciendo la aparición de crisis porfíricas. Por consiguiente, cualquier paciente con sospecha de patología metabólica debe ser estudia-

do en forma minuciosa antes de plantear la introducción de dieta (3) (8).

Las indicaciones y contraindicaciones de la dieta se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2.

Indicaciones y contraindicaciones de la dieta cetogénica (adaptado de Kossoff, 2009 y Veggiotti, 2011).

INDICACIONES

Indicaciones absolutas (consenso sobre beneficio)

Deficiencia del transportador de glucosa cerebral GLUT-1
Deficiencia de piruvato deshidrogenasa

Beneficio probable

Epilepsia mioclónica severa de la infancia (Síndrome de Dravet)
Epilepsia mioclónico-astática (Síndrome de Doose)
Complejo Esclerosis Tuberosa
Síndrome de Rett
Espasmos infantiles (Síndrome de West)
Pacientes que reciben sólo fórmula (lactantes o nutrición enteral)

Beneficio sugerido

Enfermedades mitocondriales seleccionadas (ej: defectos de cadena respiratoria)
Glucogenosis tipo V
Síndrome de Landau-Kleffner
Enfermedad de Lafora
Panencefalitis Esclerosante Subaguda
Cualquier epilepsia refractaria o con severa intolerancia a fármacos

CONTRAINDICACIONES

Absolutas

Deficiencia primaria de carnitina
Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) I o II, o deficiencia de translocasa
Defectos de beta-oxidación de ácidos grasos
Deficiencia de piruvato carboxilasa
Porfiria

Relativas

Incapacidad de mantener nutrición adecuada
Foco susceptible de resección quirúrgica (identificado por imagen y electroencefalografía)
Falta de adherencia al tratamiento

¿QUÉ DIETA USAR?

Existen diferentes investigaciones que sostienen los efectos positivos tanto de la formulación clásica como de las variantes de dieta cetogénica. La dieta clásica de 4:1 es la que cuenta con mayor grado de evidencia, mostrando reducción de más del 90% de crisis en un tercio de pacientes, y de más de un 50% en casi la mitad de los individuos tratados. Los

estudios que han comparado la dieta rica en MCT con grupos controles han sido igualmente favorables, con una reducción significativa de crisis comparable a la dieta clásica al menos en el corto plazo (tres meses). Por su parte, las dietas modificadas de Atkins y de bajo índice glicémico ya cuentan con varios estudios prospectivos que confirman una disminución de más de la mitad de las crisis en cerca del 50% de pacientes (4).

Resulta más difícil hallar publicaciones que cotejen la eficacia de un esquema dietario con respecto al otro, y la información recopilada es controversial hasta la fecha. Algunas investigaciones reportan mayor efectividad con dietas más restrictivas en carbohidratos (más cercanas a la indicación clásica); sin embargo, otros estudios han mostrado que tales diferencias desaparecen con el correr de los meses y al eliminar los factores confundentes. Las revisiones sistemáticas sugieren que se necesita mayor cantidad de estudios comparativos para definir eventuales prevalencias de un régimen sobre otro (4) (5).

Aun así, hay acuerdo en ciertas características propias del paciente que podrían inclinar la balanza hacia algún tipo más específico de dieta. La variedad cetogénica clásica es de elección en pacientes pequeños con apetito disminuido y necesidad de recibir varias comidas pequeñas o *snacks*, al igual que en pacientes con alimentación enteral capaces de recibir fórmulas 4:1 o aquellos en riesgo nutricional. Las fórmulas con MCT pueden considerarse en niños que presentan menor tolerancia a terapia o son más reacios a recibir alimentos ricos en grasa, y que son capaces de incluir MCT en comidas de su gusto. En tanto, las dietas de Atkins y de bajo índice glicémico son una alternativa válida en adolescentes y adultos que prefieren dietas menos restrictivas y son capaces de confeccionar su propio régimen alimentario de manera responsable (4).

Ante todo, se recomienda mantener cierta flexibilidad en los protocolos, y siempre tener en cuenta un posible cambio en la proporción de grasas cuando la situación clínica justifique las modificaciones. Factores como la tolerabilidad, adherencia y respuesta a terapia pueden influenciar la decisión médica en favor de una u otra opción alimentaria.

ESTUDIOS PREVIOS AL INICIO DE DIETA CETOGÉNICA

Antes de comenzar el tratamiento dietario, es fundamental realizar un consejo adecuado a los padres del paciente y al mismo, explicando los objetivos del tratamiento y sus potenciales complicaciones. Es necesario definir concienzudamente las características del cuadro epiléptico y los medicamentos utilizados previamente, para verificar la utilidad real de un eventual inicio de la dieta. Del mismo modo, es esencial descartar etiologías que contrain-

diquen su uso, así como condiciones asociadas que favorezcan la aparición de efectos adversos. Todas estas aristas deben ser analizadas en entrevista con el paciente y su familia, contando con el tiempo suficiente para resolver las dudas de ambas partes (3) (4) (8).

Como añadido a la entrevista, la evaluación previa debe apoyarse con exámenes según el escenario clínico. El electroencefalograma y la resonancia magnética de encéfalo pueden orientar hacia el diagnóstico de causas en que la cirugía es el tratamiento de elección, por sobre la dieta (ej: displasia cortical). En encefalopatías epilépticas en las cuales no se ha detectado causa específica, es primordial una evaluación metabólica completa en suero y orina (amonemia, lactacidemia, aminoacidemia, ácidos orgánicos en orina, perfil de aminoácidos y acilcarnitinas, etc.) para definir la etiología en lo posible. Los estudios de laboratorio deben incluir hemograma completo, función renal y hepática, glicemia, electrolitos plasmáticos (con calcio, magnesio, selenio y zinc), gases en sangre, perfil lipídico, orina completa, calcio y creatinina en orina de 24 horas, y niveles de antiepilépticos (si procede). Otros exámenes como ecocardiografía, ecografía o TAC abdominal pueden apoyar en la detección de cardiopatía, compromiso hepático o litiasis renal, todas condiciones en las que el inicio de la dieta es cuestionable por sus efectos secundarios (3) (8).

Un punto aparte es la evaluación nutricional. Ésta debe ser conducida por un médico o nutricionista especialista en este tipo de dieta, e incluye: antropometría e índice de masa corporal, medición de grosor cutáneo, calorimetría indirecta (medición de metabolismo basal) y absorciometría con rayos-X de doble energía (DEXA). Los dos últimos exámenes mencionados pueden no encontrarse disponibles en todos los centros en que se inicie la dieta, en cuyo caso deben ser sustituidos con el uso de ecuaciones predictivas del metabolismo basal y radiografía de muñeca para realizar la aproximación nutricional. Otro punto fundamental es la obtención del registro alimentario, considerando una historia dietaria de 3 a 7 días (según protocolo), preferencias, alergias e intolerancias alimentarias (4) (8).

Todos estos estudios son recomendados al comienzo del tratamiento y también deben ser tomados en cuenta para el seguimiento, dependiendo de la evolución clínica de cada caso en particular. En adición

a lo ya señalado, es planteable la medición trimestral de parathormona, vitamina D y osteocalcina (si hay osteopenia), considerando el déficit vitamínico

que pueden acarrear las restricciones propias de la dieta (3) (8).

Las evaluaciones sufridas se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3.

Evaluaciones sugeridas previo al inicio de dieta cetogénica (adaptado de Kossoff, 2009 y Veggiotti, 2011).

CONSEJO AL PACIENTE Y SU FAMILIA

Evaluación nutricional

Peso, estatura, y peso ideal

Índice de masa corporal (IMC)

Medición de grosor cutáneo

Calorimetría indirecta (o cálculo del gasto energético basal aproximado)

Absorciometría por rayos-x de doble energía (o radiografía de muñeca)

Historia de ingesta nutricional (3-7 días), alergias, preferencias, intolerancia

Formulación de dieta: oral, enteral o combinada

Decisión en tipo de dieta a introducir (clásica, MCT, Atkins, bajo índice glicémico)

Suplementación nutricional

Exámenes de laboratorio

Hemograma completo, incluyendo recuento plaquetario

Electrolitos plasmáticos y gases en sangre

Proteínas totales y albúmina

Calcio, magnesio, fósforo, selenio y zinc

Función hepática y renal

Perfil lipídico de ayuno

Orina completa, calcio y creatinina en orina

Niveles de antiepiléptico (si aplica)

Perfil de aminoácidos y acilcarnitinas

Aminoácidos en suero

Ácidos orgánicos en orina

Opcional

Ecografía renal y evaluación nefrológica (si hay historia de litiasis)

Electroencefalografía

Resonancia magnética de encéfalo

Estudio en líquido cefalorraquídeo (si no se ha demostrado etiología clara)

Electrocardiograma y ecocardiograma (si hay historia de enfermedad cardíaca)

Evaluación endocrinológica

Parathormona, Vitamina D y Osteocalcina (si hay osteopenia)

INSTALACION DE LA DIETA Y MANTENCION

Tradicionalmente, la instalación de la dieta es precedida de un período de ayuno de 12 a 48 horas, dependiendo de cuánto demore el metabolismo de cada paciente en lograr generación de cetosis. Durante ese período, se mantiene suplementación de fluidos sin aporte de carbohidratos. Siempre debe

mantenerse atención a la presencia de síntomas y signos secundarios a la cetosis, incluyendo vómitos, deshidratación, acidosis/hipoglicemia y otras complicaciones metabólicas. Debido al riesgo de que algunas de estas complicaciones sean graves o secundarias a alguna alteración del metabolismo no diagnosticada, se recomienda que el comienzo de la dieta se realice dentro del entorno hospitalario. La

evidencia actual sugiere que el ayuno no es estrictamente necesario para lograr control de crisis a largo plazo, pues la dieta sin ayuno inicial mantiene la misma efectividad clínica a los 3 meses de instalada. Sin embargo, el ayuno puede ser de utilidad cuando se requiere obtener una respuesta más rápida sobre las crisis, con una mediana de control de eventos 9 días más precoz que la dieta sin ayuno. Esta última, por otro lado, tiene una menor frecuencia y severidad de efectos adversos, si bien la incidencia de náuseas y vómitos parece ser similar (1) (4).

Una vez que los niveles de beta-hidroxibutirato en sangre han alcanzado los 2 mM/L, se considera que la cetosis se halla en curso y se puede iniciar la introducción de alimentos. La dieta suele ser introducida de forma progresiva, partiendo con un tercio de las calorías totales y subiendo un tercio diariamente hasta lograr el aporte completo en 72 horas. Se utiliza una proporción de gramos de grasa versus gramos de proteínas/carbohidratos de 4:1 (90% de las calorías aportadas por grasa).. Si a la semana de empezada la dieta se obtienen valores constantes de beta-hidroxibutirato entre 2-5 mM/L, se considera que la cetosis es adecuada y se pasa a la fase de mantención. Algunos autores sugieren partir con una proporción de 1:1 y subir paulatinamente a 4:1, pero no constituye una práctica utilizada de manera habitual. La vía de administración dependerá de las condiciones del paciente, pudiendo utilizarse alimentación oral, fórmulas enterales (en gastrostomía o yeyunostomía) e incluso parenterales en casos seleccionados. Las fórmulas pueden utilizarse como agregado en pacientes con tolerancia oral adecuada. En individuos con vía enteral, la transición debe ser lenta (4) (8).

Durante la primera semana, la familia debe recibir la preparación adecuada en cuanto a la elección y pesaje de las comidas, la suplementación de vitaminas y minerales (que debe ser de regla, dado lo restrictivo de la dieta), manejo de cuadros agudos y pesquisa de efectos adversos. Al alta, deben indicarse fármacos idealmente libres de carbohidratos, y se planifica el seguimiento, que suele ser trimestral (en lactantes, debe ser mensual en primera instancia) (3) (4).

Existe cierta evidencia que sugiere que la proporción de 4:1 debe mantenerse como tal durante los primeros tres meses, por la mayor posibilidad de eficacia (15). Durante el primer mes de dieta, las calorías usualmente se restringen al 75% de los re-

querimientos diarios para promover la cetosis; sin embargo, esta reducción no es estrictamente necesaria y debe evitarse en pacientes con desnutrición o riesgo de desnutrir. Asimismo, es una conducta habitual el restringir el aporte de líquidos al 90% del total, pero esta medida tampoco cuenta con un respaldo demostrado y los consensos actuales desaconsejan la restricción de fluidos. Éstos deben ser calculados en base al peso y edad al igual que en cualquier paciente (1).

En atención a la limitada variedad de alimentos que pueden incluirse en la dieta, ésta es deficiente en minerales y vitaminas, los cuales deben ser suplementados a partir de presentaciones libres de hidratos de carbono. La ingesta inadecuada de calcio, sumada a exposición limitada a la luz solar, puede afectar la mineralización ósea, por lo que se recomienda complementar con aporte de vitamina D y calcio oral. Del mismo modo, se sugiere suplementar otros elementos, tales como zinc, selenio, magnesio o fósforo, a través de productos nutricionales que contengan variedad de minerales y vitaminas (1) (3) (4). Veggiotti et al. además plantean la adición de carnitina oral (50-100 mg/kg/día) en caso de que los niveles sean bajos o el paciente presente síntomas propios de hipocarnitinemia (debilidad franca, fatigabilidad excesiva, o fuerza muscular disminuida) (8).

La respuesta o fracaso del tratamiento debe ser evaluada a los tres meses de instalado, y en base a ello -junto a la presencia de eventuales efectos adversos- debe decidirse su mantención o discontinuación. Se recomienda realizar la transición a una proporción de 3:1 en el tercer mes si la evolución ha sido exitosa. Como se apuntó previamente, los lactantes deben ser controlados mensualmente y los niños mayores cada tres meses; en cada punto del seguimiento debe valorarse el beneficio versus riesgo de la terapia. A los dos años de comenzada, debe efectuarse una evaluación cuidadosa acerca de la persistencia de la dieta; la mayor parte de los autores consideran la suspensión de ésta una vez transcurrido este período (1) (4).

EFFECTOS ADVERSOS

Se han reportado diversos efectos adversos a largo plazo al utilizar dieta cetogénica y sus variantes, siendo los principales el retraso del crecimiento, síntomas gastrointestinales, litiasis renal, osteope-

nia, acidosis metabólica, déficit de carnitina y dislipidemia. En un subgrupo más pequeño de pacientes, la deficiencia de selenio puede producir patología cardíaca, y se han detectado otras complicaciones como acidosis tubular renal y pancreatitis. Los niños que reciben terapia dietaria por más de 6 años en forma continua parecen tener el mayor riesgo de litiasis, fracturas y alteraciones del crecimiento (1).

A pesar de la inclusión de alimentos ricos en micronutrientes, la dieta clásica suele asociar un consumo menor al recomendado para la gran mayoría de ellos. Para prevenir los efectos secundarios a la carencia nutricional (talla baja, osteopenia, cardiopatía, entre otros) es fundamental la suplementación apropiada de vitaminas, minerales y elementos traza, como se mencionó en párrafos anteriores. Debe destacarse la necesidad de usar formulaciones libres de azúcar para prevenir el desbalance de la proporción calórica deseada (1) (4).

El riesgo de osteoporosis es particularmente crítico en pacientes que han recibido anticonvulsivantes, y que constituyen la mayoría de los sujetos inducidos en la dieta. Debe considerarse el seguimiento por parte de un especialista en endocrinología, además del aporte añadido de calcio y vitamina D. En cuanto al retraso del crecimiento, puede ser de difícil manejo (especialmente en pacientes más pequeños) y parece depender de la presencia de cetosis más que de la proporción de carbohidratos y proteínas incluidos. Las alteraciones del colesterol y otros lípidos pueden ser amortiguadas con el uso de MCT, dietas modificadas y carnitina, pero los hallazgos en la literatura no son concluyentes. Los pacientes tratados con fórmula suelen tener menor alteración del perfil lipídico que aquellos con alimentación sólida (1) (3).

Debe tenerse especial cuidado con aquellos individuos que además reciben terapia con inhibidores de la anhidrasa carbónica, como topiramato, acetazolamida o zonisamida. La menor producción de bicarbonato en los túbulos renales puede exacerbar la acidosis metabólica propia de las primeras etapas de la dieta, e incluso provocar una acidemia mantenida en el tiempo. Además, tanto la dieta como los fármacos mencionados son factores de riesgo para litiasis renal, primordialmente en pacientes con predisposición familiar. El riesgo de cálculos renales parece reducirse significativamente al añadir citrato oral, el cual aumenta el pH urinario, pero no afecta

las concentraciones de gases en sangre. En caso de acidosis metabólica persistente, debe reevaluarse la conveniencia del uso combinado de los inhibidores de anhidrasa carbónica en conjunto con la dieta (3) (4).

Previamente se postulaba que la utilización de ácido valproico en asociación a dieta podía acarrear complicaciones hepáticas, pero se ha observado que el riesgo a largo plazo no es significativamente mayor y en la actualidad se usan en combinación de manera frecuente (3).

En relación a la dieta de Atkins y de bajo índice glicémico, los efectos adversos parecen ser menores, pero las investigaciones son limitadas. Por otro lado, el porcentaje de pacientes que abandona la dieta (ya sea por intolerancia o complicaciones secundarias al régimen alimentario) es similar para las distintas variantes, incluyendo la clásica. Parece ser que la continuidad de la dieta depende en mayor medida de la aceptación del paciente y/o del cuidador, más que del protocolo empleado para cada individuo (4).

DISCONTINUACION DE LA DIETA

Las guías internacionales sugieren que la dieta cetogénica debe ser mantenida por un promedio de al menos 3,5 meses antes de decidir su discontinuación por motivos de ineficacia (mantención o aumento de crisis) o complicaciones severas. Como se describió anteriormente, aquellos niños que siguen en tratamiento y han conseguido una reducción de al menos 50% de crisis, debieran continuar en dieta por al menos dos años (a menos que se presenten efectos adversos graves sin posibilidad de corrección). Los pacientes que alcanzan un control de más del 90% de los episodios deben ser evaluados en forma personal; si bien existen reportes de casos que han permanecido hasta 12 años en dieta cetogénica, las complicaciones a largo plazo son conocidas y deben ser monitoreadas individualmente antes de plantear el uso prolongado. Por otro lado, se ha reportado que hasta el 80% de pacientes mantienen la reducción de crisis aun cuando la dieta se ha suspendido luego de 24 meses. El riesgo de recurrencia parece ser mayor en niños con anomalías electroencefalográficas persistentes, alteraciones estructurales en la neuroimagen, o esclerosis tuberosa. De cualquier modo, en estos casos debe replantearse la necesidad de otros tratamientos distintos a la dieta,

incluyendo la cirugía de la epilepsia (1) (3) (4).

Cuando se ha decidido culminar la dieta de manera programada, debe utilizarse un esquema de suspensión lenta, de ser posible en varios meses. Se reduce la proporción de grasas de forma lenta, pasando de 4:1 a 3:1 y posteriormente a 2:1, en lapsos de dos semanas hasta que la cetonuria sea negativa. Las comidas ricas en hidratos de carbono se introducen sucesivamente. En caso de emergencia o complicaciones graves, la dieta puede ser interrumpida de manera inmediata, aunque se prefiere una disminución gradual (en semanas) si el paciente ha sido tratado por más de un año. En caso de que las crisis aumenten significativamente durante el proceso, puede intentarse restablecer la dieta también de manera paulatina (1) (4).

CONCLUSIONES

La dieta cetogénica representa una alternativa válida para el tratamiento de toda epilepsia resistente, e incluso de status epiléptico refractario al manejo habitual. Su uso es también recomendado en condiciones metabólicas y genéticas específicas, en las cuales puede incluso considerarse dentro de la primera línea de tratamiento. Su indicación debe ser valorada individualmente para cada paciente, siempre tomando en cuenta los riesgos y beneficios potenciales de su incorporación. Pese a los eventuales efectos secundarios, puede ser utilizada con relativa seguridad en la mayoría de los casos, entregando una opción adicional para reducir la carga de enfermedad y mejorar la calidad de vida de pacientes cuya condición suele ser grave debido a la alta frecuencia de crisis. Como clínicos, debemos incluirla dentro del abanico terapéutico de manera precoz, una vez que ha fracasado el manejo farmacológico tradicional.

BIBLIOGRAFÍA

- Kossoff EH, et al. Ketogenic diets: An update for clinical neurologists. *J Child Neurol* 2009;24:979-988.
- Hartman AL, Vining EPG. Clinical aspects of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007;48(1):31-42.
- Kossoff EH, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 2009;50(2):304-317.
- Zupec-Kania B, et al. An update of diets in clinical practice. *J Child Neurol* 2013;28(8):1015-1026.
- Levy RG, Cooper PN, Giri P. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;3. DOI: 10.1002/14651858.CD001903.pub2.
- Lin JJ, et al. Intravenous ketogenic diet therapy for treatment of the acute stage of Super-refractory Status Epilepticus in a pediatric patient. *Pediatr Neurol* 2015;52:442-445.
- Khurana DS, et al. Mitochondrial dysfunction in epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2013;20(3):176-187.
- Veggiotti P, et al. The ketogenic diet for Dravet Syndrome and other epileptic encephalopathies: An Italian consensus. *Epilepsia* 2011;52(2):83-89.
- Caraballo RH, et al. Nonpharmacologic treatments of Dravet syndrome: Focus on the ketogenic diet. *Epilepsia* 2011;52(2):79-82.
- Coppola G, et al. Ketogenic diet for the treatment of catastrophic epileptic encephalopathies in childhood. *Eur J Pediatr Neurol* 2010;14:229-234.
- Kossoff EH, Nabbout R. Use of dietary therapy for status epilepticus. *J Child Neurol* 2013;28(8):1049-1051.
- Caraballo RH, et al. Ketogenic diet in pediatric patients with refractory focal status epilepticus. *Epilepsy Res* 2014;108:1912-1916.
- Thakur KT, et al. Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology* 2014;82:665-670.
- 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.
- Seo JH, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid:nonlipid ratios-Comparison of 3:1 with 4:1 diet. *Epilepsia* 2007;48:801-805.