



Nutrición Hospitalaria

ISSN: 0212-1611

info@nutriciónhospitalaria.com

Grupo Aula Médica

España

Pedró Giner, C.
Epilepsia y alimentación. Dietas cetogénicas
Nutrición Hospitalaria, vol. 2, núm. 2, mayo, 2009, pp. 79-88
Grupo Aula Médica
Madrid, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309226754008>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Epilepsia y alimentación. Dietas cetogénicas

C. Pedrón Giner

Doctora en Medicina. Médico Adjunto. Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España.

Resumen

En el momento actual, la relación entre epilepsia y alimentación se puede abordar desde una doble vertiente. Por un lado, no cabe duda que ciertos tipos de epilepsia están relacionados con la alimentación, aunque como no se conoce si el consumo de algún alimento pudiera condicionarla, la realización de dietas restrictivas no está justificada. Por otro, se conoce que una dieta rica en grasas y pobre en hidratos de carbono y proteínas, la dieta cetogénica (DC) tiene efecto en el control de la epilepsia refractaria. En este capítulo se revisan ambos aspectos y en especial las condiciones para el uso de esta última, discutiéndose los diversos tipos de DC y las estrategias emprendidas para mejorar su efecto terapéutico y disminuir las complicaciones.

(*Nutr Hosp Supl.* 2009;2(2):79-88)

Palabras clave: *Epilepsia. Tratamiento dietético. Epilepsia relacionada con la alimentación. Dieta cetogénica.*

Introducción

La epilepsia es una alteración cerebral crónica que se caracteriza por crisis involuntarias y recurrentes, debidas a la descarga acoplada y excesiva de los impulsos nerviosos de las neuronas corticales, asociadas eventualmente con diversas manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones clínicas de las crisis dependen de la zona específica cerebral implicada y de su tamaño, pudiendo afectar tanto a la función motora (convulsión) como a la de percepción de sensaciones, capacidad de alerta, función nerviosa autonómica o a una combinación de cualquiera de ellas. La Liga Internacional de la Epilepsia ha puesto al día recientemente su clasificación¹. La epilepsia puede ser debida a alteraciones estructurales cerebrales (epilepsia secundaria o sintomática por meningitis, traumatismos, tumores,

Correspondencia: Consuelo Pedrón Giner.
Sección de Gastroenterología y Nutrición.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.
Avda. Menéndez Pelayo, 65 - 28009 Madrid.
E-mail: cpedron.hnjs@salud.madrid.org

Recibido: 10-III-2009.
Aceptado: 16-III-2009.

EPILEPSY AND FEEDING. KETOGENIC DIETS

Abstract

At the present time, the relationship between epilepsy and feeding may be approached from two perspectives. On the one hand, there is no doubt that certain types of epilepsy are related with feeding, although it is unknown whether the intake of a certain food may have an impact on it so that carrying out restrictive diets is not justified.

On the other hand, it is known that a fat rich and carbohydrate and protein low diet, such as the ketogenic diet (KD) may have an impact on the control of refractory epilepsy. In this chapter both aspects are reviewed, in particular the conditions of the use of the latter, discussing the different types of KD and the strategies adopted to improve its therapeutic effect and decrease the complications.

(*Nutr Hosp Supl.* 2009;2(2):79-88)

Key words: *Epilepsy. Dietary therapy. Feeding-related epilepsy. Ketogenic diet.*

malformaciones...), ser expresión de ciertas alteraciones metabólicas o tener un origen desconocido. Aunque algunas epilepsias idiopáticas son heredadas de forma mendeliana monogénica, la mayoría son multifactoriales y obedecen a interacciones complejas entre la carga genética individual y el ambiente.

Estos trastornos son muy frecuentes; hasta un 5% de la población puede presentar una convulsión a lo largo de su vida. La prevalencia global de la epilepsia es estimada por la OMS en 8,2 por cada mil individuos y la incidencia anual en los países desarrollados es de aproximadamente 50 por 100.000 habitantes de la población general. Se da en todos los rangos de edad, siendo los niños especialmente proclives a presentarla.

Los fármacos antiepilépticos (FAEs) son la principal modalidad de tratamiento y consiguen un buen control de las crisis en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, existe al menos un 25% de la población epiléptica con crisis intratables y/o con un mal control de las mismas, que precisan el uso de 2 o más FAEs sin conseguir la desaparición de las crisis o una reducción significativa de las mismas² o bien presentan efectos secundarios importantes derivados del uso de estos fármacos, con el consiguiente deterioro tanto neurológico como social.

En estos casos se plantean otras modalidades de tratamiento como son la cirugía, la estimulación del nervio vago y la dietoterapia³.

Las primeras observaciones del efecto que el ayuno o cierto tipo de dieta ejercían en el control de la epilepsia datan de principios del siglo XX⁴. Con el desarrollo posterior de los FAEs la dieta quedó relegada y no ha sido hasta fechas recientes cuando ha renacido el interés por ella. El tratamiento dietético más comúnmente empleado ha sido la dieta cetogénica que a lo largo del tiempo ha experimentado modificaciones para facilitar su seguimiento y mejorar su efectividad. Sin embargo, siguen existiendo polémicas en torno a aspectos tales como su mecanismo de acción, el grado de eficacia obtenido, el mejor modo de llevarla a la práctica y los efectos secundarios que ocasiona^{5,6}.

Por otra parte, recientemente se ha puesto de manifiesto la existencia de crisis estrechamente relacionadas con la alimentación¹ y la posibilidad de que pudieran ser desencadenadas por algún tipo de alimento con las implicaciones terapéuticas que ello pudiera tener.

En este capítulo se pretenden revisar los conocimientos actuales en el tratamiento dietético de la epilepsia.

Epilepsia relacionada con la alimentación (eating epilepsy)

La epilepsia se define como una patología con crisis espontáneas recurrentes, no directamente relacionados con un desencadenante específico. Sin embargo, algunos pacientes refieren que las crisis a veces son provocadas por estímulos externos o internos como por ejemplo la falta de sueño, el exceso de ingesta de alcohol, el despertar temprano, la estimulación visual entre otros. Los síndromes de epilepsia refleja son aquellos en los que los episodios epilépticos son precipitados por los estímulos sensoriales de diverso tipo, visuales, olfativos o incluso por el hecho de pensar, escribir, calcular, tocar instrumentos musicales, así como por la alimentación¹. Conocer el desencadenante de las crisis puede llevar a modificaciones en la conducta y quizá a la disminución de su frecuencia.

La epilepsia relacionada con la alimentación (eating epilepsy) se refiere a los casos en que las crisis están vinculadas con la misma. El desencadenante clínico, generalmente específico para cada paciente, es en algunos casos la propia visión de los alimentos o incluso su

olor. En otros parece ser la distensión gástrica pues se presentan después de una comida copiosa. Puede también haber crisis desencadenadas por el estímulo oral como lavarse los dientes o besar. La frecuencia de este trastorno se estima que es de un caso por cada 1.000-2.000 pacientes epilépticos.

Clínicamente se presentan como crisis focales motoras con o sin auras y automatismos. Estos pacientes pueden tener también crisis espontáneas y muchos asocian déficits neurológicos. En general el EEG presenta actividad localizada o regional en las estructuras temporo-límbicas o en la región peri-silviana (tabla I); con frecuencia asocian exploraciones de imagen patológicas. Los pacientes con trastornos de comienzo extralímbico son más sensibles a estímulos somatosensoriales o propioceptivos durante la alimentación y es más probable que la inducción de crisis pueda prevenirse alterando las características sensoriales de los alimentos.

Por otra parte, se han descrito crisis desencadenadas por ciertos alimentos tanto en el hombre (como las nueces Ginko, la intoxicación por frutas en pacientes con insuficiencia renal crónica) como en animales (glutamato monosódico y exceso de aporte de aminoácidos en ratas), pero apenas existen publicaciones en relación con este hecho. En EEUU, una encuesta llevada a cabo en 193 pacientes adultos mostró que sólo 11 enfermos (5,7%) ponían en relación la ingesta de algún alimento concreto (4: edulcorantes y carbohidratos; 3: carnes y aves; 1: productos lácteos) con las crisis⁷. Sin embargo, en un entorno cultural diferente, en el que se considera que el estilo de vida puede ser un factor crucial en el desencadenamiento de la epilepsia, los datos son muy distintos. Tanto las familias como los agentes de salud en Irán, creen que el consumo de ciertos alimentos desencadena las crisis: el 55% de 125 niños epilépticos se sometían a restricciones alimentarias y el 58,4% de los agentes de salud creían que los productos lácteos, carnes, frutas y vegetales podían estar implicados. Esta discordancia puede deberse a factores culturales, pero precisa una mejor investigación.

Por último, llama también la atención cómo los niños con crisis tienen gustos alimentarios diferentes a los de los niños normales, prefiriendo los alimentos ricos en grasa frente a aquellos ricos en carbohidratos⁸. Hasta el momento no conocemos las bases metabólicas para estas preferencias, si tienen relación con los posibles mecanismos neurofisiológicos que influyen en la etiología y el tratamiento de las crisis o si pudieran predecir el cumplimiento e incluso la eficacia de la DC.

Tabla I
Epilepsia relacionada con la alimentación

<i>Estímulo</i>	<i>Región o sistema que desencadena la crisis</i>	<i>Crisis</i>
Comer, lavarse los dientes, otros estímulos sensoriales	Lesiones perisilvianas	Crisis con la alimentación Crisis con el cepillado de los dientes
Comer, saborear los alimentos	Lesión temporal + frontal o límbico	Crisis con la alimentación

Dieta cetogénica: definición. Cambios metabólicos que ocasiona

Se denomina DC a aquella rica en grasa y pobre en proteínas y carbohidratos, diseñada para remedar los cambios bioquímicos asociados con el ayuno y conseguir el efecto que éste ejerce en el control de las crisis epilépticas^{5,6}. La DC mantiene un estado anabólico en una situación metabólica de ayuno³.

Cambios metabólicos producidos por el ayuno

La glucosa es el principal sustrato energético del organismo en general y del cerebro en particular. Durante el ayuno se producen una serie de cambios metabólicos para obtener la energía de una fuente alternativa, evitando la degradación proteica. En las primeras horas tras faltar el alimento, la glucosa se obtiene de los depósitos hepáticos de glucógeno (glucogenolisis) que se agotan a las 12-24 horas. Comienza entonces la producción endógena de glucosa o gluconeogénesis a partir de los aminoácidos derivados de las proteínas musculares, especialmente alanina; del lactato proveniente de la glucólisis anaerobia, sobre todo en los hematíes; y del glicerol de los triglicéridos del tejido adiposo. La lipólisis de los depósitos grasos libera ácidos grasos libres que se oxidan directamente en el músculo esquelético y cardíaco, contribuyendo al ahorro de glucosa, y en el hígado, conduciendo a la síntesis de cuerpos cetónicos (CC) (aceto-acetato y beta-hidroxibutirato) a través de acetilCoA. Estos CC son liberados al torrente sanguíneo y a diferencia de los ácidos grasos libres, atraviesan la barrera hematoencefálica y pueden ser utilizados directamente como fuente energética por las neuronas que reducen de este modo su consumo de glucosa como sustrato energético pudiendo proporcionar hasta un 65% de la energía cerebral. La formación de CC es máxima a partir del tercer día de ayuno, pero sus niveles van aumentando hasta la segunda semana debido a que su utilización en el músculo es progresivamente sustituida por los ácidos grasos libres.

Los triglicéridos de cadena media (TCM) son rápidamente absorbidos (no precisan de las secreciones biliares y pancreáticas y pasan directamente al sistema portal) y metabolizados (no precisan carnitina para atravesar la membrana mitocondrial) por beta-oxidación produciendo CC en mayor cantidad y más velozmente que los triglicéridos de cadena larga (TCL). Por este motivo los TCM se incorporan a algunos tipos de DC sustituyendo a los TCL.

Mecanismo de acción

El efecto anticonvulsivante de los CC se postula desde los primeros trabajos de Wilder y probablemente están basados en mecanismos múltiples y complementarios que englobarían cambios en el metabolismo energé-

tico cerebral, en las propiedades celulares, en la función neurotransmisora, en factores circulantes neuromoduladores y en el medio cerebral extracelular^{3,5,6}. Este efecto anticonvulsivante se ha demostrado en varios modelos animales de experimentación tanto para el aceto-acetato como para la acetona. Además, los estudios de resonancia nuclear magnética (RNM) realizados en sujetos que responden a DC objetivan el aumento de las cetonas cerebrales, aunque no del beta-hidroxibutirato. Por otra parte, los trabajos en niños con crisis mioclónicas controladas con DC, mostraron la recurrencia de las crisis y/o la reaparición de un registro electroencefalográfico patológico tras la infusión de glucosa intravenosa y disminución de un 60% en los valores de la cetonemia. En sujetos normales sometidos a DC los estudios electrofisiológicos han puesto de manifiesto un menor nivel de excitación neuronal en el cortex.

Los CC producen también un cambio en el contenido de los aminoácidos cerebrales con reducción de los niveles de aspartato frente a glutamato y aumento de la tasa de decarboxilación de glutamato a GABA, el mayor neurotransmisor inhibitorio⁹. Recientemente se ha demostrado que los niveles de GABA en el líquido cefalorraquídeo de niños con DC fueron significativamente superiores en aquellos que tuvieron respuesta clínica positiva frente a los que no la alcanzaron^{10,11}, aunque permaneciendo sin cambios los niveles de aspartato. La evidencia procedente de los datos de laboratorio, estudios en animales y observaciones clínicas sugieren que la DC aumenta la inhibición GABAérgica, aunque no a través de la modulación del receptor GABAa post-sináptico, que es el que está involucrado en la acción de varios FAEs⁷. Su efecto, por tanto, sería complementario.

Por otra parte, se conoce que ciertos ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs), que están elevados en los pacientes tratados con DC, inhiben rápidamente los canales de sodio dependientes de voltaje y los canales de calcio de tipo L que atenúan la excitabilidad de la membrana y reducen la actividad epiléptica. Además, inducen la actividad de las proteínas desacopladoras mitocondriales que intervienen en el mantenimiento del potencial de membrana y el flujo de calcio mitocondriales y en la producción de las especies reactivas de oxígeno (ERO). Se ha demostrado que la DC aumenta la actividad de las proteínas desacopladoras y disminuye la formación de las ERO en el hipocampo del ratón. Ninguno de los FAEs parece actuar en este sentido. Datos recientes muestran que las convulsiones pueden ser precipitadas por el estrés oxidativo y que la reducción de la formación de radicales libres puede prevenir la actividad convulsiva. Estas observaciones sugieren que la dieta puede proteger contra la actividad epiléptica y, además, ser neuroprotectora, a través de mecanismos antioxidantes activados por ácidos grasos y cetonas. La DC regula la biosíntesis del glutatión, aumentando sus niveles a nivel mitocondrial y por tanto, su potencial antioxidante y protegiendo el ADN mitocondrial del daño inducido por la oxidación.

Los canales de potasio sensibles a ATP (KATP) se han identificado en neuronas y en la glia (hipocampo, hipotálamo, sustancia nigra y nervio vago dorsal). Su alta expresión en la sustancia nigra pars reticulata se cree que tiene como función la modulación subcortical de la propagación de la crisis y a este nivel los CC bloquearían la descarga repetitiva neuronal. Por otra parte la activación de estos canales puede reducir la formación de ERO y, por extensión, potencialmente reducir la excitabilidad neuronal.

Otros canales de K (K2P) pueden intervenir en la regulación de la excitabilidad basal de la membrana a través de cambios en el pH, osmolalidad, temperatura, presión mecánica y activación por ciertos PUFAs. Mientras que la relación con estos últimos parece demostrada, no existe evidencia hasta el momento que la DC induzca cambios estables en el pH o la osmolalidad. Los estudios de RNM no han confirmado la existencia de acidosis cerebral.

En resumen, los estudios experimentales y clínicos ponen de manifiesto la importancia que los CC, los ácidos grasos y la limitación en el aporte de glucosa tienen en el control de las crisis, actuando de forma coordinada y estabilizando la función sináptica³.

Tipos de dietas cetogénicas

Desde que en 1921 Wilder observara el efecto anti-convulsivante de la cetosis generada por el ayuno y la posibilidad de mantenerla en el tiempo modificando la composición de la dieta, se han propuesto las DC ricas en grasa y pobres en carbohidratos y proteínas para tratar la epilepsia. Todas las modificaciones realizadas se han abordado con el mismo objetivo: mejorar el cumplimiento de la dieta al aumentar la palatabilidad y la diversificación alimentaria y disminuir los efectos secundarios.

El diseño de las primeras DC se basó en el análisis de la distinta capacidad cetogénica de los principios inmediatos. Wilder y sus colaboradores definieron el potencial cetogénico (K) y anticetogénico (FA) de las dietas mediante la fórmula

$$K/KA = [0,9G + 0,46P]/[C + 0,1G + 0,58P]$$

en la que G, P y C corresponde a las cantidades en gramos de grasa, proteína y carbohidratos suministradas por la dieta. Observaron que aunque con una proporción K/KA de 1,5 ya se lograba cetonemia y cetonuria, era necesario llegar a proporciones de 3 a 4 para alcanzar el efecto anti-convulsivante.

En estas DC llamadas *clásicas*, el 87-90% de la energía procede de la grasa de los alimentos, pudiendo variar su relación con el contenido en hidratos de carbono y proteínas. La DC 3:1 o 4:1 nos indican que por cada 3 o 4 gramos de grasa se administra 1 gramo de carbohidratos y proteínas. Se recomienda la proporción 3:1 en niños menores de 5 años y adolescentes y de 4:1

en el resto de las edades. Habitualmente la DC se inicia en la proporción 3:1, aumentándose a 4:1 cuando la cetosis obtenida no es suficiente para obtener la respuesta clínica deseada.

En general, la DC clásica recomienda la restricción de líquidos con el objetivo de aumentar su eficacia al disminuir la pérdida de CC a nivel renal. La densidad urinaria debería mantenerse entre 1.020 y 1.025 g/ml y el aporte de líquidos no tendría que superar 1 ml por kilocaloría aportada. También ha contemplado en grado variable (hasta un 25%) la restricción calórica.

La sustitución de los ácidos grasos saturados de la DC por PUFAs se ha recomendado para evitar el aumento de los niveles de lipoproteína Apo B y la disminución del colesterol HDL. Con ella, además, se obtiene un mayor nivel de cetosis y una mejoría de la sensibilidad a la insulina aunque por el momento no se conoce si aumenta sus propiedades antiepilépticas “per se”.

La dieta con TCM propuesta por Huttenlocher¹² se ideó para mejorar la palatabilidad de la DC clásica y disminuir sus efectos secundarios gastrointestinales, aprovechando el mayor poder cetogénico de los TCM. Permite la flexibilización de la alimentación y una mayor introducción de carbohidratos y proteínas. El aporte graso de la dieta supone el 71% del valor calórico total, del que el 60% se proporciona en forma de TCM y el resto proviene de la grasa de los alimentos naturales. Las proteínas constituyen el 10% y los carbohidratos el 19% de la energía administrada. El suministro de TCM se hace en forma líquida, ocasionando con frecuencia náuseas, vómitos y diarrea que mejoran algo al mezclar el aceite con los alimentos. Por ello Schwartz propone una alternativa, la dieta *TCM modificada (Jhon Radcliffe Hospital)*¹³ en la que sólo el 30% del aporte calórico proviene de TCM y el resto (41%) de la grasa de los alimentos naturales, manteniéndose los demás constituyentes de la dieta. En su estudio demuestra que los 3 tipos de DC (clásica, TCM y TCM modificada) son igual de efectivas a corto plazo. En la tabla II se muestra un resumen de los tipos de DC.

La *dieta de Atkins* consiste en la ingesta libre de proteínas y grasas y en la restricción de carbohidratos. Se ha usado desde hace mucho tiempo en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad e induce un estado de cetosis como la DC. Su cumplimentación es mucho más fácil que la de la DC ya que la única restricción es la de los carbohidratos, pudiendo tomar libremente todo tipo de alimentos proteicos, agua, y no precisando para su inicio un protocolo estricto ni el ingreso en el hospital¹⁴. La *dieta de Atkins modificada*¹⁵ en la que se potencia el consumo de grasa sobre el de proteína y se reduce la ingesta de carbohidratos a 10 gramos al día se ha administrado en niños con epilepsia refractaria en los que ha demostrado ser efectiva. También se ha empleado con éxito¹⁶ una dieta en la que el aporte de carbohidratos se realiza con aquellos de bajo índice glucémico (< 50), lo que permite, como la dieta de Atkins modificada, una mayor diversificación alimentaria.

Tabla II
Tipos de dietas cetogénicas

<i>Tipo de dieta</i>	<i>Grasa alimentos % VCT</i>	<i>TCM % VCT</i>	<i>Proteínas % VCT</i>	<i>CHO % VCT</i>
Clásica 3:1	87	—	13	
Clásica 4:1	90	—	10	
TCM	11	60	10	19
Combinada	41	30	10	19

VCT: Valor calórico total de la dieta. TCM: Triglicéridos de cadena media. CHO: Carbohidratos.

Por último, la *adición de ácidos grasos omega 3* a la dieta¹⁷ podría mejorar la respuesta. Este efecto sólo se ha observado durante las primeras 6 semanas, no manteniéndose posteriormente.

Efecto de la DC

El efecto que la DC ejerce en el control de la epilepsia ha sido objeto de controversia debido a que la posibilidad de evaluar tanto su eficacia como su efectividad se ha visto dificultada por el tipo de estudios clínicos disponibles.

La DC constituyó el arma terapéutica principal hasta la llegada de los FAEs, por los que fue eclipsada. Durante esos años, al ser una práctica poco frecuente, su instauración se hizo en ocasiones de forma poco precisa y rigurosa, disminuyendo la efectividad en relación con estudios previos. La existencia de casos de epilepsia intratable ha llevado a un resurgimiento de este tratamiento y al diseño de estudios aleatorios para confirmar su vigencia.

El efecto de la dieta fue inicialmente valorado mediante estudios retrospectivos que incluían un pequeño número de pacientes y que recogían la práctica de un único centro. Posteriormente se han publicado series más amplias de pacientes, seguidos de forma prospectiva, en ocasiones procedentes de varios centros y de áreas geográficas que abarcan todo el mundo. Diversas revisiones sistemáticas¹⁸ y metanálisis^{4,19} han concluido que, pese a la ausencia de estudios de alta calidad metodológica, la dieta demuestra una significativa reducción en la frecuencia de las crisis y es poco probable que este grado de beneficio pueda ser debido al efecto placebo o a la remisión espontánea. Combinados todos los estudios, 16-24% de los pacientes quedan libres de crisis, 32-28% mejoran disminuyendo las crisis en más del 90% y en torno al 50-56% experimentan una disminución de las crisis de más del 50%. Los niños con crisis generalizadas tienen mayor probabilidad de conseguir disminuir las crisis y/o los FAEs y existe una tendencia, aunque no significativa, a que el cumplimiento y adhesión de la dieta sea superior en los niños que en los adolescentes.

Hasta el momento, el único estudio aleatorio y controlado²⁰ realizado en 103 niños de 2 a 16 años (54 con

DC y 49 controles) demuestra que a los 3 meses el 38% de los pacientes ha experimentado una reducción de las crisis > al 50% y el 7% > 90%. La respuesta no varía dependiendo del tipo de crisis, generalizadas o localizadas.

Existe poca experiencia en el tratamiento de adolescentes y adultos debido a la dificultad para el cumplimiento de una dieta restrictiva como es la DC. En ellos parece que los resultados serían extrapolables a los de los niños. La indicación de una dieta más variada, como la de Atkins modificada en un ensayo prospectivo en 30 adultos (18-53 años)¹⁵ ha mostrado que el 47% tiene una disminución de las crisis > 50% después de 1 a 3 meses de dieta, el 33% a los 6 meses, que esta respuesta aparece sobre todo en aquellos que pierden peso y de forma precoz (en las primeras 1-8 semanas, mediana 2 semanas). El 30% abandona la dieta en los primeros 3 meses.

Por último resaltar que la DC produce también una mejora en el estado de alerta y conexión con el medio, así como en la calidad del sueño, con aumento en el sueño REM, en niños con epilepsia refractaria. Ambas circunstancias podrían contribuir a mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Indicaciones y contraindicaciones^{5,6,3,21}

El papel preciso de la DC en el tratamiento moderno de la epilepsia es difícil de determinar debido a la ausencia de estudios comparativos ya que ningún estudio ha examinado sistemáticamente la DC frente a medicación en síndromes epilépticos.

Un documento de consenso reciente delimita las indicaciones actuales¹⁰ (tabla III). Debería considerarse en todos aquellos casos, independientemente de la edad o sexo, en los que hubiera fallado el tratamiento con 2 ó 3 FAEs, especialmente en los casos de crisis generalizadas.

La DC es el tratamiento de elección de las crisis que acontecen en asociación con el síndrome de deficiencia de GLUT 1 y de la piruvato deshidrogenasa (PDH). En ambas situaciones la glucosa no puede utilizarse, bien porque falta su transportador, bien porque no se puede metabolizar el piruvato en el ciclo de Krebs. La DC per-

Tabla III
Indicaciones de DC

<i>Indicación general</i>	<i>Fallo de tratamiento con 2-3 FAEs</i>
Tratamiento de elección	Déficit de GLUT 1 Déficit de PDH
Particularmente útil	Epilepsia severa mioclónica de la infancia (síndrome de Dravet) Epilepsia mioclónica astática (síndrome Doose) Síndrome de West Esclerosis tuberosa Síndrome de Rett
Se sugiere su utilidad (pocos estudios)	Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial (I, IV, I y IV y II) Glucogenosis tipo V Deficiencia de fosfofructoquinasa Síndrome Landau-Kleffner Enfermedad con cuerpos de Lafora Panencefalitis esclerosante subaguda

mite disponer de un sustrato metabólico alternativo como son los CC, que además de ejercer su efecto en el control de las crisis, también puede tratar las otras manifestaciones no epilépticas de la enfermedad.

La DC es particularmente útil en ciertos tipos de epilepsia y síndromes genéticos. En general, en estos casos la DC suele indicarse tras el fracaso del tratamiento con FAEs, pero debido a la frecuencia de este hecho, quizá debería de plantearse la conveniencia de iniciarla antes, tras una evaluación individual, sobre todo en aquellos niños alimentados exclusivamente con fórmulas líquidas por vía enteral a través de sonda. Existe también respuesta en otras patologías en las que la experiencia es menor por el momento (tabla III). La DC puede actuar también de forma sinérgica con la estimulación del nervio vago³.

Las contraindicaciones absolutas de la DC son aquellas enfermedades en las está comprometida la metabolización de las grasas o que requieren de elevadas cantidades de carbohidratos en la dieta; su inicio en estas circunstancias puede ser fatal. En la tabla IV se detallan de forma exhaustiva. Son contraindicaciones relativas la existencia de una epilepsia focal, identificada bien por neuroimagen o por monitorización de video EEG, subsidiaria de tratamiento quirúrgico, la imposibilidad de mantener un estado nutricional adecuado con la DC y el no cumplimiento de ésta, bien por parte del paciente o de su familia.

Complicaciones

Se han descrito gran número de complicaciones^{5,6,3,10,21}. En general suelen ser transitorias y fácilmente controlables, no obligando a la suspensión de la DC. La aplicación de un correcto protocolo de seguimiento para su prevención o detección temprana permite un tratamiento más seguro.

Las complicaciones precoces durante el inicio de la dieta consisten en deshidratación, hipoglucemia, aci-

dos, vómitos, diarrea y rechazo del alimento. Pueden deberse tanto al ayuno como a la dieta propiamente dicha. La restricción de líquidos, que es una práctica controvertida, contribuye a la deshidratación y a la acidosis metabólica que, a su vez, causan vómitos y letargia. La intolerancia al establecimiento rápido de la cetosis (somnia, acidosis, apatía, anorexia, dolor abdominal, náuseas y vómitos) y la hipoglucemia se solucionan con la administración de pequeños volúmenes de zumo de naranja para disminuir la cetosis en el primer caso y aumentar los niveles de glucosa en el segundo. La deshidratación o el rechazo a la ingesta de líquidos se tratan mediante el aporte reglado de volúmenes determinados.

Una serie de complicaciones se manifiestan tanto durante las 4 primeras semanas —hasta la estabilización de la dieta— como posteriormente. Las alteraciones gastrointestinales náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento y anorexia son las más frecuentes (12-50%); las 3 primeras se presentan más con las dietas que emplean MCT y también con ratios cetogénicas 4:1 frente a 3:1. El estreñimiento puede tratarse con dosis regulares de aceite mineral, laxantes sin carbohidratos o enemas evacuadores; es importante regular el aporte de líquidos. Se han descrito también diversas enfermedades infecciosas de gravedad variable como neumonía, cistitis, síndromes febriles inespecíficos y sepsis; neumonía lipídica por aspiración, hepatitis y pancreatitis aguda coincidente o no con hiperlipemia. Las alteraciones metabólicas suelen ser menores (hiperuricemia transitoria, hipocalcemia, disminución de los niveles de aminoácidos, hipoproteinemia, hiponatremia e hipomagnesemia), aunque se objetivan en ocasiones hipoglucemia sintomática y acidosis metabólica persistente sobre todo con enfermedades infecciosas intercurrentes y por deshidratación. También se ha constatado en pacientes en tratamiento con topiramato; en estos casos es conveniente la administración de suplementos de bicarbonato cuando el paciente se encuentra sintomático.

Tabla IV
Contraindicaciones absolutas de la DC

Deficiencia de piruvato carboxilasa

Trastornos de la cetogénesis: 3-OH-3metil glutárico aciduria (HMGCoA liasa y sintetasa)

Trastornos de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos

- -1: de Cadena Larga (> 14 Carbonos) y muy larga (> 22 Carbonos)
 - -1-1: Trastornos del Ciclo de la Carnitina
 - a) Transportador de Carnitina citoplasmático (T. Carn)
 - b) Carnitin Palmitoil Transferasa I (CPT 1)
 - c) Traslocasa (Traslocasa)
 - d) Carnitin Palmitoil Transferasa II (CPT 2)
 - -1-2: Trastornos de beta oxidación mitocondrial de ac. grasos de cadena larga y muy larga
 - a) Acil CoA deshidrogenasa de cadena larga y muy larga (VLCAD y LCAD)
 - b) Enzima trifuncional (TF) y/o 3-OH acil-deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)
- 2: Defectos de la beta oxidación mitocondrial de ácidos grasos de cadena media
 - a) Acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media (MCAD)
- 3: Defectos de la beta oxidación mitocondrial de ácidos grasos de cadena corta
 - a) Acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta (SCAD)
 - b) 3OH acil deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta (SCHAD).

Deficiencia múltiple de acil CoA deshidrogenasas (MADD) o aciduria glutárica tipo II (GA II)

Porfiria aguda intermitente

Deficiencia primaria de carnitina

La hipercolesterolemia se presenta con frecuencia (14-59%) y espontáneamente disminuyen los niveles sin ningún tipo de intervención, aunque por encima de los valores normales. Se ha descrito también disminución de los niveles de HDL colesterol y aumento de triglicéridos.

Las complicaciones tardías son muy variadas. Los cálculos renales se producen en 3-7% de los niños. Están compuestos de ácido úrico (50%), oxalato y fosfato cálcico o sus combinaciones. En general no requieren la discontinuación de la dieta. El uso combinado de los inhibidores de la anhidrasa carbónica (topiramato, zonisamida) no aumenta el riesgo de desarrollarlos. Se recomienda aumentar la ingesta de líquidos y la alcalinización de la orina en aquellos niños con alteraciones renales previas, historia familiar de cálculos, hematuria o aumento de la relación calcio/creatinina urinaria. También se ha sugerido la administración preventiva de citratos, pero faltan estudios prospectivos para confirmar esta indicación.

Los datos en cuanto a la existencia de retraso de crecimiento son recientes. El crecimiento lineal parece estar comprometido, sobre todo en los niños más pequeños. Los z escores de peso y talla²² disminuyen durante el tiempo de tratamiento con DC. A los 12 meses no hay diferencia en la evolución entre la dieta clásica y aquella con TCM a pesar del aumento en el aporte proteico de esta última. Hay que tener en cuenta que muchos de estos pacientes presentan patologías neurológicas graves en las que el crecimiento puede resultar afectado.

Con frecuencia, los niños con DC, debido al alto contenido en grasa de la dieta, presentan alteraciones

de la motilidad gastrointestinal con retraso del vaciado gástrico y empeoramiento de los síntomas de reflujo gastroesofágico en los casos en que existían previamente. Se recomienda tratamiento con inhibidores H₂ o de la bomba de protones.

Las deficiencias vitamínicas o minerales se producen por una incorrecta suplementación de la DC; de todas ellas, la más frecuente es la anemia ferropénica. Se han descrito también osteomalacia y disminución de la densidad mineral ósea, ligados a deficiencias de vitamina D (en muchos casos anteriores al inicio de la DC) y calcio. La disminución de los niveles de carnitina se ha objetivado sobre todo en los pacientes en tratamiento con ácido valproico y con un estado nutricional deficiente. Habría que sospecharlo en los casos de debilidad, fatiga, hipoglucemia sintomática inexplicable, hepatitis o incluso fallo hepático o cardiomiopatía. No se recomienda la suplementación sistemática y si la determinación de los niveles, bien de forma rutinaria o según las circunstancias clínicas del paciente, para administrarla en caso de deficiencia.

Otras complicaciones poco frecuentes pero graves son la miocardiopatía, asociada o no al déficit de selenio, la prologación del intervalo QT, la neuropatía óptica y la alteración de ganglios basales asociada al uso de valproato. Se ha descrito también anemia hemolítica y facilidad para el sangrado con hematomas.

En adultos los efectos secundarios más frecuentes son la pérdida de peso, el estreñimiento, la dislipemia y la dismenorrea en mujeres.

Evaluación previa

Una vez que el niño es considerado candidato para DC, es necesario confirmar que los trastornos congénitos del metabolismo en los que está contraindicado este tratamiento se han descartado o proceder a ello en caso contrario. Además se valorará el EEG y el número y características de las crisis; los padres realizarán un registro durante el mes previo al comienzo de la dieta con el fin de que sirva de referencia para el seguimiento. Se evitará el cambio en la medicación antiépiléptica durante este tiempo.

Antes del inicio de la DC se efectuará una consulta para informar a la familia sobre las características de la dieta, la necesidad de un cumplimiento riguroso y las expectativas del tratamiento, así como para valorar su capacidad para llevarla a cabo. Se revisará también la medicación antiépiléptica para minimizar el aporte de carbohidratos.

Se practicará una valoración clínica y nutricional completa en orden a detectar cualquier tipo de patología crónica (litiasis, reflujo, alteraciones cardíacas, hepáticas...) comprobar los datos antropométricos actuales (peso, talla y sus relaciones) y conocer los hábitos dietéticos y la ingesta habitual. Los exámenes de laboratorio constarán de hemograma, bioquímica completa con función hepática y renal, electrolitos, bicarbonato sérico, proteínas totales, calcio, magnesio, fósforo, zinc, selenio, perfil lipídico, carnitina sérica, anormales y sedimento y calcio/creatinina urinarios. Se realizarán exploraciones específicas en caso de existir patología renal (ecografía) o cardíaca (ECG).

Elección y diseño del tipo de dieta

El efecto obtenido con cualquiera de los tipos de DC (clásica vs TCM²⁰, vs TCM modificada¹³) es similar por lo que el tipo de dieta dependerá fundamentalmente de las necesidades y hábitos del paciente y de la experiencia del centro. En aquellos enfermos alimentados a través de sonda y en los lactantes se recomiendan las DC líquidas. Las dietas menos restrictivas como la de Atkins modificada¹⁵ o la de bajo índice glicémico¹⁶ podrían ser recomendadas en adultos y adolescentes.

El aporte calórico se ajustará a las necesidades del paciente, teniendo en cuenta su grado de actividad física y su estado nutricional. La restricción calórica del 80-90% habitualmente indicada está basada sólo en la costumbre y quizá pudiera repercutir en el desarrollo ponderoestatural. El aporte de líquidos, limitado históricamente a menos del 90% para conseguir una mejor cetosis, no se restringe actualmente en la mayoría de los centros.

Debe administrarse un suplemento polivitamínico y mineral libre de carbohidratos, que incluya vitaminas B y D, calcio y hierro para que se alcancen los requerimientos nutricionales adecuados en cada caso.

Comienzo de la dieta

Habitualmente el comienzo de la DC se realiza en régimen de hospitalización. La ventaja de esta práctica estriba en la mejor detección y tratamiento de las posibles complicaciones y en el entrenamiento eficaz de los padres. Sin embargo también existe experiencia, aunque corta, en el inicio domiciliario; estos pacientes precisan una evaluación previa similar a los que ingresan y es necesaria una formación familiar y monitorización cuidadosa para evitar complicaciones.

La clásica rutina de comenzar la DC con un periodo de ayuno tiene como objetivo alcanzar rápidamente un estado de cetosis máxima, a partir del que se introduce diariamente un tercio del contenido de la dieta hasta que la administración total es bien tolerada. La ratio cetogénica de la dieta así administrada se mantiene constante y el tiempo de ayunos máximo varía entre 24 y 72 horas. El inicio de la DC puede realizarse también de forma progresiva, sin un periodo de ayuno prolongado; con este modo de actuación se ha demostrado, mediante un estudio prospectivo y aleatorio²³, que se producen menos efectos secundarios y que se mantiene la eficacia de la dieta a los 3 meses, por lo que se recomienda actualmente esta forma de actuación. El aporte calórico es completo desde el primer día aumentando la ratio cetogénica desde 1:1 hasta 4:1.

Seguimiento

Los padres dispondrán de un teléfono de contacto y realizarán exámenes de CC en orina diariamente que registrarán por escrito del mismo modo que el número y tipo de crisis. Es primordial instruirlos para el correcto cumplimiento de la dieta, así como para el uso de medicamentos que, necesariamente, deben estar desprovistos de carbohidratos.

Los controles en consulta se realizarán periódicamente, cada 3 meses durante el primer año y cada 6 posteriormente, o con más frecuencia en caso de lactantes o pacientes con deficiencias nutricionales. Consistirá en un examen completo con evaluación de los parámetros clínicos, neurológicos y nutricionales, antropométricos y de laboratorio. Cuando no exista concordancia entre la cetonuria y el control de las crisis puede investigarse el -OH butirato sérico. En cada consulta se realizará una evaluación de la eficacia de la DC.

Se realizarán ajustes de la dieta según la evolución del peso y la talla, en caso de disminución de la cetonuria (aumentando la ratio cetogénica) o cuando existan efectos secundarios, sobre todo digestivos (disminuyendo la relación de la grasa con el resto de los componentes de la dieta). En caso de dificultad para el consumo de líquidos, en particular cuando las pérdidas pueden estar aumentadas (ambiente caluroso, fiebre), se controlará que la densidad urinaria sea inferior a 1.015 g/ml.

Se conoce que los niveles séricos de los anticonvulsivantes no se alteran durante la administración de la DC por lo que no se precisan ajustes. Como se ha indicado en el apartado de complicaciones, el uso de algún tipo de FAEs puede asociarse a cierto tipo de efecto adverso que debe ser especialmente monitorizado. En caso de respuesta positiva a la DC la reducción temprana de los FAEs (en el primer mes) conduce a empeoramientos transitorios, por lo que no tiene ventajas frente a los ajustes más tardíos.

Es posible el manejo anestésico de los niños con DC, administrando los líquidos intravenosos en forma de ringger acetato o lactato. Requieren una monitorización especial del pH por la posibilidad de desarrollar acidosis.

Suspensión

En general la discontinuación de la dieta se realiza de forma individualizada. Se aconseja que incluso cuando parece no ser útil se mantenga durante 3 meses. Datos recientes ponen de manifiesto que la DC alcanza rápidamente su efecto (en las primeras 2 semanas) en caso de que éste se produzca. Por ello, si no se ha alcanzado una disminución de las crisis a los 2 meses probablemente puede ser discontinuada. Si la familia decide mantener la dieta pese a no existir control de las crisis en razón de la mejoría en su estado de alerta u otros motivos, su opinión debe ser respetada.

Cuando tras el inicio de la DC las crisis empeoran claramente durante unos días, debería interrumpirse inmediatamente.

En los casos en que existe respuesta se plantea mantener el tratamiento durante 2 años y retirar la DC lentamente en el curso de 2-3 meses. Cuando el niño se encuentra libre de crisis la recurrencia de éstas tras la discontinuación de la dieta se estima en un 20%; este hecho es más frecuente en determinadas circunstancias (EEG epileptiforme, RNM anormal y esclerosis tuberosa).

Los pacientes con deficiencia de GLUT 1 y de piruvato deshidrogenasa se mantienen con DC durante largos periodos de tiempo.

Conclusiones

Aunque no existen dudas acerca de la existencia de cuadros de epilepsia en relación con la alimentación, en el momento actual no se conoce si el consumo de algún alimento pudiera condicionarla y, por tanto, si alguna dieta restrictiva tuviera efecto terapéutico: la realización de dietas restrictivas no está justificada.

La DC, rica en grasas y pobre en hidratos de carbono y proteínas, tiene efecto en el control de la epilepsia refractaria; aproximadamente la mitad de los pacientes reducen las crisis a la mitad, un tercio pueden llegar a tener 1/10 de sus crisis y en torno al 3-10% quedar libre de ellas. Este efecto se da en todos los rangos de edad y

tipos de epilepsia excepto en aquellas localizadas subsidiarias de cirugía. Se contempla como tratamiento primario en ciertos errores congénitos del metabolismo.

Existen diversos tipos de DC según la relación entre la grasa y el resto de los componentes de la dieta. Las variaciones se han realizado con la intención de diversificar la dieta y, por tanto, mejorar su cumplimiento y disminuir los efectos secundarios. La elección se realizará en base a las características y necesidades del paciente y la práctica de cada centro. Es fundamental la educación y colaboración del paciente y/o su familia.

Este tratamiento debe realizarse por equipos de profesionales con experiencia y ajustarse a un protocolo específico y seguimiento estrecho. No existe en el momento actual acuerdo unánime en cuanto a los detalles concretos críticos para mejorar su efecto y disminuir las complicaciones.

Referencias

1. Fisher, RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C y cols. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-472.
2. Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ y cols. The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 1998; 102: 1358-1363.
3. Stafstrom CE, Rho JM. *Epilepsy and the ketogenic diet*. Totowa NJ: Humana Press; 2004.
4. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics* 2000; 105: E46.
5. Freeman J, Veggiotti P, Lanzi G y cols. The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Res* 2006; 68: 145-180.
6. Vicente-Hernández M, García-García P, Gil-Nagel A y cols. Therapeutic approach to epilepsy from the nutritional view: current status of dietary treatment. *Neurología* 2007; 22: 517-525.
7. Asadi-Pooya AA, Sperling MR. Do foods precipitate seizures? A cross-cultural comparison. *Epilepsy & Behavior* 2007; 11: 450-453.
8. Amari A, Dahlquist L, Kossoff EH y cols. Children with seizures exhibit preferences for foods compatible with the ketogenic diet. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 98-104.
9. Yudkoff M, Daikhin Y, Melo TM y cols. The ketogenic diet and brain metabolism of amino acids: relationship to the anti-convulsant effect. *Annu Rev Nutr* 2007; 27: 415-430.
10. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE y cols. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 2009; 50: 304-317.
11. Dahlin M, Elfving A, Ungerstedt U y cols. The ketogenic diet influences the levels of excitatory and inhibitory amino acids in the CSF in children with refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2005; 64: 115-125.
12. Huttenlocher PR, Wilborne AJ y Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology* 1971; 21: 1097-1103.
13. Schwartz RH, Eaton J, Bower BD y cols. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. *Dev Med Child Neurol* 1989; 31: 145-151.
14. Kossoff EH, Krauss GL, McGrogan JR y cols. Efficacy of the Atkins diet as therapy for intractable epilepsy. *Neurology* 2003; 61: 1789-1791.

15. Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR y cols. A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia* 2008; 49: 316-319.
16. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 2005; 65: 1810-1812.
17. Schlanger S, Shinitzky M, Yam D. Diet enriched with omega-3 fatty acids alleviates convulsion symptoms in epilepsy patients. *Epilepsia* 2002; 43: 103-104.
18. Levy R, Cooper P. Ketogenic diet for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD001903.
19. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC y cols. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol* 2006; 21: 193-198.
20. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH y cols. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 500-506.
21. Kang HC, Kim HD. Diet therapy in refractory pediatric epilepsy: increased efficacy and tolerability. *Epileptic Disord* 2006; 8: 309-316.
22. Neal EG, Chaffe HM, Edwards N y cols. Growth of children on classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets. *Pediatrics* 2008; 122: e334-40.
23. Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR y cols. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia* 2005; 46: 1810-1819.