

# DHA | Aliado en el control de las convulsiones

- **La Dieta con Ácidos Grasos Omega-3 Mejora los Síntomas de la Epilepsia**

The Kalanit Institute, Rishon LeZion, Israel.

- **Dieta Enriquecida con Ácidos Grasos Poliinsaturados en el Tratamiento de la Epilepsia**

Inje University Sanggye Paik Hospital; Yonsei University College of Medicine; Seúl, República de Corea.

- **La Dieta Cetogénica Eleva los Niveles de Ácidos Grasos Poliinsaturados**

Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Canadá.



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Diet Enriched with Omega-3 Fatty Acids Alleviates Convulsion Symptoms in Epilepsy Patients**

autores **Schangler S, Shinitzky M, Yam D**

integrantes de **The Kalanit Institute, Rishon LeZion, Israel**

El artículo original, compuesto por 2 páginas, fue editado por **Epilepsia** 43(01):103-104, 2002

# La Dieta con Ácidos Grasos Omega-3 Mejora los Síntomas de la Epilepsia

*El aporte de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 reduce la frecuencia de episodios convulsivos en ciertos pacientes con enfermedades neurológicas, tratados sin éxito con drogas antiepilépticas convencionales.*

## Introducción

Debido a que los ácidos grasos poliinsaturados (*polyunsaturated fatty acids* [PUFA]) omega-3 (n-3) son **esenciales para el desarrollo y la función del cerebro**, su deficiencia podría tener un papel fisiopatogénico importante en diversos trastornos neurológicos.

Los estudios recientes realizados con modelos de animales con epilepsia mostraron que los n-3 PUFA podrían aumentar el umbral convulsivo; los resultados de un trabajo con seres humanos sugirieron los mismos efectos. En función de estos hallazgos, el objetivo del presente estudio fue determinar los efectos anticonvulsivos de los n-3 PUFA en pacientes con epilepsia.

## Pacientes y métodos

En el estudio participaron pacientes del *Kalanit Institute*, Rishon LeZion, Israel, con retraso mental importante y epilepsia de etiología desconocida o secundaria a otras enfermedades neurológicas, como síndrome de West, parálisis cerebral, síndrome de Angelman, síndrome de Lennox-Gastaut o enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher. En su mayoría, presentaban convulsiones tónico-clónicas (*grand mal* [GM]) y, con menos frecuencia, crisis de ausencia (*petit mal* [PM]). Los pacientes tenían más de

terapia persistió durante la participación en el estudio, a lo que se sumó suplemento de n-3 PUFA (5 g por día) en forma de pasta para untar el pan, de consistencia semisólida, con diferentes sabores. El preparado consistía en 65% de n-3 PUFA (46% de ácido docosahexaenoico, 18% de ácido eicosapentaenoico, 1% de ácido alfa-linolénico) y 100 UI de vitamina E. La ingesta de los suplementos fue supervisada por el personal de la institución.

## Resultados

Los análisis finales se realizaron con cinco pacientes que consumieron los suplementos de n-3 PUFA durante seis meses consecutivos. En la Tabla 1 se muestran los hallazgos clínicos, la terapia farmacológica y la frecuencia de los episodios convulsivos, antes del consumo de n-3 PUFA y seis meses posteriores a la intervención. Los pacientes analizados presentaron mejoría significativa de la frecuencia y gravedad de las crisis de GM y PM y ninguno presentó efectos adversos relacionados con la intervención.

## Discusión

Dos trabajos recientes mostraron que los n-3 PUFA pueden ser útiles para evitar arritmias cardíacas, como consecuencia de la disminución de la excitabilidad de las célu-

tres a cuatro ataques de GM por mes y recibían tratamiento anticonvulsivo con dos o más drogas antiepilépticas, esencialmente ácido valproico y carbamazepina; la

las miocárdicas. Se refirió una inactivación similar en neuronas aisladas del hipocampo, posiblemente como consecuencia del aumento del umbral de estimulación. Se

ha sugerido que los n-3 PUFA ejercen **efectos neuroprotectores** e inhibitorios sobre proteína quinasas reguladas por segundos mensajeros. En ratas tratadas con n-3 y n-6 PUFA se observaron **efectos anticonvulsivos**.

En conclusión, en los pacientes internados que recibieron los suplementos n-3 PUFA los resultados fueron satisfactorios. Por lo tanto, según los hallazgos del estudio, **el aporte n-3 PUFA podría aliviar los síntomas convulsivos en los pacientes con epilepsia**, por mecanismos que todavía no se comprenden con precisión. Incluso así, los posibles beneficios terapéuticos merecen ser tenidos muy en cuenta y evaluados en estudios futuros.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018  
www.siicsalud.com

**Tabla 1.** Hallazgos iniciales y finales de los cinco pacientes que cumplieron la dieta enriquecida con n-3 PUFA.

Paciente	Sexo	Edad (años)	Neuropatología	Tratamiento farmacológico		Frecuencia de			
						Grand mal		Petit mal	
						Antes	Después	Antes	Después
1	Femenino	14	Síndrome de West	Comprimidos con vigabatrín Comprimidos con clonazepam Comprimidos con carbamazepina Comprimidos con lamotrigina	500 mg x 2/d 0.5 mg x 2/d 500 mg x 2/d 500 mg x 2/d	2-3/semana	0	5/semana	1/semana
2	Masculino	26	Síndrome de West	Cápsulas con ácido valproico Comprimidos con vigabatrín Comprimidos con carbamazepina Comprimidos con tioridazina	600 mg x 3/d 1 g x 2/d 400 mg x 2/d 10 mg x 1/d	6-8/semana	0		
3	Femenino	24	Etiología desconocida	Comprimidos con carbamazepina Comprimidos con diazepam	500 mg x 2/d 10 mg x 1/d	1-2/semana	1/mes		
4	Femenino	14	Parálisis cerebral	Jarabe con valproato de sodio	200 mg x 2/d	1-2/semana	0		
5	Femenino	12	Síndrome de Angelman	Comprimidos con topiramato Jarabe con valproato de sodio Jarabe con D-carnitina al 30%	125 mg x 2/d 200 mg x 2/d 2.5 mg x 3/d	14/semana	3/semana		



Acceda a este artículo en siicsalud

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157320](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157320)

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Polyunsaturated Fatty Acid-Enriched Diet Therapy for a Child with Epilepsy**

autores **Yoon J, Lee E, Kang H** y colaboradores

integrantes de **Inje University Sanggye Paik Hospital; Yonsei University College of Medicine; Seúl, República de Corea** y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 4 páginas, fue editado por **Brain & Development** 36(2):163-166, Feb 2014

# Dieta Enriquecida con Ácidos Grasos Poliinsaturados en el Tratamiento de la Epilepsia

*En los niños con epilepsia refractaria, la dieta enriquecida con ácidos grasos poliinsaturados podría ser más eficaz y asociarse con menos complicaciones, en comparación con la dieta cetogénica convencional, con contenido alto de grasas.*

## Introducción

En los niños con epilepsia refractaria, la **dieta cetogénica** (DC), rica en grasas y deficiente en carbohidratos, tiene una **eficacia comprobada**. La principal fuente de calorías en la DC son los ácidos grasos, responsables de los efectos beneficiosos y las complicaciones de este tipo de dieta.

Los ácidos grasos poliinsaturados (*polyunsaturated fatty acids* [PUFA]), como los ácidos grasos omega-3 (n-3), incluidos el ácido docosahexaenoico (DHA), el ácido alfa linoleico (ALA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA), y los ácidos grasos omega-6 (n-6), como el ácido linoleico (LA) y el ácido araquidónico (AA), serían responsables de los efectos beneficiosos neuronales y cardiovasculares. Sin embargo, la mayoría de los ácidos grasos de la DC clásica son saturados o monoinsaturados, ya que esta incluye fundamentalmente manteca, crema y aceite de oliva.

En el presente artículo se presenta el caso de un niño con síndrome de Lennox-Gastaut y deficiencia del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, con convulsiones intratables que pudieron controlarse mediante la dieta de Atkins modificada (DAM), enriquecida con PUFA.

## Descripción del paciente

El paciente de 7 años presentaba síndrome de Lennox-Gastaut y deficiencia del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial. No se referían antecedentes

Luego de seis meses de terapia nutricional y antes de la introducción de la DAM enriquecida con PUFA, el fraccionamiento de los ácidos grasos en plasma reveló niveles de PUFA por debajo de los normales, mientras que la concentración de ácidos grasos monoinsaturados (*monounsaturated fatty acids* [MUFA]), incluida la de ácido oleico (el principal componente del aceite de oliva), fue muy superior a la normal. El porcentaje de PUFA aumentó a 30.6%, y se alcanzó el cociente ideal entre n-3 y n-6 de 1:2.8. Los detalles de la dieta antes del enriquecimiento con PUFA y después de este se muestran en la Tabla 1. A los tres meses de tratamiento con la DAM enriquecida con PUFA se logró el control completo de los episodios convulsivos, sin efectos adversos. En el EEG solo se observaron descargas multifocales ocasionales, sin actividad epiléptica generalizada. Los padres refirieron mejoras en la función cognitiva y el estado de alerta.

Un nuevo estudio de ácidos grasos en plasma, a los seis meses de introducida la DAM enriquecida con PUFA, reveló niveles normales de n-3 PUFA (ALA y EPA) y n-6 PUFA (LA y AA). La concentración de MUFA (ácido oleico) disminuyó a valores normales. Los niveles de DHA permanecieron por debajo de los valores normales.

## Discusión

Se describe un paciente con síndrome de Lennox-Gastaut y un trastorno metabólico hereditario con convulsiones intratables que pudieron controlarse mediante la

gestacionales de importancia ni antecedentes familiares de epilepsia o de trastornos neurológicos.

El paciente presentó, desde el nacimiento, hipotonía leve y retraso del desarrollo. A los 3 años pudo mantenerse en posición sentada sin ayuda, pero comenzó a presentar convulsiones atónicas frecuentes (como caída de la cabeza). El electroencefalograma (EEG) y los hallazgos clínicos permitieron establecer el diagnóstico de síndrome de Lennox-Gastaut. La resonancia magnética cerebral fue normal.

**Tabla 1.** Ácidos grasos en la dieta modificada de Atkins con 1200 kcal y cociente entre los elementos grasos y no grasos de 1.7:1, antes del enriquecimiento con PUFA y después de este.

	Antes de la dieta enriquecida con PUFA	Después de la dieta enriquecida con PUFA
Ácidos grasos saturados	17.9 g (18.4% peso)	14.4 g (14.5% peso)
Ácidos grasos monoinsaturados	61.7 g (63.5% peso)	54.7 g (54.9% peso)
Ácidos grasos poliinsaturados	17.6 g (18.1% peso)	30.5 g (30.6% peso)
Cociente de PUFA n-3:n-6	1:18.6	1:2.8

El deterioro neurológico se agravó progresivamente, motivo por el cual se efectuaron determinaciones de ácidos orgánicos en orina y de lactato/piruvato y aminoácidos en plasma, con la finalidad de detectar una posible anomalía metabólica. Los resultados de estos estudios revelaron un trastorno mitocondrial subyacente; el diagnóstico específico se confirmó mediante una prueba enzimática en la biopsia de músculo. A pesar del uso combinado de diversas drogas antiepilépticas, los episodios convulsivos no lograron controlarse.

A los 6 años, momento en el cual el paciente tenía en promedio ocho convulsiones por día, se indicó la DC clásica con aceite de oliva y un cociente 4:1 entre los componentes grasos y no grasos (G/NG). Luego de la introducción de la DC, **la frecuencia de las convulsiones se redujo en alrededor del 75%**, a dos por día, sin efectos adversos de importancia.

Un mes más tarde, la DC clásica fue reemplazada por la DAM, con un cociente G/NG de 1.7:1, debido a que aquella era demasiado restrictiva. La DAM con 1200 kcal incluyó aceite de oliva; los PUFA solo representaban el 18.1% del total de los ácidos grasos, con cociente entre los ácidos grasos n-3 y n-6 de 1:18.6. La DAM se toleró mejor y se asoció con buen control de las convulsiones.

utilización de una dieta enriquecida con PUFA.

**El DHA es el principal ácido graso en el cerebro;** se lo obtiene directamente de la dieta o se lo sintetiza a partir de ALA; en un estudio experimental, esta conversión mejoró cuando se administró simultáneamente ALA con LA, un ácido graso n-6, a cociente 1:4. En el cerebro, el ALA se convierte en DHA. Los PUFA n-6 están presentes en ciertos aceites vegetales, como el de canola y de maíz. El aceite de canola también tiene cantidades importantes de ácidos grasos n-3 y un cociente n-3:n-6 de 1:4.

Según los resultados de un estudio reciente, la DC podría ser útil para el tratamiento de la epilepsia por el contenido de PUFA, los cuales inducen la expresión de diversas proteínas y genes, relacionados con el metabolismo energético oxidativo. Además, los PUFA mejoran la biogénesis mitocondrial y aumentan las reservas energéticas, con lo cual se **estabiliza la función de las sinapsis** y se logra el **control de las convulsiones**. El ALA tiene afinidad elevada por los receptores activados por el factor proliferador de los peroxisomas y aumenta el umbral para las convulsiones. En el paciente descrito en la presente ocasión es posible que el incremento de los niveles de ALA haya contribuido en los efectos anticonvulsivos de la dieta.

El DHA es el principal ácido graso n-3 en el cerebro; el DHA en el plasma atraviesa la barrera hematoencefálica, de modo que los niveles en plasma no reflejan la concentración cerebral. El mantenimiento del cociente normal n-3:n-6 es fundamental en términos de la seguridad, la tolerabilidad y la prevención cardiovascular.

**En conclusión, la dieta enriquecida con PUFA podría ser particularmente útil, y se asociaría con menos complicaciones a largo plazo, respecto de la dieta rica en grasas, en los niños con epilepsia refractaria.**

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018  
www.siic.salud.com



Acceda a este artículo en siic.salud

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siic.salud.com/dato/resiic.php/157321](http://www.siic.salud.com/dato/resiic.php/157321)

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Elevated Polyunsaturated Fatty Acids in Blood Serum Obtained from Children on the Ketogenic Diet**

autores **Fraser D, Whiting S, Cunnane S** y colaboradores

integrantes de **Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Canadá**

El artículo original, compuesto por 4 páginas, fue editado por **Neurology** 60(6):1026-1029, Mar 2003

# La Dieta Cetogénica Eleva los Niveles de Ácidos Grasos Poliinsaturados

***La dieta cetogénica durante 3 a 4 semanas se asocia con aumento de los niveles séricos de betahidroxibutirato y cortisol, así como de la mayoría de los ácidos grasos poliinsaturados. Esto se podría explicar por el aumento de la concentración de ácido araquidónico.***

## Introducción

Se estima que alrededor de dos tercios de los niños con epilepsia mejoran luego de la introducción de la dieta cetogénica (DC), asociada con cambios en los niveles séricos de los lípidos y los ácidos grasos. Entre ellos, las modificaciones en los ácidos grasos poliinsaturados (*polyunsaturated fatty acids* [PUFA]) son particularmente importantes, ya que regulan la excitabilidad de las neuronas. El ácido araquidónico (AA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) inhiben los canales de sodio regulados por voltaje y, por lo tanto, reducen las descargas repetitivas del potencial de acción. Los estudios con animales mostraron que los PUFA aumentan el umbral para las convulsiones. La información en conjunto sugiere, entonces, que los **PUFA presentes en la DC serían responsables de la eficacia anticonvulsiva de esta forma de intervención.**

El presente estudio tuvo por finalidad determinar las subclases de lípidos en sangre, y analizar el perfil de los ácidos grasos en las diferentes subclases de lípidos, antes de la introducción de la DC y después de dicha intervención.

## Pacientes y métodos

Fueron evaluados nueve niños con epilepsia, antes de la introducción de la DC y tres a cuatro semanas después del cambio nutricional. La frecuencia de los episodios convulsivos se conoció a partir de las referencias de los padres; el éxito del tratamiento se estableció en presencia de una reducción > 50% en la frecuencia de las convulsiones. La cetosis urinaria, referida por los padres, permitió conocer la adhesión a la terapia.

$2.9 \pm 0.9$  mmol/l;  $p < 0.05$ ) y ácido úrico ( $196 \pm 109$  a  $300 \pm 54$  mmol/l;  $p < 0.05$ ). Los niveles de colesterol ( $3.9 \pm 1.1$  a  $4.8 \pm 1.2$  mmol/l;  $p < 0.001$ ) y lipoproteínas de baja densidad ( $2.01 \pm 0.70$  a  $2.87 \pm 1.01$  mmol/l;  $p < 0.005$ ) aumentaron. Por el contrario, la concentración de triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad no se modificó de manera significativa.

Los niveles séricos de ácidos grasos libres aumentaron 2.2 veces con la DC ( $12.7$  a  $27.9$  mg/dl;  $p < 0.05$ ); la mayoría de los PUFA se incrementaron significativamente (en 1.5 a 4 veces;). Se registró un aumento en los niveles séricos de AA y de DHA de  $6.6$  mg/dl ( $220$   $\mu$ mol/l) y  $1.2$  mg/dl ( $40$   $\mu$ mol/l), respectivamente.

En los modelos de regresión lineal se comprobó una correlación positiva entre el aumento de los niveles séricos de AA y la reducción de las convulsiones en respuesta a la DC ( $r^2 = 0.53$ ;  $p < 0.05$ ). El aumento de los niveles de beta-hidroxibutirato se asoció positivamente con el incremento de los niveles séricos de ácidos grasos libres ( $r^2 = -0.53$ ;  $p < 0.05$ ), no se observó una correlación significativa entre el aumento de beta-hidroxibutirato y la disminución de las convulsiones.

## Discusión

En comparación con los niveles observados antes de la DC, tres a cuatro semanas después de implementarla se observó un aumento de la concentración de beta-hidroxibutirato, cortisol y PUFA. Los estudios con animales y en modelos celulares revelaron que los PUFA se asocian con efectos anticonvulsivos, de modo que podrían ser responsables de los beneficios vinculados con la DC en los pacientes con epilepsia. En un estudio previo se registró una reducción significativa en la frecuencia de las



Se tomaron muestras de sangre antes de la introducción de la DC y tres a cuatro semanas después de esta, para la determinación cuantitativa de los lípidos totales, separados en subclases (ácidos grasos libres, triglicéridos, fosfolípidos, ésteres de colesterol), y los ácidos grasos, mediante cromatografía de gases. Los análisis estadísticos se realizaron con pruebas de la *t*; las correlaciones se determinaron con modelos de regresión lineal.

## Resultados

La edad promedio de los nueve pacientes estudiados fue de  $6 \pm 5$  años. Todos los niños recibían dos o más drogas antiepilépticas en el momento de la introducción de la DC. La dosis de estos fármacos no se modificó durante el estudio, y los niveles séricos se mantuvieron en el espectro terapéutico después de introducida la DC.

Ocho pacientes presentaban convulsiones generalizadas y cuatro tenían convulsiones parciales complejas. El electroencefalograma (EEG) fue anormal en todos los pacientes. El índice de éxito de la DC fue del 78%; en dos pacientes se logró la remisión de los episodios convulsivos. El EEG, realizado entre tres y cuatro semanas después de introducida la DC, reveló cambios en la mayoría de los pacientes; sin embargo, estas modificaciones no se correlacionaron con la mejoría del umbral de convulsiones.

Siete pacientes presentaron complicaciones asociadas con la DC, entre ellas anorexia, insomnio, letargo, ataxia, vómitos y hematomas graves. En seis niños, la DC debió ser interrumpida dos a cinco meses después de su introducción, mientras que los tres restantes continuaron la DC entre 18 y 22 meses, con beneficio clínico sostenido. La DC no se asoció con modificaciones importantes en los niveles séricos de glucosa, electrolitos o lactato, ni en el pH o la osmolaridad. Sin embargo, la concentración de beta-hidroxibutirato ( $0.5 \pm 0.2$  a  $3.8 \pm 1.6$  mmol/l,  $p < 0.01$ ) y cortisol ( $226 \pm 69$  a  $350 \pm 74$  nmol/l;  $p < 0.005$ ) aumentó significativamente con la DC. Si bien los niveles séricos de carnitina total no se modificaron, la concentración de carnitina libre se redujo luego de la introducción de la dieta (de  $30 \pm 9$  a  $14 \pm 1$   $\mu$ mol/l;  $p < 0.005$ ). La DC también se vinculó con cambios en los niveles de nitrógeno ureico ( $4.1 \pm 0.4$  a

convulsiones en los dos tercios de los pacientes que recibieron DC; los índices de respuesta fueron similares a los observados en la presente investigación. Más aún, en dos pacientes se logró la remisión de los episodios convulsivos.

Todos los pacientes presentaron aumento de los niveles séricos de cortisol, tal como ocurre en el contexto del tratamiento empírico de las convulsiones con corticoides. El sistema de la hormona liberadora de corticotropina (CRH por su sigla en inglés) parece participar en la fisiopatogenia de las convulsiones; en un estudio se comprobaron niveles elevados de CRH en el cerebro de los niños con epilepsia generalizada. Mediante la inhibición de la síntesis de CRH por retroalimentación negativa, el cortisol alto en sangre ejercería efectos anticonvulsivos.

La DC se asoció con duplicación de los niveles de ácidos grasos libres y con aumento de los PUFA en la mayoría de los subgrupos de lípidos; este fenómeno sería secundario a la mayor síntesis y liberación endógena de PUFA.

En condiciones de ayuno o cetosis, los PUFA son los ácidos grasos que se liberan más fácilmente del tejido adiposo. El aumento de los niveles de AA estuvo muy por encima de los valores que se asocian con inhibición de la excitabilidad neuronal *in vitro*. El cambio, se relacionó positivamente con la disminución en la frecuencia de las convulsiones. **Los resultados en conjunto sugieren que los cambios en los niveles de los PUFA serían los responsables del efecto terapéutico anticonvulsivo observado.**

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018  
www.siicsalud.com



Acceda a este artículo en siicsalud

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157322](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157322)



Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)

Rosa María Hermitte  
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:  
Arias 2624 (C1429DXT),  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 4702 1011  
[comunicaciones@siicsalud.com](mailto:comunicaciones@siicsalud.com)  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

Los presentes artículos fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante de este ejemplar. Los artículos son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de éstos es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, marzo de 2018. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.