

Epilepsia: Terapia Cetogénica

Revisión bibliográfica
de la eficacia de la
Dieta Cetogénica en el
control de las convulsiones

Material exclusivo para profesionales de la salud

Dieta Cetogénica y otros tratamientos nutricionales para la epilepsia.

R. Levy, P. Cooper, P. Giri, J. Weston, Reino Unido, 2012.

Dieta Cetogénica para el tratamiento de la epilepsia.

M. Elia, J. Klepper, B. Leiendecker, H. Hartmann, Alemania, 2017.

A-KET-17-008

 NUTRICIA
KetoCal®

 NUTRICIA
Advanced Medical Nutrition


Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Dieta Cetogénica y otros Tratamientos Nutricionales para la Epilepsia

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SICC sobre la base del artículo **Ketogenic Diet and Other Dietary Treatments for Epilepsy (Review)**

de Levy R, Cooper P, Giri P, Weston J

integrantes del Fairfield General Hospital, Bury, Reino Unido

El artículo original, compuesto por 29 páginas, fue editado por **Cochrane Library** (3):1-29, Mar 2012

En varios estudios prospectivos observacionales grandes se informó la eficacia de las dietas cetogénicas para tratar la epilepsia, y recientemente aparecieron ensayos clínicos aleatorizados y controlados que refuerzan esta asociación.

Introducción

En el siglo pasado se detectó que el ayuno absoluto era capaz de detener las convulsiones, pero los primeros estudios llevados a cabo no eran aleatorizados ni controlados. Posteriormente se sugirió que las dietas ricas en grasas y con bajo contenido de carbohidratos serían similares al ayuno, por lo que se diseñaron las dietas cetogénicas (DC) tradicionales, que contienen cuatro partes de grasas por cada parte de carbohidratos. La dieta Atkins es un método popular para bajar de peso, y en ésta la proporción de estos nutrientes es de dos a uno, respectivamente.

Se han sugerido diversas teorías bioquímicas que podrían explicar el mecanismo de acción de este tipo de dietas, incluido el efecto anticonvulsivo de los cuerpos cetónicos (acetoacetato y beta hidroxibutirato), la reducción de eflujo de alanina mediada por las cetonas, los cambios en la carga de agua y el desequilibrio electrolítico y los cambios en la producción de neurotransmisores o las membranas lipídicas de las células nerviosas. Los estudios más antiguos sobre el uso de la DC incluían generalmente adultos y niños con distintas formas de epilepsia, representativo de la población con esta enfermedad, pero en la actualidad se suelen incluir personas con distintos tipos de convulsiones que son resistentes a diversos fármacos anticonvulsivos.

Previamente se publicaron análisis de estudios observacionales grandes, por lo que el objetivo de la presente revisión fue obtener información potencialmente importante de ensayos clínicos aleatorizados y controlados sobre los efectos de las DC sobre las convulsiones, la cognición, la conducta y la calidad de vida.

Métodos

El objetivo del presente estudio fue determinar la eficacia de la DC y otras estrategias similares, en comparación con placebo o controles activos (como anticonvulsivos), sobre el control de las convulsiones. Se buscó, además,

estimar los beneficios de estas dietas sobre la cognición y la conducta, y analizar las distintas respuestas a los diferentes tipos de dietas. Con este fin se incluyeron en la revisión todos los estudios que evaluaran la DC y aquellas relacionadas (con formación de cetonas), para tratar la epilepsia de cualquier tipo presente en niños o adultos. Se consideraron, además, los estudios sobre la dieta Atkins y aquellos cuasialeatorizados. Como grupos control se incluyeron pacientes tratados con cualquier estrategia anticonvulsiva y sujetos que hubieran recibido placebo o intervenciones sin efectos sobre la epilepsia. Se evaluaron los resultados (control completo de las convulsiones o reducción > 50% en la frecuencia) tras tres, seis y 12 meses, y se usaron escalas reconocidas y validadas para estimar los resultados sobre las conductas cognitivas y la calidad de vida. Se registraron los efectos adversos asociados con el tratamiento.

Se realizó una búsqueda en bases de datos informatizadas, incluyendo los registros de ensayos controlados y del grupo de epilepsia de Cochrane, y también se buscaron manualmente artículos en revistas científicas y conferencias sobre este tema. Tres de los autores del presente análisis revisaron en forma independiente los estudios identificados y extrajeron la información importante de cada publicación, incluidas las características de los pacientes (edad, sexo y número de participantes aleatorizados para cada grupo), la intervención dietaria (DC clásica, la de triglicéridos de cadena mediana u otras), la duración del seguimiento, el tipo de convulsiones epilépticas, los motivos por los cuales se inició la terapia, los efectos adversos presentes y las causas por las que se abandonó el tratamiento.

Se realizó un análisis según intención de tratar, y, de ser necesario, se contactó a los autores de los artículos para obtener información adicional. Se analizó la heterogeneidad clínica mediante la prueba de *chi* al cuadrado (se consideraron significativos valores de $p < 0.05$) y se usó el método de Mantel-Haenszel.

Resultados

Se identificaron cuatro ensayos clínicos aleatorizados, de los cuales uno contenía dos componentes por separado. En todas las investigaciones se analizaron los datos según intención de tratar, y se usaron diversas estrategias para aleatorizar a los pacientes.

En uno de los estudios se aleatorizaron los individuos para que recibieran o no la dieta, y en el resto se compararon los efectos de la introducción de distintos niveles de dieta. Uno de los autores comparó dos esquemas de inicio de la DC clásica (rápida o gradual) para tratar 48 niños, y se observó eficacia similar, pero mayor tolerancia cuando se introdujo en forma paulatina.

Otro investigador realizó un estudio prospectivo aleatorizado con diseño cruzado, en el que se compararon dos dietas Atkins modificadas (dosis diarias de carbohidratos de 10 g contra 20 g) en 20 niños; en doce casos se completó el seguimiento tras seis meses, y en 10 de 16 pacientes hubo al menos un 50% de reducción de la frecuencia de las convulsiones (en dos de los niños éstas cedieron completamente); no se halló diferencia en la eficacia entre las dos dietas, pero la de 20 g fue mejor tolerada.

En otra investigación se analizaron 145 niños expuestos a DC clásica o bien a dieta de triglicéridos de cadena mediana, en forma inmediata o retrasada, y en el grupo de tratamiento inmediato la tasa de reducción > 50% en las convulsiones fue del 38%.

En otro estudio se compararon los componentes lipídicos de dos DC, una con tres partes de estos nutrientes por cada parte de carbohidratos y otra con cuatro partes por cada parte de carbohidratos, en 76 niños; se detectó mayor eficacia cuando se usó la dieta con mayor contenido de grasas, pero, en general, en aquellos con respuesta a esta intervención la eficacia se mantenía tras la modificación a las otras dietas; estas últimas (3:1) fueron mejor toleradas.

Se hallaron seis estudios prospectivos sobre este tema; en uno de ellos se evaluó el uso de una DC clásica con cuatro partes de grasa por cada parte de carbohidratos en 56 niños y adultos jóvenes. En otro se probó una dieta Atkins modificada en 30 adultos; por su parte, un autor evaluó la DC clásica en nueve adultos (aunque solo dos completaron el protocolo), y en una investigación se probó la DC clásica en 12 niños con encefalopatía estática que eran alimentados por gastrostomía (seis de ellos con diagnóstico de síndrome de Lennox-Gastaut). En otro ensayo se usó una DC de cuatro partes de lípidos por cada parte de carbohidratos en 51 niños, mientras que en otro estudio se probó una dieta Atkins modificada en 38 pacientes.

Se incluyeron en esta revisión cinco estudios retrospectivos. En uno de ellos los pacientes fueron seguidos durante hasta seis años, mientras que en otro se probó una dieta no cetogénica.

Se consideró que los cuatro ensayos clínicos aleatorizados que revisaron el papel de las DC o similares (y generaron cinco publicaciones, dado que en uno se analizaron dos partes por separado) eran aptos para el análisis de sesgo. Si bien los estudios fueron heterogéneos, se detectaron tasas de respuesta de al menos el 38% en cuanto a la reducción de la frecuencia de las convulsiones > 50% tras tres meses. De los cuatro estudios aleatorizados, tres compararon distintas dietas y uno, el tratamiento dietario con el retrasado.

Discusión y conclusiones

Las pruebas previas sobre el uso de DC en individuos con epilepsia eran insuficientes, dado que no había ensayos clínicos aleatorizados sobre este tema. En la presente revisión se identificaron cuatro estudios de este tipo, que generaron cinco publicaciones y en los que se analizaron los resultados según intención de tratar (con distintas estrategias de aleatorización). No fue posible realizar un metanálisis dado que los estudios fueron muy heterogéneos, pero en todos ellos se observaron **tasas de eficacia de al menos el 38% en cuanto a la reducción de la frecuencia de las convulsiones del 50%, en comparación con los controles, tras tres meses (y con mantenimiento del efecto por hasta un año)**. En todas las investigaciones se registraron distintos efectos adversos, principalmente gastrointestinales (las frecuencias fueron de un 30%). Uno de los autores informó que se habían seguido los pacientes durante tres a seis años, y sugirió que solo el 10% de los pacientes mantenía esta dieta como una estrategia de largo plazo. En una investigación se informó que la DC se asociaba con mejoría en la cognición y la conducta. Los autores concluyen que en varios estudios prospectivos observacionales grandes se informó la eficacia de las DC para tratar la epilepsia, y recientemente aparecieron ensayos clínicos aleatorizados y controlados que refuerzan esta asociación. Sin embargo, se han reconocido varios efectos adversos vinculados con su uso, especialmente de tipo gastrointestinal a corto plazo, y podría haber complicaciones cardiovasculares a largo plazo. Solo en el 10% de los individuos tratados esta dieta se mantiene entre tres y seis años. **En pacientes con epilepsia refractaria a la farmacoterapia o que no son candidatos para la cirugía, la DC puede representar una alternativa adecuada**; asimismo, la dieta Atkins modificada podría ser mejor tolerada, generando un efecto similar.

Dieta Cetogénica para el Tratamiento de la Epilepsia

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Ketogenic Diets in the Treatment of Epilepsy**

de Elia M, Klepper J, Leiendecker B, Hartmann H

integrantes de Oasi Institute for Research on Mental Retardation and Brain Aging, Troina, Italia; Klinikum Aschaffenburg, Aschaffenburg; University Hospital Essen; Hannover Medical School, Essen, Alemania

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por **Current Pharmaceutical Design** 23(1):1-11, Ago 2017

La dieta cetogénica representa una alternativa terapéutica eficaz para niños y adultos con epilepsia, especialmente en la deficiencia de Glut1 y la de piruvato deshidrogenasa.

Introducción

La epilepsia representa un desafío importante para los médicos, especialmente cuando los casos son resistentes y cuando los pacientes son niños con encefalopatía, ya que la falta de control adecuado de las convulsiones puede provocar retraso madurativo, trastornos cognitivos y mala calidad de vida. Dado que la falta de respuesta a los fármacos es un fenómeno frecuente, a pesar de las múltiples alternativas terapéuticas actuales, se han buscado opciones no farmacológicas para tratar este cuadro. Una de ellas es la dieta cetogénica (DC), que fue diseñada hace casi un siglo, y parece ser especialmente útil en individuos con trastornos del metabolismo energético cerebral.

El objetivo de la presente revisión fue describir la historia y los mecanismos de acción de esta estrategia, además de su aplicación y su papel actual en el tratamiento de la epilepsia en niños y adultos.

Historia y mecanismos de acción de la dieta cetogénica

En 1921 se describió por primera vez la DC; se informaron tasas de reducción de la frecuencia de las convulsiones en un 50% en el 75% y al 90% de niños epilépticos. El inicio de las terapias con anticonvulsivos modernos generó que muchos médicos abandonaran la indicación de la DC. Hace algunos años se renovó el interés por esta dieta, dado que se describió como una alternativa adecuada para la producción de energía en el cerebro en casos de déficit del transportador de glucosa Glut1 en ese órgano. En la actualidad existen diversas DC, como la de Atkins modificada o la DC de bajo índice glucémico. Es posible individualizar los tratamientos con indicaciones específicas para cada paciente, teniendo en cuenta los requerimientos dietarios y la conveniencia para las familias. Esta dieta parece ser superior a la estimulación del nervio vago en cuanto a su velocidad de acción, dado que solo requiere dos a cuatro semanas para comenzar a actuar. La DC se utiliza, además, para otros trastornos metabólicos diferentes de la epilepsia,

e incluso ha sido probada para el tratamiento del cáncer, como neuroprotector en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer o la de Parkinson, para la enfermedad cardiovascular y para la diabetes tipo II.

En el estado posprandial, la glucosa representa la principal fuente de energía de los tejidos, pero en ayunas los ácidos grasos que se originan de los lípidos son oxidados en las mitocondrias para producir acetil coenzima A, que estimula la síntesis de cuerpos cetónicos en el hígado. En las dietas cetónicas se imita este estado metabólico mediante la incorporación de grasas en la dieta, lo que mantiene un proceso permanente de cetosis. La cetosis crónica parece modificar el ciclo de los ácidos tricarbóxicos y limitar la generación de radicales libres de oxígeno, además de favorecer la producción de energía en el cerebro. Los cuerpos cetónicos tienen, además, efectos neuroinhibitorios directos relacionados con la mayor síntesis de ácido gamma aminobutírico y la mayor concentración de ácidos grasos poliinsaturados; hay mayor expresión de genes del metabolismo energético y la biogénesis mitocondrial. Al existir limitación en la disponibilidad de glucosa y mayor actividad de la fosforilación oxidativa, se reduce el flujo glucolítico y se activan canales que hiperpolarizan las neuronas, la glía, o ambas.

DC en los trastornos del metabolismo energético cerebral

Las cetonas son útiles para la síntesis de lípidos de membrana y sirven como fuente alternativa de energía para el cerebro. En la deficiencia de Glut1, proteína que facilita el transporte de glucosa por la barrera hematoencefálica, se observa falta de energía en el cerebro secundaria a la baja concentración de glucosa en el líquido cefalorraquídeo (50% de la plasmática), con glucemia normal y niveles de lactato en líquido cefalorraquídeo normales o bajos. En el 80% al 90% de los pacientes afectados se constata hipoglucorraquia y mutaciones en el gen *SLC2A1* en heterocigosis. La presentación clínica de este cuadro suele incluir tres características: retraso global del desarrollo, epilepsia refractaria que aparece en la niñez y trastornos del movimiento paroxísticos permanentes. La DC (la clásica o la de Atkins modificada) es, en general, muy eficaz para controlar las convulsiones, incluso en los sujetos tratados previamente con múltiples anticonvulsivos o cirugía (sin resultados adecuados). En la deficiencia de piruvato

deshidrogenasa, un trastorno mitocondrial en el que hay déficit de este complejo, se observa acidosis láctica, alteraciones neuroanatómicas, retraso madurativo y mortalidad temprana. En este caso, las cetonas compensan el defecto metabólico y proveen acetil coenzima A para la producción de energía mediante el ciclo del citrato y la cadena respiratoria. En ciertas afecciones mitocondriales, especialmente la deficiencia del complejo I, hay buena respuesta a la DC, si bien no se consideran el tratamiento de elección para los trastornos de la cadena respiratoria.

Las DC son ricas en grasas, dado que éstas representan del 60% al 90% de los requerimientos energéticos diarios, y solo contienen del 4% al 8% del requerimiento diario en forma de carbohidratos. Es necesario excluir la presencia de contraindicaciones, hacer seguimiento de peso y talla, evaluar los hábitos alimentarios y el nivel de actividad física de los pacientes para calcular la dieta en forma individualizada. El efecto sobre la cetosis y las convulsiones de la dieta rica en triglicéridos de cadena mediana y la de triglicéridos de cadena larga parece ser similar, pero la segunda suele ser más usada dado que se asocia con menores tasas de efectos adversos gastrointestinales, si bien la primera es más fácil de calcular por parte de los cuidadores y puede ser iniciada en forma ambulatoria. A diferencia de la estrategia previa, en la actualidad no se indica realizar ayuno prolongado antes de iniciar la DC; el ayuno nocturno permite generar cetosis más rápidamente, mientras que si se evita el ayuno ésta es más paulatina y se reducen las tasas de efectos adversos, como hipoglucemia y deshidratación. En general se inicia la dieta durante una internación y se da el alta cuando los niveles de 3 hidroxibutirato en sangre y de cetonas en orina son adecuados. Se recomienda evitar las bebidas azucaradas, incorporar grasas vegetales, ingerir abundante líquido, tomar suplementos con multivitaminas, minerales y calcio y evaluar la ingesta de carnitina. [Se sugiere mantener la dieta durante unos dos años y evaluar su discontinuación, pero en la deficiencia de Glut1 y la de piruvato deshidrogenasa podría ser necesario seguirla de por vida.](#)

Eficacia y seguridad

En múltiples series de casos y ensayos clínicos aleatorizados se concluyó que la DC tiene efectos positivos sobre la epilepsia de la infancia, pero es muy importante establecer la etiología del cuadro (muchas veces genética o metabólica) para evaluar la indicación de esta terapia. En estudios en los que se incluyeron niños con epilepsia refractaria a varios anticonvulsivos se hallaron tasas de reducción de al menos el 50% en las convulsiones de entre

el 40% y el 50%, frente a menos del 10% en los controles, con un 20% de niños en quienes había remisión del cuadro asociada con la dieta. Se sugirió que la eficacia podría ser mayor en niños de menor edad, y especialmente cuando se usaban DC clásicas. Los efectos adversos más frecuentemente relacionados con esta dieta fueron constipación, vómitos, falta de energía, pérdida de peso y hambre; en ocasiones se constató, además, hipercalciuria (y litiasis renal), pancreatitis aguda, amenorrea, prolongación del segmento QT en el electrocardiograma, hipercolesterolemia transitoria y lesión hepática. Es importante tener en cuenta que entre el 1% y el 10% de los casos de epilepsia generalizada idiopática se deben a [deficiencia de Glut1](#); la eficacia de la DC en el [síndrome de West](#) podría ser hasta del 60% (incluso como terapia de primera línea); en el [síndrome de Dravet](#) también habría beneficios (sola o como adyuvante de la terapia con stiripentol, y con efecto sobre la hiperactividad además de la reducción de las convulsiones), y en hasta el 50% de los pacientes con síndrome de Doose podría eliminar las convulsiones. La DC podría ser útil incluso para tratar el [estado epiléptico refractario](#), el [síndrome epiléptico asociado con infecciones febriles](#), la [epilepsia focal refractaria a la farmacoterapia](#), la [esclerosis tuberosa](#) o los [estados mioclónicos](#) (especialmente en casos con trastornos de la migración neuronal), además de ser un posible adyuvante en la [encefalopatía epiléptica de la infancia temprana](#).

Los resultados de eficacia y seguridad en adultos parecen ser similares, en comparación con los niños tratados con esta dieta, si bien existe gran heterogeneidad según los síndromes epilépticos evaluados.

Discusión y conclusiones

La DC representa una alternativa terapéutica eficaz para niños con epilepsia, especialmente en la deficiencia de Glut1 y la de piruvato deshidrogenasa (sería la terapia de primera línea), y se debe considerar en todas las epilepsias resistentes a la farmacoterapia si no hay contraindicaciones claras. Los efectos adversos más frecuentemente asociados con su uso son gastrointestinales, además de hipercalciuria (que puede provocar nefrocalcinosis) y cambios en el perfil lipídico (a largo plazo puede provocar hepatoesteatosis). Es necesario realizar un seguimiento estricto de los pacientes que reciben esta dieta, y asegurar el aporte de todos los nutrientes importantes. [Los resultados de eficacia y seguridad en adultos parecen ser similares, en comparación con los niños tratados con esta dieta](#), y en los primeros se suele usar la dieta Atkins modificada más que la DC clásica.