



50

Preguntas clave en

DIETA CETOGENICA EN EPILEPSIA INFANTIL

EDITORES:

EDUARDO JAVIER BARRAGÁN PÉREZ
JUAN CARLOS GARCÍA BERISTAIN



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com



50

Preguntas clave en

DIETA CETOGENICA EN EPILEPSIA INFANTIL

EDITORES:

EDUARDO JAVIER BARRAGÁN PÉREZ
JUAN CARLOS GARCÍA BERISTAIN

Autores

DAFFNE BALDWIN MONROY

*Equipo de Soporte Metabólico Nutricional
de Medicina Crítica
Instituto Nacional de Pediatría
Ciudad de México*

EDUARDO JAVIER BARRAGÁN PÉREZ

*Departamento de Neurología
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Ciudad de México*

JUAN CARLOS GARCÍA BERISTAIN

*Departamento de Neurología
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Ciudad de México*

IRIS NALLELY LÓPEZ CONTRERAS

*Nutrición Pediátrica
Departamento de Gastroenterología
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Ciudad de México*

EUNICE LÓPEZ CORREA

*Servicio de Neurología Pediátrica
Centro Médico Nacional La Raza-Instituto Mexicano
del Seguro Social
Ciudad de México*

BEATRIZ ROMO PARDO

*Neuróloga Pediatra
Asociada al Hospital Español
de la Ciudad de México*

GUADALUPE VARGAS RAMÍREZ

*Servicio de Neurología
Hospital de Especialidades Pediátrico de León
León, Guanajuato*

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



PERMANYER
www.permanyer.com

© 2020 Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

© 2020 Permanyer México

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
Tel.: (044) 55 2728 5183
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro

Edición impresa en México

ISBN de colección: 978-84-9926-832-3



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISBN: 978-84-18150-07-4

Ref.: 5704AX191-7642AX231

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiado, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevaran a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Índice

Capítulo 1

Definición e historia de la dieta cetogénica

J.C. García Beristain, E.J. Barragán Pérez y G. Vargas Ramírez

1

Capítulo 2

Epilepsia refractaria en pediatría

B. Romo Pardo, J.C. García Beristain y E.J. Barragán Pérez

6

Capítulo 3

Indicaciones en el uso de dieta cetogénica en epilepsia

J.C. García Beristain, E. López Correa y E.J. Barragán Pérez

14

Capítulo 4

¿Cómo iniciar una dieta cetogénica en menores de 10 años? Los primeros pasos

I.N. López Contreras y D. Baldwin Monroy

21

Capítulo 5

Realidades en dieta cetogénica

J.C. García Beristain y E.J. Barragán Pérez

32

Abreviaturas

2-AG	2-araquidonilglicerol	GPR55	receptor acoplado a proteína G 55
ADOS-2	segunda edición de la escala de observación para el diagnóstico de autismo	HC	hidratos de carbono
AMPA	ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxa-zolpropiónico	HCA2	receptor 2 de ácido carboxílico
ANA	anticuerpos antinucleares	HDL	<i>high density lipoproteins</i>
ANCA	anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos	HHH	hiperonitinemia, hiperamonemia-homocitrulinemia
ATP	trifosfato de adenosina	IDR	ingesta diaria recomendada
BHB	beta-hidroxibutirato	MAD	dieta Atkins modificada
Ca	calcio	m-TOR	diana de los mamíferos para la rapamicina
CARS-2	<i>Childhood Autism Rating Scale 2</i>	NMDAR	receptor de <i>N</i> -metil-d-aspartato
CB1	receptor cannabinoide 1	PEHO	encefalopatía progresiva con edema, hipsarritmia y atrofia óptica
CBD	cannabidiol	PPAR	receptores activados por el proliferador de peroxisomas
CDKL5	<i>cyclin dependent kinase like 5</i>	PUFA	ácidos grasos poliinsaturados
CoA	coenzima A	SNC	sistema nervioso central
DC	dieta cetogénica	SSA	<i>anti-Sjögren's syndrome related antigen A</i>
DCTCM	dieta cetogénica con triglicéridos de cadena media	SSB	<i>anti-Sjögren's syndrome related antigen B</i>
DE	desviación estándar	TCM	triglicéridos de cadena media
EEG	electroencefalograma	TDAH	trastorno por déficit de atención e hiperactividad
ERO	especies reactivas de oxígeno	TEA	trastorno del espectro autista
FAE	fármacos antiepilépticos	VGKC	<i>voltage gated potassium channel-complex</i>
FIRES	síndrome epiléptico por infección febril		
GABA	ácido gamma-aminobutírico		
GLUT-1	transportador de glucosa de tipo 1		
GLUT-4	transportador de glucosa de tipo 4		

Definición e historia de la dieta cetogénica

J.C. García Beristain, E.J. Barragán Pérez y G. Vargas Ramírez

¿CUÁLES SON LOS PRIMEROS ESCRITOS REPORTADOS DEL MANEJO DEL AYUNO PARA EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA?

El uso de la modificación de las dietas para el tratamiento de la epilepsia se remonta a los inicios registrados de la historia de humanidad. Desde siempre el ser humano ha entendido que su forma de comer conlleva modificaciones en su ser interior. Antes con mayor misticismo que ahora, pero siempre con una tendencia a modificar la ingesta de alimentos para mejorar.

En el pasado se recomendaban muchas «curas» dietéticas para la epilepsia y muchos tratamientos incluían exceso o restricción de ciertos alimentos (animales, minerales o vegetales). Además, el ayuno se ha reconocido como un tratamiento para muchas enfermedades diferentes durante más de 2,500 años, y su uso para la epilepsia probablemente es el menos conocido. El ayuno es la primera medida registrada en la colección hipocrática contra la epilepsia¹. Los antiguos médicos griegos trataban las crisis convulsivas cambiando la dieta de sus pacientes. Un tratado temprano en el *corpus* hipocrático «sobre la enfermedad sagrada» (400 años a. C.) argumenta en contra de la opinión existente de que

la epilepsia era de origen sobrenatural y defiende que esta tenía una base racional. La dieta también fue documentada en tiempos bíblicos como terapia para crisis: Marcos relató la historia de Jesús curando a un niño epiléptico; cuando los apóstoles le preguntaron por qué ellos no habían sido capaces de curar al niño, Jesús dijo «solo con oración y ayuno puede mejorar»².

La transfiguración de Cristo de Rafael es la pintura más famosa de una persona con epilepsia³ (Fig. 1).

El primer uso moderno de la inanición como tratamiento de la epilepsia fue registrado por un par de médicos parisinos a principios del siglo xx: Gulep y Marie, en 1911. Ellos trataron a 20 niños y adultos con epilepsia y registraron que las crisis fueron menos severas, pero no especificaron los detalles^{1,4-6}.

A principios del siglo xx, Hugh W. Conklin (en Michigan) y Macfadden, del cual el primero comenzó como asistente, publicaron una serie de recomendaciones para que las personas adoptaran una vida saludable por medio del consumo de dietas específicas. Al final, la popularidad de la revista ganó tanto terreno que después de la Primera Guerra Mundial había alcanzado los 500,000 ejemplares. Macfadden afirmó que el ayuno de tres días a tres semanas podría aliviar y



Figura 1. La transfiguración de Jesús. Rafael Sanzio (realizada entre 1517 y 1520).

curar casi cualquier enfermedad, incluida la epilepsia. Otro de los pioneros en el estudio del impacto de la dieta sobre la epilepsia fue H. Rawle Geyelin, endocrinólogo del hospital presbiteriano de Nueva York. Geyelin informó por primera vez en la convención de la asociación médica americana en 1921 de su experiencia con el ayuno en el tratamiento para la epilepsia; fue el primero en reportar la mejoría cognitiva con el ayuno, estando presentes Cobb y Lennox (de Harvard)¹.

Los resultados exitosos de Conklin se difundieron con rapidez y en 1941 había alcanzado gran prominencia en el libro de epilepsia de Penfield y Erickson del Instituto Neurológico de Montreal. A inicios de los años 20 del siglo pasado, Cobb y Lennox (de la escuela de medicina de Harvard) comenzaron a estudiar los efectos del ayuno en un tratamiento para la epilepsia y

fueron los primeros en notar que la mejoría de las crisis epilépticas generalmente ocurría 2-3 días después del ayuno. Lennox documentó que el control de las crisis epilépticas se producía mediado por un cambio en el metabolismo corporal y que la simple ausencia de alimentos y escasez de carbohidratos en el cuerpo obligaron a quemar grasas formadoras de ácidos, con la consiguiente modificación de la excitabilidad neuronal.

¿QUIÉN ACUÑÓ EL NOMBRE DE DIETA CETOGÉNICA?

Wilder, en 1921, reportó pacientes tratados con cetosis por modificación de la dieta y la denominó dieta cetogénica (DC). Propuso que esta puede ser utilizada en pacientes con epilepsia y que podría ser tan efectiva como el ayuno, pero con la posibilidad de mantenerse por periodos más prolongados^{1,3,4}. La DC ganó popularidad y se inició su uso de manera más amplia, aunado a que existían aún pocas opciones farmacológicas y la mayoría con efectos secundarios importantes, incluidos los bromuros (1857) y el fenobarbital (1912)².

¿CUÁNDO SE INICIÓ EL USO DE DIETA CETOGÉNICA SIMILAR A LA DE NUESTROS TIEMPOS?

Peterman en 1925 en la Clínica Mayo de los EE.UU. reportó el cálculo de DC similar al usado hoy en día: 1 gramo de proteína por kilogramo de peso corporal en niños, 10-15 gramos de carbohidratos por día y el resto de las calorías en grasa; también reportó mejoras en el comportamiento y efectos cognitivos^{1,5}.

¿QUÉ IMPACTO TIENE LA INTRODUCCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS AL USO DE LA DIETA CETOGÉNICA?

Cuando Merrit y Putman descubren la difenilhidantoína en 1938 la atención cambia rápidamente en los médicos e investigadores, enfocándose en la acción y eficacia de la DC en combinación

con estos nuevos fármacos; sin embargo, con el inicio del uso del ácido valproico cayó el uso drásticamente, así como las publicaciones por año^{1,5}, sin tener una clara idea del porqué.

¿COMO SE DIÓ LA ERA MODERNA DE LA DIETA CETOGÉNICA?

Después de muchos años del desuso de la DC, Fremman y Kelly vieron un programa de NBC-TV al aire en 1994 basado en la historia de Charlie⁶, un niño de 2 años de edad con crisis generalizadas intratables, e iniciaron su manejo con DC. El niño rápidamente quedó libre de crisis, por lo que el padre decidió formar «La fundación de Charlie», que difundió vídeos para padres, médicos y nutriólogos sobre la DC. También ayudó en la publicación de «La dieta de la epilepsia, tratamiento. La introducción de la dieta cetogénica» (Freeman, et al., 1994). La fundación apoyó el primer estudio multicéntrico prospectivo de la eficacia de la DC (Vining, et al., 1998). El padre de Charlie dirigió la película «Primero no dañar», protagonizada por Meryl Streep, que se difundió en la televisión nacional^{1,5}. En 2004 Emma Williams, madre de Charlie, inició la «Caridad de los amigos de Matthews» en honor a su hijo para proporcionar el apoyo para los tratamientos de nutrición en epilepsia².

¿QUÉ ES LA DIETA CETOGÉNICA?

La DC se refiere a un alto consumo de grasas, baja en carbohidratos y adecuada de proteínas, con una relación de 4:1 o 3:1. Consiste principalmente en cremas, aceites, pescados y otros alimentos con base en grasas, como se comenta más estructuralmente en el capítulo 4 de este libro^{5,7-11}.

¿CUÁL ES EL MECANISMO DE ACCIÓN DE LA DIETA CETOGÉNICA?

El mecanismo subyacente de la acción de la DC permanece no claro en la investigación en modelos animales de la epilepsia. El mecanismo

de acción es desconocido e involucra alteración en modelos mitocondriales, efectos de cuerpos cetónicos en la función neuronal, liberación de neurotransmisores, efectos antiepilépticos de los ácidos grasos y/o estabilización de la glucosa. Los cuerpos cetónicos pueden incrementar la hiperpolarización y síntesis de GABA y disminuir la liberación de glutamato, noradrenalina y adenosina. La DC juega un papel en la inhibición de m-TOR (diana de los mamíferos para la rapamicina)^{3,5,7,10,12}.

El ácido decanoico, uno de los componentes de los ácidos grasos de cadena media, contribuye al control directo por medio de la inhibición del receptor AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxa-zolpropiónico)¹³.

¿CUÁLES TIPOS DE DIETA CETOGÉNICA EXISTEN?

- DC clásica, siguiendo el protocolo de Hospital Johns Hopkins. Relación 4:1,3:1,2:1,1:1.
- DC de Atkins. Creada por Robert C. Atkins, médico cardiólogo, que la describió en 1970; con una relación 1:1. Desarrolló una dieta para bajar de peso que se utilizó en un niño de 7 años de edad con epilepsia intratable debido a displasia cortical parietal izquierda; después de tres días el niño quedó libre de crisis¹². Actualmente es una terapia alternativa, se emplea solo en casos en los cuales sería inmanejable la DC, como en adolescentes. Los triglicéridos de cadena media producen más cetonas, lo que permite un menor consumo de grasas. No es recomendable en pacientes que tomen ácido valproico, por riesgo de insuficiencia hepática^{5,12}.
- Dieta modificada de Atkins. Índice cetogénico de 0.9:1, se inicia por la consulta externa y su finalidad es incrementar las cetonas urinarias¹⁴.
- Dieta con preparados comerciales. Uso de fórmulas comerciales, como KetoCal® y otras, para mezclar con agua y obtener una solución nutricional equilibrada. Buena opción para pacientes alimentados mediante gastrostomía⁵.

- Tratamiento de índice glucémico bajo. Diseñada por Pfeider y Thiele en 2005. Está basada en una ratio de 0:6:1; contiene un 60% de grasas, un 30% de proteínas y un 10% de carbohidratos, con un índice glucémico de menos de 50¹². Entre los alimentos limitados están la fruta, el pan y las féculas⁵.

¿CUÁLES SON LAS PATOLOGÍAS EN LAS CUALES SE APLICA LA DIETA CETOGÉNICA?

- La DC se considera un tratamiento de primera línea en la enfermedad por deficiencia de la enzima transportadora de glucosa (déficit de GLUT-1) y en la enfermedad por deficiencia del complejo piruvatodeshidrogenasa^{3,4,9,15}.
- En pacientes con epilepsias focales que no sean candidatos a la cirugía y en aquellos donde la cirugía no logró modificar el número de crisis.
- Se debe considerar en varias de las encefalopatías dependientes de la edad, como el síndrome de Dravet, los espasmos infantiles, el síndrome de Dosse, el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Landau-Kleffner y en la encefalopatía por convulsiones focales refractarias inducidas por la fiebre^{10,16,17}.
- En el estado epiléptico superrefractario puede ser efectiva^{18,19}.
- Epilepsia en adulto, glioma maligno, enfermedad de Alzheimer, cefalea migrañosa y enfermedad de neurona motora²⁰.
- La DC ha mostrado repuestas entre el 75 y el 100% en algunos síntomas del trastorno del espectro autista, aunque no en los síntomas pivote; sin embargo, las alteraciones restrictivas y el patrón de rechazo a cambios en la alimentación limita el apego¹⁷.
- Se ha demostrado el beneficio de la DC en pacientes recién nacidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales²¹.

La DC está totalmente contraindicada en la deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 1 o 2, la deficiencia de carnitina translocasa, los

defectos de betaoxidación, la deficiencia de piruvatocarboxilasa y la porfiria⁹.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS DE LA DIETA CETOGÉNICA?

Los efectos adversos más frecuentemente relacionados con la DC son:

- Problemas intestinales^{8,19}.
- Osteopenia, osteoporosis⁵.
- Acidosis metabólica, deshidratación e hipoglucemia⁵.
- Hiperlipidemia^{4,13}.
- Nefrolitiasis¹⁴.
- La deficiencia de nutrientes ha sido descrita: vitamina D, selenio, magnesio, hierro y carnitina^{12,22}.

Con el paso del tiempo y la instauración de adecuados protocolos de seguimiento, los efectos adversos pueden ser bien controlados con el fin de no ocasionar la suspensión de la dieta y el efecto antiépiléptico deseado.

Cabe reconocer que la vigilancia estrecha y la posibilidad de tener un equipo multidisciplinario favorece mejorar y disminuir los efectos adversos. También, el contar con formulaciones (KetoCal[®]) ayuda a evitar malos cálculos de las dietas y favorecer la administración crónica del tratamiento. A lo largo de este libro iremos dando respuestas mucho más específicas, tanto a las indicaciones de uso como a los mecanismos de acción de la DC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008;49:3-5.
2. Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic diet. *Can J Neurol Sci*. 2013;40(2):158-67.
3. Sampaio LPB. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(10):842-8.
4. Armeno M, Caraballo R, Vaccarezza M, Alberti MJ, Ríos V, Galichio S. Consenso nacional sobre dieta cetogénica. *Rev Neurol*. 2014;59:213-23.
5. Blanco M, Gascón J. en: *Guía de la Sociedad Andaluza de Epilepsia*. 2015. 337-339.
6. Douglas R, Darryl C. De Vivo. The Ketogenic Diet Revisited: Back to the Future. *Epilepsia* 1997; 38(7):743-749.
7. Yifan Zhang, Jingwei Xu, Kun Zhang, Wei Yang, Bingjin Li. The Anticonvulsant Effects of Ketogenic Diet on Epileptic Seizures and Potential Mechanisms. *Current Neuropharmacology* 2018;16: 66-70.

8. Elles Van Der Louw, Vanessa Aldaz, Jessica Harvey, Marian Roan, Dorine Van Den Hurk, J Helen Cross, et al. Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2019; 2-9. DOI: 10.1111/dmcn.14306
9. Zupac-Kania B, Zupanc ML. Long-term management of the ketogenic diet: Seizure monitoring, nutrition, and supplementation. *Epilepsia*. 2008;49(Suppl. 8):23-6.
10. Ruiz Herrero J, Cañedo Villarroya E, García Peñas JJ, García Alcolea B, Gómez Fernández B, Puerta Macfarland LA, et al. Safety and effectiveness of the prolonged treatment of children with a ketogenic diet. *Nutrients*. 2020(12):306-21.
11. Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 7;11:CD001903.
12. D'Andrea Meira I, Romão TT, Pires do Prado HJ, Krüger LT. Ketogenic diet and epilepsy: What we know so far. *Front Neurosci*. 2019(13):1-8.
13. Boison D. New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(2):187-92.
14. van der Louw E, Aldaz V, Harvey J, Roan M, van den Hurk D, Cross JH, et al. Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(1):48-56.
15. Le Pichon JB, Thompson L, Gustafson M, Abdelmoity A. Initiating the ketogenic diet in infants with treatment refractory epilepsy while maintaining a breast milk diet. *Seizure*. 2019;69:41-3.
16. Lemmon ME, Terao NN, Ng YT, Reising W, Rubenstein JE, Kossoff EH. Efficacy of the ketogenic diet in Lennox-Gastaut syndrome: a retrospective review of one institution's experience and summary of the literature. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(5):464-8.
17. García-Peñas JJ. Epilepsia, cognición y dieta cetogénica. *Rev Neurol*. 2018;66(Supl 1):71-5.
18. Appavu B, Vanatta L, Condie J, Kerrigan JF, Jarrar R. Ketogenic diet treatment for pediatric super-refractory status epilepticus. *Seizure*. 2016;41:62-5.
19. Araya-Quintanilla F, Celis-Rosati A, Rodríguez-Leiva C, Silva-Navarro C, Silva-Pinto Y, Toro-Jeria B. Efectividad de la dieta cetogénica en niños con epilepsia refractaria: revisión sistemática. *Rev Neurol*. 2016;62:439-48.
20. McDonald TJW, Cervenka MC. Ketogenic diets for adult neurological disorders. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):1018-31.
21. Thompson L, Fecske E, Salim M, Hall A. Use of the ketogenic diet in the neonatal intensive care unit-Safety and tolerability. *Epilepsia*. 2017;58(2):36-9.
22. Thiele EA. Assessing the efficacy of antiepileptic treatments: The ketogenic diet. *Epilepsia*. 2003;44(Suppl. 7):26-9.

Epilepsia refractaria en pediatría

B. Romo Pardo, J.C. García Beristain, E.J. Barragán Pérez

¿QUÉ ES LA EPILEPSIA REFRACTARIA?

La epilepsia refractaria (también conocida como epilepsia farmacorresistente o intratable) se define como la ausencia de un control de crisis epilépticas a pesar del uso de dos antiepilepticos a dosis adecuadas y bien tolerados (en monoterapia o combinada), elegidos de manera adecuada para el tipo de crisis a tratar¹⁻³.

¿CÓMO SE DEFINE LA AUSENCIA DE CONTROL DE CRISIS?

Se considera que existe ausencia de control de crisis cuando se presenta más de una crisis mensual en un periodo de 12 meses, sin presentar más de tres meses libres de eventos durante este lapso de tiempo¹⁻³.

¿QUÉ TAN FRECUENTE ES LA EPILEPSIA REFRACTARIA EN PEDIATRÍA?

Se calcula que aproximadamente del 60 al 70% de los pacientes con epilepsia responderán al tratamiento; por lo tanto, entre un 30 y un 40% serán resistentes a tratamiento⁴. Sin embargo, en

pediatría se estima que entre el 9 y el 25% de los casos de epilepsia serán refractarios, dependiendo de la publicación^{3,5}.

¿CUÁLES SON LAS CAUSAS MÁS COMUNES DE EPILEPSIA REFRACTARIA?

Existen una variedad de causas de epilepsia refractaria, las cuales se encuentran resumidas en la tabla 1^{3,6}.

La encefalopatía epiléptica, según la Comisión de Clasificación de Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia, refiere que la actividad epiléptica en sí puede contribuir a la génesis de graves discapacidades cognitivas o conductuales. Es decir, la actividad epiléptica puede afectar negativamente las funciones cerebrales. El término también se ha empleado en un sentido amplio para referirse a la asociación de déficits cognitivos graves y epilepsia resistente a fármacos que se observa con cierta frecuencia en los primeros años de vida. Los síndromes más frecuentes son West, Dravet y Lennox-Gastaut⁶.

Las causas estructurales se dividen en malformaciones, síndromes neurocutáneos, infecciosas e inflamatorias, vasculares y tumorales.

Tabla 1. Principales causas de epilepsia refractaria

Encefalopatías epilépticas
Encefalopatía epiléptica infantil precoz (síndrome de Otahara) Encefalopatía mioclónica temprana Síndrome de West-espasmos infantiles Epilepsia de la lactancia con crisis focales migratorias Encefalopatía mioclónica en los trastornos no progresivos Síndrome de Dravet Síndrome de Lennox-Gastaut Epilepsia mioclónica astática Encefalopatía epiléptica con punta onda continua durante el sueño
Causas metabólicas
Deficiencia de piridoxina Deficiencia de biotinidasa Síndrome de deficiencia de GLUT-1 Deficiencia de creatina Deficiencia de serina Acidemias orgánicas Trastornos del ciclo de la urea Aminoacidopatías Trastornos peroxisomales Hiperглиcinemia no cetósica Deficiencia de cofactor de molibdeno Trastornos mitocondriales Enfermedad de Menkes Defectos de neurotransmisor GABA Trastornos congénitos de glucosilación Epilepsia mioclónica progresiva
Causas estructurales
Malformaciones: lisencefalia, heterotopías, polimicrogiria, esquizencefalia, displasia cortical, hemimegalencefalia, holoprosencefalia Síndromes neurocutáneos: complejo esclerosis tuberosa, síndrome de Sturge-Weber, hipomelanosis de Ito, incontinencia pigmenti, síndrome de nevo epidermal Infecciosas/inflamatorias: epilepsia posmeningitis/postencefalitis, encefalitis de Rasmussen, encefalopatía hipoxicoisquémica Vasculares Tumores: tumor disembrionárico neuroepitelial, ganglioglioma, astrocitoma de bajo grado, hamartoma hipotalámico Esclerosis mesial temporal
Causas genéticas
Cromosómica, sindrómicas y genes específicos
Causas misceláneas
Hemiconvulsión-hemiplegia FIRES Epilepsias autoinmunes Trastornos de tejido conectivo

GABA: ácido gamma-aminobutírico; GLUT-1: transportador de glucosa de tipo 1; FIRES: síndrome epiléptico por infección febril.

Aproximadamente el 40% de las epilepsias refractarias son debidas a una malformación cortical. Alrededor del 25% de los pacientes con displasia cortical presentarán refractariedad^{3,7}.

En cuanto a las causas metabólicas, se encuentran las potencialmente tratables (deficiencia de piridoxina, deficiencia de biotinidasa, deficiencia de transportador de glucosa de tipo 1 [GLUT-1]) y otras. La presentación clínica de estos padecimientos puede ser variada: las de inicio en etapa neonatal serían dependencia de piridoxina e hiperglicemia no cetósica; existen otras con retraso en el neurodesarrollo y crisis, como deficiencia de biotinidasa y enfermedad de Menkes; el déficit de GLUT-1 puede presentarse en etapa neonatal, infancia o adultez, con crisis, además de trastorno de movimiento y epilepsia idiopática⁸.

La etiología genética es posible clasificarla en tres grandes grupos: cromosómica (p. ej., deleción 1p36, síndrome 4p, cromosoma en anillo 14 y 20, síndrome de inversión duplicación 15, trisomía 21 y síndrome de Angelman), sindrómica (p. ej., síndrome de Pitt-Hopkins, síndrome de Mowat-Wilson y PEHO [encefalopatía progresiva con edema, hipsarritmia y atrofia óptica]) y de genes específicos (como *MeCP2*, *CDKL5*, *FOXG1*, *SLC25A22*, *SPTAN1*, *STXBP1*, *ARX*, *KCNJQO*, *SCN1A*, *SCN1B* y *SCN2A*)³.

¿QUÉ ES EL ESTADO EPILÉPTICO REFRACTARIO Y SUPERREFRACTARIO?

El estado epiléptico refractario se define como aquel que persiste a pesar de la administración de un medicamento de primera línea (benzodiazepina) y de segunda línea. En el caso de este la duración no se ha establecido. El estado epiléptico que continúa o recurre 24 horas o más después de iniciar terapia anestésica (incluyendo casos de recurrencia al reducir o retirar el tratamiento anestésico) se denomina estado epiléptico superrefractario. El manejo de anestesia incluye agentes comunes como midazolam, propofol, fenobarbital, pentobarbital, tiopental, ketamina y otros, siempre y cuando se utilicen dosis adecuadas. Tenemos también otros dos conceptos importantes: estado epiléptico refractario prolongado, el cual persiste después de siete días a pesar de tratamiento adecuado, sin el uso de

anestésicos, y el estado epiléptico superrefractario prolongado, el cual persiste por al menos siete días incluyendo el manejo de anestésicos. La presentación clínica más frecuente en edad pediátrica es el estado epiléptico convulsivo o focal con estado alterado de consciencia después de fallar el primer tratamiento^{9,10}.

¿CUÁLES SON LAS CAUSAS DE UN ESTADO EPILÉPTICO REFRACTARIO Y SUPERREFRACTARIO?

Las causas más comunes son las sintomáticas (encefalitis infecciosa o autoinmune, infecciones de sistema nervioso central, traumatismo craneoencefálico) y sintomáticas remotas con causas precipitantes agudas (enfermedad linfoproliferativa del sistema nervioso, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, encefalopatía hipoxicoisquémica, retraso en el desarrollo y epilepsia); encefalopatías progresivas como la enfermedad de Alpers, metabólicas, encefalopatías epilépticas y estado superrefractario febril. También podemos encontrar una epilepsia cuya etiología sea un síndrome febril relacionado a infección (FIRES, síndrome epiléptico por infección febril), el cual frecuentemente se presenta en niños previamente sanos, precedido por una enfermedad febril, con fiebre que inicia 2 semanas a 24 horas antes del inicio del estado epiléptico, con o sin fiebre durante el inicio de este. La etiología de este síndrome es desconocida^{9,10}.

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA EPILEPSIA REFRACTARIA?

El abordaje diagnóstico de la epilepsia refractaria deberá tomar en cuenta la historia clínica: edad de inicio, descripción apropiada de los eventos, tipos de crisis y evolución, relación con fiebre, historia previa de crisis febriles, eventos no epilépticos asociados, fármacos antiepilepticos utilizados (nombres, dosis, duración apego, respuesta y efectos adversos), neurodesarrollo, comorbilidades, historia de sueño, historia prenatal, perinatal e historia previa e trauma o infección de sistema

Tabla 2. Clasificación genética y metabólica en encefalopatías epilépticas basadas en características electroencefalográficas específicas

	Enfermedad de jarabe de arce o leucinosis, acidemia propiónica	Ritmo en <i>brush</i> o en <i>brush like</i>
EEG específico	Encefalopatía por glicina, deficiencia de síntesis de holocarboxilasa	Brote-supresión
	Trastorno del ciclo de la urea	Lento de baja amplitud
	Lipofuscinosis infantil tipo 1	Lento de baja amplitud
	Enfermedad de Tay-Sachs	Puntas centrales
	Enfermedad de Alpers	Actividad continua anterior de alto voltaje 1-3 H Punta onda <i>like</i>
	Síndrome de Angelman	Actividad de amplitud elevada 2-3 Hz (principalmente frontal) con descargas de puntas y ondas agudas intercales sobreimpuestas Actividad de amplitud elevada rítmica 4-6 Hz (principalmente occipital) y ondas agudas mezcladas con componentes de 3-4 Hz de amplitud elevada principalmente posterior y facilitados por cierre de párpados

EEG: electroencefalograma.

nervioso central. En la exploración neurológica es importante la antropometría (falta de medro, perímetro cefálico), dismorfias faciales y características neurocutáneas. Los estudios indicados son un electroencefalograma (Tablas 2 y 3) y estudio de imagen (el de elección es la resonancia magnética). En casos de imagen estructural normal o falta de concordancia entre imagen y características eléctricas se deberá realizar un estudio funcional: tomografía computarizada por emisión de positrones (interictal e ictal), de ser posible magnetoencefalografía, resonancia magnética funcional y electroencefalograma simulando con resonancia magnética funcional. Estudios metabólicos: biometría hemática, gasometría, lactato arterial, glucosa sérica, amonio y cetonas urinarias. En caso de sospecha de diagnósticos específicos: ácidos grasos de cadena larga, mucopolisacáridos/oligosacáridos y creatina urinaria, entre otros. Es importante tomar en cuenta ciertos datos que pueden hacer sospechar un diagnóstico de error innato de metabolismo específico, esto se detalla en la tabla 4³.

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA EL ESTADO EPILÉPTICO REFRACTARIO Y SUPERREFRACTARIO?

En cuanto al estado epiléptico refractario y superrefractario, es muy importante enfocarnos en el diagnóstico etimológico, mediante estudios de laboratorio relacionados con causas inflamatorias o inmunitarias. Se debe determinar la glucosa capilar, electrolitos con calcio y magnesio, monitoreo electroencefalográfico, estudio de imagen (tomografía de cráneo o resonancia magnética). En circunstancias específicas: determinar niveles de antiepilépticos, en caso de fiebre establecer la etiología de esta, punción lumbar. Si se sospecha un origen autoinmune determinar anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-ADN de doble cadena, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), panel de síndrome antifosfolípido y panel de antígenos nucleares (anti-Smith, anticuerpos del antígeno antirribonucleoproteína, anticuerpos anti-Ro o SSA [*anti-Sjögren's syndrome related*]).

Tabla 3. Clasificación genética y metabólica en encefalopatías epilépticas basadas en características electroencefalográficas predominantes, pero con múltiples patrones o hallazgos inespecíficos

General	Trastorno	Específico
Brote supresión con descargas multifocales	Dependencia de vitaminas o cofactores enzimáticos	
	Crisis dependiente de piridoxina	Brote-supresión a hipsarritmia, pero puede ser también multifocal o con anomalías focales continuas u ondas delta de alto voltaje con o sin puntas de 1-3 Hz
	Epilepsia dependiente de 5' fosfato - piridoxal	Anormalidades focales o multifocales que evolucionan a brote-supresión
	Biotina	Punta y onda lenta, con brote-supresión
	Hiperprolinemia tipo II	Actividad onda lenta delta, patrón supresión
	Sulfito oxidasa y dependencia de cofactor de molibdeno	Enlentecimiento de base, descargas multifocales y brote-supresión
	Trastornos peroxisomales	
	Adrenoleucodistrofia neonatal	Epilepsia <i>partialis</i> continua y atenuación posterior o enlentecimiento, brote-supresión
	Síndrome de Zellweger	Puntas multifocales, ondas lentas y puntas bilaterales, brote-supresión
	Trastornos de la purina y pirimidina	Ritmo de base lento con puntas multifocales asincrónicas y ondas agudas, brote supresión
	Trastornos de neurotransmisores	
	Déficit de GABA transaminasa	Brote-supresión que evoluciona a hipsarritmia
	Mutaciones estructurales de genes	Ondas lentas y puntas, brote-supresión
	<i>ARX, CDKL5, STXBP1, SLC25A22</i>	Descargas multifocales, paroxismos de puntas y onda lenta
Hipsarritmia y descargas multifocales o focales aisladas	Trastornos del metabolismo de los aminoácidos	
	Fenilcetonuria y hiperfenilalanemias	Paroxismos generalizados o focales, hipsarritmia
	Trastornos de la biosíntesis de serina	Ritmo de base lento, descargas multifocales, hipsarritmia
	Síndrome HHH	Baja amplitud con enlentecimiento, punta onda y ondas lentas y agudas, hipsarritmia
	Acidurias orgánicas	Ritmo de base con anomalías, puntas lentas focales y multifocales y ondas agudas, hipsarritmia
	Trastornos congénitos de la glucosilación	Descargas multifocales, hipsarritmia
	Trastornos del ciclo de la urea	Paroxismos generalizados onda theta, hipsarritmia

(Continúa)

Tabla 3. Clasificación genética y metabólica en encefalopatías epilépticas basadas en características electroencefalográficas predominantes, pero con múltiples patrones o hallazgos inespecíficos (continuación)

General	Trastorno	Específico
Hipsarritmia y descargas multifocales o focales aisladas	Trastornos lisosomales	
	Enfermedad de Krabbe	Hipsarritmia, ritmo de base lento y desorganización progresiva
	Dependencia vitamínica o de cofactor enzimático	
	Enfermedad de Menkes	Actividad multifocal de alta amplitud mezclada con ondas lentas irregulares, hipsarritmia
	Formas relacionadas con mutaciones estructurales de genes	Brote-supresión que evoluciona a hipsarritmia
	<i>SPTAN1, PLCBETA1, MAGI2</i>	Descargas multifocales
No específico	Deficiencia de GLUT-1	Actividad normal interictal asociada a patrones variables ictales con descargas punta-onda 2.5-4 Hz
	Trastornos mitocondriales	Patrón variable con ritmo de base lento, puntas multifocales que evoluciona a brote-supresión
	Enfermedad de Niemann-Pick	Actividad de base desorganizada, ondas agudas y actividad lenta generalizada
	Trastornos del metabolismo de la creatina	Puntas multifocales, hipersincronización, ondas lentas 3 Hz, ritmo de base lento
	Síndrome de Dravet	Normal al inicio, ritmo de base lento, descargas multifocales y fotosensibilidad

GABA: ácido gamma-aminobutírico; GLUT-1: transportador de glucosa de tipo 1; HHH: hiperonitinemia, hiperamonemia-homocitrulinemia.

antigen A], anticuerpos anti-La o SSB [*anti-Sjögren's syndrome related antigen B*]), anticuerpos antineuronales séricos y en líquido cefalorraquídeo anti-NMDAR (receptor de *N*-metil-D-aspartato), anti-AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico), anti-VGKC (*voltage gated potassium channel-complex*), anti-GABA (ácido gamma-aminobutírico), bandas oligoclonales y evaluación para-neoplásica de ser necesario. En caso de sospechar un síndrome genético, realizar la interconsulta a genética y pruebas que están indicadas. En casos específicos un tamiz de fármacos, efectos adversos de medicamentos y enfermedades reumatológicas (reacción en cadena de la polimerasa, velocidad de sedimentación globular, ANA,

ANCA, paneles de síndrome antifosfolípido y anticuerpos extrapoles nucleares)⁹.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO EN EPILEPSIA REFRACTARIA?

El tratamiento en epilepsia refractaria deberá incluir una meta realista, mejorando el control y disminuyendo los efectos adversos, para con esto mejorar la calidad de vida. Incluye fármacos, evitando una politerapia irracional; es prudente combinar antiepilepticos con diferentes mecanismos de acción y evitar interacciones medicamentosas. Es importante asegurarse de la indicación apropiada, ya que ciertos medicamentos como el fenobarbital, la fenitoína, la carbamazepina, la

Tabla 4. Características clínicas en errores innatos del metabolismo

- Retraso en neurodesarrollo asociado
- Trastorno de movimiento (deficiencia de creatina, acidemia orgánica)
- Empeoramiento de crisis después de los alimentos (deficiencia de GLUT-1)
- Vómitos (trastornos del ciclo de la urea)
- Crecimiento acelerado: macrosomía, talla alta (deficiencia de GABA transaminasa)
- Dismorfismo facial (síndrome de Zellweger)
- Anormalidades de piel y cabello (enfermedad de Menkes, deficiencia biotinidasa)
- Albinismo (fenilcetonuria)
- Ectopia de cristalino (deficiencia de sulfito oxidasa)
- Pezones invertidos, lipodistrofia (trastornos congénitos de la glucosilación)
- Organomegalia, facies característica (enfermedades de depósito)
- Afección multisistémica (trastornos mitocondriales, trastornos congénitos de la glucosilación, trastornos peroxisomales)

GABA: ácido gamma-aminobutírico; GLUT-1: transportador de glucosa de tipo 1.

vigabatrina y la gabapentina pueden exacerbar las crisis mioclónicas o de ausencia, las benzodiazepinas empeoran las crisis tónicas, y la carbamazepina y la lamotrigina agravan el estado epiléptico durante el sueño. También considerar en crisis neonatales refractarias el manejo empírico con biotina, piridoxina, fosfato de piridoxal y ácido folínico. Cirugía de epilepsia en los casos que esté indicado. La dieta cetogénica debe considerarse también en epilepsia refractaria. Su indicación específica es la deficiencia de GLUT-1 y deficiencia de piruvato deshidrogenasa. El estimulador del nervio vago puede ser otro tratamiento adyuvante en niños con epilepsia refractaria parcial o generalizada³.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTADO EPILÉPTICO REFRACTARIO Y SUPERREFRACTARIO?

Este debe estar enfocado en prevenir la excitotoxicidad, en la neuroprotección y evitar complicaciones sistémicas. El coma inducido es el tratamiento más común después de la falta de respuesta a antiepilépticos de primera y segunda línea. Se deberá ir incrementando el agente inductor de coma poco a poco hasta lograr el control electroencefalográfico de crisis o un patrón de brote-supresión, que deberá ser mantenido al menos durante 24-48 horas. Si las crisis recurrentes deberán volver a incrementarse el tratamiento.

Además del tratamiento con agentes anestésicos existen otras terapias, como inmunomodulación, dieta cetogénica, hipotermia, terapia electroconvulsiva y estimulación del nervio bajo. En cuanto a la dieta cetogénica, contamos con series que reportan una tasa de eficacia aproximada del 54%. En una serie de *febrile infection-related epilepsy syndrome* (FIRES) se logró un control de crisis en 7/9 niños, y se mantuvo la dieta por unos meses en seis de ellos⁹.

¿FUNCIONA LA DIETA CETOGENICA EN EPILEPSIA REFRACTARIA, ESTADO EPILÉPTICO REFRACTARIO Y ESTADO EPILÉPTICO SUPERREFRACTARIO?

La dieta cetogénica muestra una respuesta promedio del 50% (definiendo la efectividad como reducción de crisis > 50%). Sin embargo, existe una serie de padecimientos donde se ha reportado una respuesta mayor al 70%, los cuales son considerados indicaciones de dieta cetogénica. Estos padecimientos son algunos de los enumerados en este capítulo, como déficit de GLUT-1, síndrome de Angelman, trastornos mitocondriales de complejo 1, epilepsia mioclónica astática, FIRES, espasmos infantiles, síndrome de Otahara, deficiencia de piruvato deshidrogenasa, estado epiléptico superrefractario y complejo de esclerosis tuberosa. Existen otros padecimientos que pueden

responder no mejor que el promedio o sin suficientes publicaciones para apoyar la evidencia: deficiencia de CDKL5 (*cyclin dependent kinase like 5*), malformaciones corticales, epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias, encefalopatía epiléptica de punta onda lenta durante el sueño, glucogenosis tipo V, enfermedad de Lafora y síndrome de Lennox-Gastaut, entre otros^{11,12}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.
2. Ramos-Lizana J, Aguilera-López P, Aguirre-Rodríguez J, Cassinello-García E. Early prediction of refractory epilepsy in childhood. *Seizure*. 2009;18(6):412-6.
3. Aneja S, Jain P. Refractory epilepsy in children. *Indian J Pediatr*. 2014;81(10):1063-72.
4. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2018;59:2179-93.
5. Pablos-Sánchez T, Oliveros-Leal L, Núñez-Enamorado N, Camacho-Salas A, Moreno-Villares JM, Simón-De las Heras R. Experiencia en el tratamiento con dieta cetogénica de la epilepsia refractaria en la edad pediátrica. *Rev Neurol*. 2014;58:55-62.
6. Ramos-Lizana J. Encefalopatías epilépticas. *Rev Neurol*. 2017;64(Supl 3):S45-S48.
7. Buompadre MC. Epilepsias en las malformaciones del desarrollo cortical. *Medicina (Buenos Aires)*. 2019;79(Supl. III):37-41.
8. Sharma S, Prasad AN. Inborn errors of metabolism and epilepsy: Current understanding, diagnosis, and treatment approaches. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1384.
9. Vasquez A, Farias-Moeller R, Tatum W. Pediatric refractory and super-refractory status epilepticus. *Seizure*. 2019;68:62-71.
10. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabbout R, Demeret S, Loddenkemper T, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*. 2018;59:739-44.
11. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*. 2009;50(2):304-17.
12. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):175-92.

Indicaciones en el uso de dieta cetogénica en epilepsia

J.C. García Beristain, E. López Correa y E.J. Barragán Pérez

¿EN QUÉ TIPO DE PACIENTES PUEDE UTILIZARSE LA DIETA CETOGÉNICA?

Sabemos que aproximadamente una tercera parte de los pacientes que padecen epilepsia y reciben tratamiento farmacológico antiepiléptico no responderán a dos o más fármacos antiepilépticos (FAE) a dosis adecuadas, en niños esto ocurre en un 20-25%. En estos casos se requerirán otros métodos de tratamiento. Dichas terapias no farmacológicas incluyen la cirugía de epilepsia, la estimulación del nervio vago y las diferentes formas de dieta cetogénica (DC).

En patologías y condiciones especiales es pertinente iniciarla de forma parenteral, como cuando los pacientes presentan síndrome epiléptico relacionado con infecciones febriles (FIRES) o bien alguna patología gastrointestinal aguda que contraindica la vía enteral (Tabla 1). Desde 2009 existen normas consensuadas con recomendaciones prácticas sobre la implementación de la DC, realizadas por el *International Ketogenic Diet Study Group*, que llevó a cabo la última actualización en 2018^{1,2}. Dos grandes instituciones que participan en esta norma son: la *Charlie Foundation* y el *Johns Hopkins Ketogenic Diet Center*, manteniendo para esta actualización 26 autores originales y 31 autores totales¹.

Dentro de las recomendaciones más importantes está la ampliación del rango etario, con la demostración reciente de seguridad y eficiencia en lactantes desde las seis semanas de vida; anteriormente no se recomendaba en menores de dos años por la supuesta dificultad para mantener la cetosis y lograr los requerimientos mínimos para el crecimiento.

Del mismo modo, se recomienda la utilización de DC luego de haber empleado sin éxito un promedio de 2.6 antiepilépticos y en etapas más tempranas. Anteriormente se consideraba como la última opción terapéutica en los casos de epilepsia intratable con dos o más fármacos¹.

Los adolescentes y adultos generalmente no habían sido considerados candidatos para DC debido a los datos limitados para el beneficio en estas poblaciones que existían antes del consenso de 2018. Sin embargo, ha habido un gran aumento en el interés y la investigación que sugiere resultados en el uso de terapias dietéticas para adolescentes y adultos, en relación a lo cual es extremadamente importante tener un seguimiento acerca del tipo de epilepsia que tiene cada uno de los pacientes. Dada su eficacia, se recomienda firmemente que la DC se considere como una de las primeras opciones en el tratamiento de epilepsias de difícil control³.

¿QUÉ TIPOS DE EPILEPSIA SE BENEFICIAN CON EL USO DE LA DIETA CETOGENICA?

Los pacientes con epilepsia refractaria son los que mayormente se benefician del uso de la DC; además hay ciertos tipos de epilepsias o síndromes electroclínicos en los cuales la DC se puede iniciar de forma precoz con comprobada eficacia con una reducción mayor al 70% de la respuesta promedio a la DC, que se reporta con disminución mayor al 50% de las crisis (Tabla 1).

En los pacientes que presentan epilepsia hay una reducción del 50% en las crisis en el 55% de los pacientes después de tres meses con DC, con libertad de crisis en hasta el 18% de los pacientes. Hay varias condiciones específicas para las cuales se ha considerado el uso de la DC y que deben usarse en el curso del tratamiento de la epilepsia. La DC se vuelve de elección para dos trastornos del metabolismo energético cerebral: el síndrome por deficiencia del transportador de glucosa de tipo 1 (GLUT-1), en el cual el transporte de glucosa a través de la barrera hematoencefálica se ve afectado, lo que puede resultar en diversas manifestaciones, retraso en el desarrollo y algunos movimientos anormales; y la deficiencia de piruvato deshidrogenasa (PDHD), donde el piruvato no puede metabolizarse en acetil-coenzima A (CoA), lo que resulta en un trastorno mitocondrial con acidosis láctica, convulsiones y encefalopatía severa^{4,5}.

Para siete condiciones específicas (deficiencia de GLUT-1, deficiencia de PDHD, epilepsia con crisis mioclónicas-atónicas, espasmos infantiles, complejo de esclerosis tuberosa, niños alimentados por gastrostomía y síndrome de Dravet) se consensuó que el inicio de la DC debería ser lo más inmediato posible en el curso de estas condiciones con epilepsia.

Hay algunas condiciones en las cuales la DC se ha reportado como útil, pero no claramente, con una tasa de respuesta del 40-50%; por ejemplo, el síndrome de Lennox-Gastaut, en el que el 51% de los pacientes tuvieron una reducción de crisis mayor al 50%⁶. Esta y otras condiciones se listan en la tabla 2.

Tabla 1. Síndromes epilépticos y cuadros para los cuales hay congruencia en que la dieta cetogénica es más beneficiosa (más del 70%) que el promedio de respuesta del 50% (definida como una reducción en las convulsiones de más del 50%)

- Síndrome de Angelman
- Trastornos mitocondriales del complejo I
- Síndrome de Dravet
- Epilepsia con convulsiones mioclónicas atónicas (síndrome de Doose)
- Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1
- Síndrome epiléptico relacionado con infecciones febriles
- Lactantes o niños alimentados exclusivamente con fórmulas
- Espasmos infantiles
- Síndrome de Otahara
- Deficiencia de piruvato deshidrogenasa
- Estado epiléptico súper refractario
- Complejo de esclerosis tuberosa

Tabla 2. Síndromes epilépticos y cuadros para los cuales la dieta ha demostrado un beneficio determinado como moderado

- Deficiencia de adenilosuccinato liasa
- Encefalopatía del gen *CDKL5*
- Epilepsia de ausencia en la infancia
- Malformaciones corticales
- Epilepsia de la infancia con convulsiones focales migratorias
- Encefalopatía epiléptica con espigas y ondas continuas durante el sueño
- Glucogenosis tipo V
- Epilepsia mioclónica juvenil
- Enfermedad por cuerpos de Lafora
- Síndrome de Landau-Kleffner
- Síndrome de Lennox-Gastaut
- Deficiencia de fosfofructocinasa
- Síndrome de Rett
- Panencefalitis esclerosante subaguda

En algunos casos de epilepsia focal, como las displasias corticales focales, la DC puede considerarse como una opción, ya que no siempre son candidatos para realizar una resección o bien, en ocasiones, la intervención quirúrgica puede tardar meses. Por ello se ha acuñado el concepto de DC «puente» en el periodo de tiempo que transcurre hasta que se lleva a cabo el procedimiento quirúrgico. La respuesta observada es del 50-60%, con hasta un 30-40% que muestran más del 90% de reducción en el número de crisis o bien llegan a estar totalmente libres ellas⁷.

¿A QUÉ EDAD PUEDE INICIARSE LA DIETA CETOGÉNICA?

La DC puede ser efectiva en pacientes con epilepsia de diversos grupos de edad, desde niños hasta la edad adulta. Durante años se creyó que el inicio de la DC en los niños no era algo viable debido a la necesidad de mantener cetosis, así como de cumplir los requerimientos para no afectar el crecimiento; como resultado de lo anterior no se recomendaba el uso de la DC en menores de dos años. Sin embargo, actualmente la DC puede iniciarse tan pronto como a las seis semanas de vida con buen perfil de seguridad⁸. De hecho existe actualmente evidencia de que los pacientes menores de dos años pueden ser una población ideal para dar inicio a la DC. Actualmente, del mismo modo el uso en adolescentes y adultos se encuentra con buenos resultados y en investigación.

¿CÓMO DEBE INICIARSE LA DIETA CETOGÉNICA EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO?

Esta pregunta puede ser contestada desde el abordaje científico con respecto a su eficacia, tolerabilidad, palatabilidad y aceptación. Tradicionalmente la DC se inicia en el medio hospitalario con el fin de que el niño pueda ser observado de manera cercana y bajo supervisión médica, esto también permite el adiestramiento intensivo de los familiares para la implementación de la DC en los niños. Sin embargo, actualmente la DC puede iniciarse en un paciente ambulatorio o por consulta externa. Lo anterior basado en estudios que indican que el periodo de ayuno estricto no es necesario para el inicio de la dieta⁹. Las ventajas del manejo del paciente de manera ambulatoria incluyen la reducción del estrés familiar, tiempo fuera de casa y los costos asociados a la hospitalización. Para iniciar la DC de forma ambulatoria es necesario el análisis metabólico del niño y contar con un equipo multidisciplinario cercano con la capacidad de proporcionar la educación en la alimentación a los familiares responsables. Por lo

que la recomendación de hospitalización podría ser para niños menores de 12 meses utilizando un protocolo sin ayuno y únicamente con la finalidad de observarlos de manera más estrecha¹⁰.

La hospitalización permite una progresión de la dieta de manera rápida y con ajustes prácticamente cada 24 horas que permitan la creación de cetosis y su confirmación de manera más temprana, así como la vigilancia de efectos adversos. Sin embargo, resulta importante concluir que ni el ayuno estricto inicial ni la hospitalización para un inicio rápido de la dieta tienen un impacto en el control de crisis o la cetosis a los tres meses de evaluación¹¹. Por lo que la indicación de ayuno y DC de manera aguda se debe considerar en pacientes en los que se busque una reducción de crisis más inmediata, como en el estado epiléptico¹².

Existen recomendaciones para la evaluación antes de la implementación de la DC (Tabla 3), lo cual es fundamental previo al inicio de la dieta y permite conocer el estado físico y bioquímico del paciente que será sometido al ajuste dietético.

En 1996, la Fundación Charlie produjo el programa *KetoDietCalculator* para ayudar a profesionales y cuidadores en el manejo de terapias dietéticas. Esta base de datos en línea calcula planes de comidas para todas las edades, desde bebés hasta adultos, desde alimentos sólidos a fórmulas líquidas, y está disponible en Internet y en dispositivos móviles (www.ketodietcalculator.org).

¿CÓMO DEBE LLEVARSE A CABO EL SEGUIMIENTO DE UN PACIENTE EN UN RÉGIMEN DE DIETA CETOGÉNICA?

El paciente con DC debe ser visto regularmente para su seguimiento por el neuropediatra y su nutriólogo pediatra especialistas en DC¹³. Por lo regular el contacto telefónico es exitoso, el paciente debe ser visto al mes de haber iniciado la dieta con el fin de asegurarse de que esta se ha implementado de manera exitosa, posteriormente se sugiere valoraciones a los 3, 6, 9 y 12 meses manteniendo como comentamos el contacto vía telefónica; en pacientes menores de un año se

Tabla 3. Recomendaciones para la evaluación del paciente antes de la implementación de la dieta cetogénica (DC) en el paciente pediátrico

Asesoramiento	Discutir sobre la reducción de las convulsiones, los medicamentos y las expectativas cognitivas
	Potenciales obstáculos psicosociales y financieros para el uso de DC
	Revisar el contenido de carbohidratos en los anticonvulsivos y otros medicamentos
	Recomendar a los familiares que lean información sobre DC orientada a los padres
	Contactar por adelantado a la admisión con un especialista en pediatría, si está disponible
Evaluación nutricional	Peso, talla y peso ideal para la estatura basales
	Perímetro cefálico en los lactantes
	IMC en los casos que corresponda
	Antecedentes de la ingesta nutricioanl: registro alimentario de 3 días, preferencias alimentarias, alergias, aversiones e intolerancias
	Establecer formulaciones alimentarias: lactante, oral, enteral o combinación
	Decisión sobre con cuál DC comenzar (DC clásica, TCM, DAM, TBIG)
	Cálculo de calorías, ingesta de líquidos, índice cetogénico (o porcentaje de aceites TCM o carbohidratos por día)
	Establecer suplementos vitamínicos y minerales sobre la base de la ingesta alimentaria de referencia
Evaluación de laboratorio	Hemograma completo con recuento de plaquetas
	Electrolitos que incluyan bicarbonato sérico, proteínas totales y calcio
	Pruebas de función hepática y renal (albúmina, nitrógeno de urea en sangre, creatinina)
	Perfil lipídico en ayunas
	Perfil de acilcarnitina sérica
	Niveles de vitamina D
	Análisis de orina
	Niveles de los agentes anticonvulsivos cuando sea aplicable
Pruebas auxiliares (opcionales)	EEG
	RM cerebral
	ECG, ecocardiograma, considerar fuertemente ante los antecedentes de enfermedad cardíaca
	Ácidos orgánicos en orina (si el diagnóstico no es claro)
	Aminoácidos séricos (si el diagnóstico no es claro)

TCM: triglicéridos de cadena media; DAM: dieta de Atkins modificada; TBIG: tratamiento con bajo índice glucémico; IMC: índice de masa corporal; EEG: electroencefalograma; RM: resonancia magnética; ECG: electrocardiograma.

recomienda un seguimiento mucho más estrecho, tras 12 meses de seguimiento las consultas podrán espaciarse de entre cuatro a seis meses. En todos los casos la monitorización remota de las cetonas en orina se debe realizar por su médico tratante y nutriólogo por medio de la vía remota de preferencia o en su caso solicitar niveles séricos de betahidroxibutirato para corroborar el adecuado estado de cetosis, sobre todo cuando los resultados de cetonas en orina no corresponden con la observación clínica según sea el caso¹⁰.

¿QUÉ SE DEBE HACER CON LOS MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTICOS QUE EL NIÑO SE ENCUENTRA RECIBIENDO?

La DC, como hemos establecido con anterioridad, se utiliza principalmente en niños que no han conseguido un buen control de sus crisis epilépticas a pesar de los FAE, por lo que la combinación con la dieta es inminente, ya que la medicación no se suspende ni se modifica al inicio de esta.

En estudios en modelos animales se ha establecido que las cetonas producidas por la dieta pueden mejorar el efecto antiepiléptico del ácido valproico (AVP), la carbamazepina, la lamotrigina y el fenobarbital¹⁴. Otros estudios sobre la farmacocinética de los antiepilépticos durante el manejo con DC determinaron que los niveles séricos de los FAE más frecuentemente utilizados parecen no alterarse de manera significativa durante la dieta, por lo que de manera general no hay necesidad del ajuste de los FAE al iniciar la DC¹⁵. Se podría recomendar la toma de niveles séricos de FAE en caso de efectos adversos relacionados con la interacción como somnolencia, letargia o sedación, con el fin de planear un ajuste de estos.

En cuanto el uso de AVP, su comportamiento como ácido graso de cadena corta podría aumentar la oxidación de ácidos grasos y, por lo tanto, producir la hepatotoxicidad resultante; sin embargo, al día de hoy los datos clínicos generalmente respaldan el uso de AVP junto con DC¹⁶.

En casos raros el AVP podría inhibir la cetosis en pacientes que reciben DC, lo anterior probable-

mente relacionado con deficiencia de carnitina, lo cual podría resolverse con la suplementación de esta, recomendándose un monitoreo sérico del fármaco en estos casos de manera más constante¹⁷.

Es sabido que la DC puede causar un estado de acidosis metabólica muy a menudo de forma asintomática, por lo que agregar DC a un esquema preexistente de inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida, topiramato, zonisamida) podría empeorar la acidosis metabólica preexistente por el uso de estos medicamentos, por lo que se recomienda monitorear los niveles de bicarbonato. También se recomienda realizar un monitoreo cercano en pacientes con antecedentes de cálculos renales, en los cuales el uso de la dieta, y más en combinación con inhibidores de la anhidrasa, podría favorecer su formación; el uso de citratos se ha establecido de manera empírica¹⁸.

La reducción de los FAE se tiene que realizar de manera progresiva y se aconseja no hacerlo antes de un mes del manejo con la DC y bajo cetosis exitosa. En cuanto al uso de otros medicamentos, es importante evitar las formulaciones en jarabe, suspensión o presentaciones líquidas, las cuales pueden contener carbohidratos que interrumpen la cetosis, por lo que se debe preferir el uso de fármacos en presentación de tabletas con el fin de evitar ese fenómeno.

¿CUÁNTO TIEMPO DEBE PERMANECER UN PACIENTE EN DIETA CETOGÉNICA?

Existen consensos que han establecido una media de uso de la DC de 3.2 meses con el fin de hacer una evaluación justa de la eficacia antes de considerar su mantenimiento o bien su interrupción¹⁹. Existe evidencia del mismo modo que determina que la respuesta en cuanto a la máxima reducción en el número de crisis puede ocurrir hasta a los 18 meses²⁰.

Frecuentemente, en niños con reducción de crisis exitosa (mayor al 50%) la DC a menudo se va disminuyendo después de dos años. Sin embargo, en niños en los cuales el control de la crisis es muy efectivo (mayor al 90%) y los efectos

secundarios son bajos, la DC se puede continuar por varios años sin existir ciertamente una duración máxima¹.

En condiciones específicas, como deficiencia de GLUT-1, se recomienda el mantenimiento de la DC por lo menos hasta la adolescencia con el fin de valorar la resolución de los síntomas y pudiendo mantenerse hasta la edad adulta⁵. En el caso de los espasmos infantiles, el uso de la DC incluso podría resultar mucho más corto, encontrando ciclos que pueden ir desde seis meses hasta un año de DC dependiendo del caso y de la respuesta²¹. Un buen porcentaje de niños (80%) que hayan tenido un buen control de crisis con la DC se mantendrán con buen control posterior a la retirada de esta²².

¿CÓMO Y CUÁNDO SE RETIRA LA DIETA CETOGENICA?

Aunque la DC puede suspenderse de manera abrupta ante una situación de emergencia, lo anterior preferiblemente tendría que realizarse en un entorno de hospitalización; de no existir la necesidad de un retiro urgente, la mejor manera de realizarlo es de manera gradual durante varios meses, recomendándose una reducción 1:1 mes con mes (p. ej., 4:1 a 3:1 a 2:1). En los pacientes en los que no se observó respuesta favorable con el manejo de la DC la retirada se puede realizar de manera mucho más rápida (en días), sobre todo en el entendido de que la dieta fue utilizada por poco tiempo. El retiro entonces tendrá que considerarse a los tres meses de inicio si no se tiene éxito con la DC y a los dos años en los casos donde sí se haya observado el beneficio esperado. Los ciclos más cortos de la DC pueden estar relacionados con espasmos infantiles o estado epiléptico, y los más largos con GLUT-1 y PDHD¹.

¿CUÁLES SON LAS CONTRAINDICACIONES PARA EL INICIO DE LA DIETA CETOGENICA?

La DC se encuentra contraindicada en algunos trastornos específicos (Tabla 4).

Como hemos venido comentado, el inicio de la DC requiere de una adaptabilidad para convertir los lípidos en la fuente más importante de energía, por lo tanto un paciente con un defecto en el metabolismo de las grasas podría desarrollar respuestas severas, ya sea en el entorno del ayuno o bien con el aporte de grasas en la dieta. Lo anterior es importante que se analice, principalmente en el caso de una preocupación clínica de alguno de estos defectos o bien en pacientes con epilepsias de etiología no determinada.

¿CUÁLES SERÍAN LOS EFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTEMENTE RELACIONADOS CON LA DIETA CETOGENICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS?

En los niños pueden ocurrir diversos efectos adversos durante la DC. La gran mayoría son a nivel gastrointestinal y se presentan a menudo durante las primeras semanas de haber iniciado la dieta, siendo el estreñimiento, el vómito y el dolor abdominal los más frecuentes; pueden ocurrir hasta en el 50% de los niños tras el inicio de la DC²³. La mayoría de las veces cualquier efecto de este tipo puede corregirse y rara vez son razones suficientes como para descontinuar la dieta; el uso de laxantes, procinéticos y antieméticos en presentación de tabletas o parenterales pueden ser buena opción.

Por otro lado, la hiperlipidemia se constituye en un efecto adverso relativamente frecuente en el uso de la DC, reportándose en el 14 al 59% de niños con DC clásica y pudiéndose observar tan pronto como al primer mes de instaurada la dieta. Es importante saber que en la mayoría de los casos la elevación de lípidos resulta transitoria y se normaliza a los 12 meses de inicio de la DC; sin embargo, en pacientes con hiperlipidemia antes del inicio de la dieta con frecuencia se evita su uso²⁴, por lo que en esos casos se recomienda normalizar los niveles de lípidos previamente al inicio de la DC, durante la cual se tendrá que llevar un seguimiento bioquímico estrecho de estos parámetros.

Por otro lado, los cálculos renales han ocurrido en el 3 al 7% de los niños con DC. Regularmente

Tabla 4. Contraindicaciones absolutas y relativas para el inicio de dieta cetogénica en niños

Absolutas
Deficiencia de carnitina (primaria)
Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa
Deficiencia de carnitina translocasa
Defectos de la betaoxidación
Deficiencia de acil deshidrogenasa de cadena media
Deficiencia de acil deshidrogenasa de cadena corta
Deficiencia de acil deshidrogenasa de cadena larga
Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA de cadena larga
Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA de cadena media
Deficiencia de piruvato carboxilasa
Porfiria
Relativas
Imposibilidad de mantener una adecuada nutrición
Foco epiléptico identificado para cirugía (monitoreo con neuroimagen y EEG)
Incapacidad de cuidados
Uso de propofol (incrementa riesgo de síndrome por propofol)

CoA: coenzima A; EEG: electroencefalograma.

no es necesario retirar la dieta y la litotripsia resulta excepcional, como comentamos anteriormente el uso de los citratos parece prevenir la formación de cálculos renales¹⁸.

En cuanto a afectaciones en el crecimiento, hay estudios variados que sugieren una desaceleración en el crecimiento del niño en DC, por lo que un aporte adecuado de proteínas, así como un seguimiento preciso de la talla y el peso por el equipo multidisciplinario, resultan fundamentales para evitar este tipo de efectos adversos. Por último, es necesario el monitoreo de la función hepática, preferentemente en pacientes con uso de AVP y DC, y más aún en aquellos en los que pudiera existir alguna enfermedad hepática concomitante, como infección viral, por ejemplo.

BIBLIOGRAFÍA

- Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al.; Charlie Foundation; Matthew's Friends; Practice Committee of the Child Neurology Society. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):175-92.
- Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al.; Charlie Foundation, Practice Committee of the Child Neurology Society; Practice Committee of the Child Neurology Society; International Ketogenic Diet Study

Group. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*. 2009;50(2):304-17.

- Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP. A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(2):421-4.
- Arsov T, Mullen SA, Rogers S, Phillips AM, Lawrence KM, Damiano JA, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol*. 2012;72(5):807-15.
- Klepper J, Leindecker B. Glut1 deficiency syndrome and novel ketogenic diets. *J Child Neurol*. 2013;28(8):1045-8.
- Lemmon ME, Terao NN, Ng YT, Reisig W, Rubenstein JE, Kossoff EH. Efficacy of the ketogenic diet in Lennox-Gastaut syndrome: A retrospective review of one institution's experience and summary of the literature. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(5):464-8.
- Jung DE, Kang HC, Kim HD. Long-term outcome of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy with focal malformation of cortical development. *Pediatrics*. 2008;122(2):e330-3.
- Thompson L, Fecske E, Salim M, Hall A. Use of the ketogenic diet in the neonatal intensive care unit-Safety and tolerability. *Epilepsia*. 2017;58(2):e36-e39.
- Wirrell EC, Darwish HZ, Williams-Dyjur C, Blackman M, Lange V. Is a fast necessary when initiating the ketogenic diet? *J Child Neurol*. 2002;17(3):179-82.
- van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leindecker B, Fitzsimon G, Dority L, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(6):798-809.
- Bergqvist AGC, Schall JJ, Gallagher PR, Cnaan A, Stallings VA. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: A prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia*. 2005;46(11):1810-9.
- Freeman JM, Vining EPG. Seizures decrease rapidly after fasting. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153(9):946-9.
- Alberti MJ, Agostinho A, Argumedo L, Armeno M, Blanco V, Bouquet C, et al. Recommendations for the clinical management of children with refractory epilepsy receiving the ketogenic diet. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(1):56-63.
- Zarnowska I, Luszczyk JJ, Zarnowski T, Buszewicz G, Madro R, Czuczwar SJ, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions between common antiepileptic drugs and acetone, the chief anticonvulsant ketone body elevated in the ketogenic diet in mice. *Epilepsia*. 2009;50(5):1132-40.
- Dahlin MG, Beck OML, Amark PE. Plasma levels of antiepileptic drugs in children on the ketogenic diet. *Pediatr Neurol*. 2006;35(1):6-10.
- Lyczkowski DA, Pfeifer HH, Ghosh S, Thiele EA. Safety and tolerability of the ketogenic diet in pediatric epilepsy: Effects of valproate combination therapy. *Epilepsia*. 2005;46(9):1533-8.
- Coppola G, Epifanio G, Auricchio G, Federico RR, Resicato G, Pascotto A. Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet. *Brain Dev*. 2006;28(6):358-65.
- McNally MA, Pyzik PL, Rubenstein JE, Hamdy RF, Kossoff EH. Empiric use of potassium citrate reduces kidney-stone incidence with the ketogenic diet. *Pediatrics*. 2009;124(2):e300-4.
- Kossoff EH, Laux LC, Blackford R, et al. When do seizures usually improve with the ketogenic diet? *Epilepsia*. 2008; 49(2):329-33.
- Taub KS, Kessler SK, Bergqvist AGC. Risk of seizure recurrence after achieving initial seizure freedom on the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2014;55(4):579-83.
- Kang HC, Lee YJ, Lee JS, Lee EJ, Eom S, You SJ, et al. Comparison of short-versus long-term ketogenic diet for intractable infantile spasms. *Epilepsia*. 2011;52(4):781-7.
- Martinez CC, Pyzik PL, Kossoff EH. Discontinuing the ketogenic diet in seizure-free children: Recurrence and risk factors. *Epilepsia*. 2007;48(1):187-90.
- Lin A, Turner Z, Doerrer SC, Stanfield A, Kossoff EH. Complications during ketogenic diet initiation: Prevalence, treatment, and influence on seizure outcomes. *Pediatr Neurol*. 2017;68:35-39.
- Liu YMC, Lowe H, Zak MM, Kobayashi J, Chan VW, Donner EJ. Can children with hyperlipidemia receive ketogenic diet for medication-resistant epilepsy? *J Child Neurol*. 2013;28(4):479-83.

¿Cómo iniciar una dieta cetogénica en menores de 10 años? Los primeros pasos

I.N. López Contreras, D. Baldwin Monroy y J.C. García Beristain

¿CUÁLES SON LOS TIPOS DE DIETA CETOGÉNICA?

La dieta cetogénica (DC) es una terapia eficaz para el tratamiento de la epilepsia utilizada desde la década de 1920 y desarrollada por Wilder, aunque incluso parecen existir referencias bíblicas de su implementación. La DC se caracteriza por un aumento en la proporción de lípidos y una restricción del consumo de hidratos de carbono (HC)¹.

Sin embargo, existen diferentes tipos de DC.

Dieta cetogénica clásica

Esta dieta se basa en la relación de lípidos vs. HC y proteínas, que se define como cociente cetogénico/anticetogénico. Las relaciones 4:1 (esto quiere decir que por cada 4 gramos de lípidos se aporta 1 de proteínas más HC) y 3:1 son las que presentan mayor reducción de HC².

En estas dietas es necesario pesar los alimentos para lograr mantener la relación. Suelen ser ideales para aquellos pacientes con problemas de apetito o aquellos que requieran comer porciones pequeñas, ya que al ser ricas en lípidos la densidad energética es alta y por lo tanto el tamaño de la porción es pequeño³.

Las relaciones más pequeñas, 2:1 y 1:1, son más permisivas en la cantidad con la cantidad de HC⁴.

Independientemente del cociente cetogénico/anticetogénico, la DC clásica permite ajustar la cantidad de proteína necesaria de acuerdo con las características propias de cada paciente³.

Dieta cetogénica con triglicéridos de cadena media

Esta dieta fue descrita en la década de 1970 y consiste en sustituir cerca del 30% del total de lípidos por los de cadena media dentro de la misma DC. Los triglicéridos de cadena media (TCM) tienen el poder de aumentar la cetosis a pesar de que la proporción de lípidos no sea tan alta, por lo tanto este tipo de dieta permite aumentar la proporción HC de la dieta garantizando la cetosis. Al aumentar esta proporción se puede integrar mayor variedad a la dieta y asegurar mayor adherencia al plan de alimentación⁵.

Dieta Atkins modificada

La dieta Atkins tuvo su origen en la década de 1970, y resurgió en los años 90 como tratamiento dietético para la pérdida de peso. La principal característica de la Atkins clásica es que

únicamente hace una considerable restricción de HC, sin embargo es libre en energía, proteínas y lípidos. En el 2000 se empezó a estudiar en el Hospital Johns Hopkins⁶.

La dieta Atkins modificada (MAD, por sus siglas en inglés) es diferente de la Atkins tradicional en tres puntos:

1. Mantiene la reducción de HC indefinidamente, no solo en la fase de inducción.
2. El objetivo nutricional no es la pérdida de peso.
3. El consumo de lípidos es indispensable y con un mínimo aporte.

En comparación con la DC clásica, esta permite mayor diversidad de alimentos. Para los pacientes pediátricos se inicia con 10 g/kg de HC, posteriormente se aumenta a 15 g/kg y podría llegar hasta 20 g/kg si el control de crisis convulsivas lo permite. Esta proporción puede alcanzar una tasa cetogénica de 1:1 hasta 1.5:1. Este tipo de dieta se ha utilizado con mayor frecuencia en pacientes adolescentes y adultos⁷.

La DC clásica debe considerarse en lugar de la MAD en los siguientes casos^{8,9}:

- Cuando el paciente requiera una rápida mejoría, especialmente cuando esto pueda influir en el resultado final.
- En estados epilépticos superrefractarios.
- En pacientes con deficiencia de transportador de glucosa de tipo 4 (GLUT-4).

Dieta con bajo índice glucémico

Es una de DC más recientes, del 2002. Se considera que dentro de los diferentes tipos de dieta es la más flexible, ya que los pacientes pueden consumir entre 40-60 g de HC por día, un 20-30% de proteína y aproximadamente un 60% de lípidos. Sin embargo, hace falta más evidencia para determinar la eficacia de esta terapia¹⁰.

La elección de la DC es personalizada y deberá considerar la patología de base, las características del paciente (edad, patrones de consumo, disponibilidad de alimentos) y del entorno familiar para garantizar la adherencia y la disminución de crisis¹¹.

¿QUÉ DEBO EVALUAR ANTES DE INICIAR UNA DIETA CETOGENICA?

Al implementar esta dieta, es necesaria una monitorización muy cercana por parte del médico y del nutriólogo por los efectos adversos que pueden presentarse, dentro de los cuales se encuentran el riesgo de limitar el crecimiento y las deficiencias nutrimentales debido a la restricción de grupos de alimentos por la proporción de nutrimentos que implica la dieta, por lo que se requiere una evaluación clínica, nutricional (antropométrica y de alimentación), bioquímica y socioeconómica antes de establecer el tratamiento nutricional con DC.

Evaluación clínica

Es necesario identificar el tipo y número de crisis epilépticas al día, determinar comorbilidades (estreñimiento, litos renales, hipercolesterolemia, disfagia y reflujo gastroesofágico, entre otras) y riesgo de desarrollarlas. Hay que establecer si existen alergias o intolerancias alimentarias.

Además, es fundamental hacer una revisión de todos los medicamentos que está recibiendo el paciente y evaluar su interacción con la dieta; tal es el caso del fenobarbital y las benzodiazepinas. Simultáneamente se debe cambiar la presentación de estos a una que no contenga HC, como tabletas¹.

Evaluación nutricional

Esta evaluación incluye la determinación del crecimiento y evaluar la alimentación.

Se debe realizar el diagnóstico nutricional por medio de peso y talla, y calcular los indicadores antropométricos peso/talla y talla/edad, así como el índice de masa corporal y graficar con las curvas de crecimiento. Si es posible, hay que determinar cómo ha sido el crecimiento y si existe pobre ganancia ponderal hasta el momento de la evaluación inicial. Es importante esta evaluación, dado que tendrá influencia en el aporte energético y de nutrimentos en la dieta, además de que servirá

para evaluar si la ganancia de peso y estatura son adecuadas una vez iniciada la dieta, y con base en ello realizar ajustes a la dieta. También se debe medir la circunferencia cefálica en niños menores de 3 años^{1,12}.

Se debe realizar historia de alimentación y barreras en ella. Determinar la ingesta energética y evaluar si cumple la recomendación de acuerdo con edad, sexo y actividad física. Por medio de registro de alimentos y recordatorio de 24 horas, determinar el tiempo de alimentación, alergias alimentarias, intolerancias y aversiones, datos de alteración en la mecánica de deglución asociados a la alimentación, consistencia de alimentación tolerada y vía de alimentación¹.

Evaluación bioquímica

Antes de iniciar la dieta, es necesario realizar determinaciones bioquímicas de biometría hemática completa, electrólitos, glucosa, proteínas totales, albúmina, pruebas de función hepática y renal, perfil de lípidos, examen general de orina. Estas determinaciones tienen dos propósitos, el primero es evaluar que no existan deficiencias nutrimentales y, en caso de ser así, realizar los ajustes nutricionales pertinentes; el segundo propósito es tener parámetros de referencia basales para poder evaluar en los controles bioquímicos de seguimiento si se han presentado alteraciones como efecto de la DC¹.

Evaluación socioeconómica

Estos aspectos son relevantes, ya que pueden tener influencia sobre la implementación de la DC, y es necesario asegurarse de que los padres comprendan todas las implicaciones, por lo que es preciso tener una conversación con ellos antes de iniciar la DC, ofrecer información detallada y establecer las expectativas y duración mínima del tratamiento (tres meses). Se deben identificar las necesidades familiares y las limitaciones financieras, y establecer si es factible la obtención de recursos. Por lo anterior, se les debe explicar que la alimentación del paciente tendrá un cambio

total al iniciar la DC y será diferente a la del resto de la familia, por lo que el papel que ellos desempeñan para su administración es esencial para el éxito de esta, y también implica considerar el tiempo destinado a la elección y preparación de los alimentos, hablar sobre los costos de los alimentos y de los suplementos adicionales. Deben entender por qué se restringen los HC y cuáles son los alimentos que los contienen, con el objetivo de mejorar la adherencia a la dieta y no romper la cetosis; asimismo, deben estar informados sobre los efectos adversos de la dieta. Los padres también deben concienciar al resto de la familia y el entorno sobre los alimentos que no deben ofrecer al paciente. Debido a todos los aspectos que se deben considerar, es de gran importancia hacerles saber a los padres que las dificultades son frecuentes, pero que no interferirán con la eficacia de la dieta^{1,13}.

Dentro de los costos, hay que considerar las tiras reactivas para medir cetonas en orina y glucosa capilar, además del glucómetro. Las tiras reactivas, además, serán un indicador indirecto del apego a la DC, ya que muestran el nivel de cetonas en orina, aunque puede existir la posibilidad de que la eficacia de las tiras no sea adecuada.

En esta evaluación, también se sugiere identificar conductas o rasgos de personalidad que puedan interferir con el éxito en la administración de la dieta, determinar la capacidad de los padres para entender y prepararla, e identificar preferencias culturales o religiosas que deban ser considerados al planear la DC^{1,13,14}.

¿CÓMO ESTIMAR EL REQUERIMIENTO DE ENERGÍA, PROTEÍNAS, AGUA, VITAMINAS Y MINERALES?

Energía

Tradicionalmente se hacía una restricción energética del 80-90% de la ingesta diaria recomendada (IDR) para la edad al iniciar la DC, o bien se dejaba en ayuno al paciente para favorecer la

Tabla 1. Ecuación de Schofield para estimar el gasto energético en reposo

Edad (años)	Gasto energético en reposo (kcal/d)	
	Mujeres	Hombres
0-3	$(16.252 \times \text{peso kg}) + (1,023.2 \times \text{talla cm}) - 413.5$	$(0.167 \times \text{peso kg}) + (1,517.4 \times \text{talla cm}) - 617.6$
3-10	$(16.969 \times \text{peso kg}) + (161.8 \times \text{talla cm}) + 371.2$	$(19.59 \times \text{peso kg}) + (130.3 \times \text{talla cm}) + 414.9$
10-18	$(8.365 \times \text{peso kg}) + (465 \times \text{talla cm}) + 200$	$(16.25 \times \text{peso kg}) + (137.2 \times \text{talla cm}) - 515.5$

Adaptada de Schofield, 1985¹⁵.

Tabla 2. Ecuación de la Organización Mundial de la Salud para estimar el gasto energético en reposo

Edad (años)	Gasto energético en reposo (kcal/d)	
	Mujeres	Hombres
0-3	$(61 \times \text{peso kg}) - 51$	$(60.9 \times \text{peso kg}) - 54$
3-10	$(22.7 \times \text{peso kg}) + 499$	$(22.7 \times \text{peso kg}) + 495$
10-18	$(12.2 \times \text{peso kg}) + 746$	$(17.5 \times \text{peso kg}) + 651$

Adaptada de Organización Mundial de la Salud, 1985¹⁶.

cetosis más rápido; hoy en día se ha descrito que estas prácticas no tienen ningún efecto beneficioso en el paciente.

Para estimar las necesidades energéticas se pueden emplear ecuaciones predictivas de gasto energético como la de Schofield¹⁵ (Tabla 1) o la de la Organización Mundial de la Salud¹⁶ (Tabla 2), agregando factores como crecimiento, actividad física y *catch up*; sin embargo, también es importante considerar la ingesta energética actual que tiene el paciente y correlacionar con el estado nutricional actual, para lo cual se incluye la historia de crecimiento y el peso ideal, de tal manera que se evalúe si el aporte energético que ingiere el paciente, a diario, es suficiente para lograr un estado nutricional óptimo^{12,14}.

El requerimiento energético total debe incluir la actividad física, que puede estar condicionada por crisis epilépticas, la presencia y frecuencia de espasmos musculares durante ellas, el uso de fármacos antiepilépticos y el grado de espasticidad¹⁴.

Las recomendaciones de energía disponibles están hechas para población sana, no contemplan

estados de enfermedad o condiciones que pueden presentarse, como en el caso del paciente con epilepsia, sin embargo son las únicas recomendaciones de energía validadas y pueden emplearse considerando el aporte de kcal/kg, evaluando si el aporte energético es suficiente para promover el crecimiento esperado, realizando ajustes en el aporte energético cuando sea insuficiente o cuando se exceda^{14,17}.

En el caso de que el paciente presente bajo peso para la talla al inicio, es necesario incrementar el aporte energético empleando el peso ideal para la talla para calcular el *catch up* del crecimiento¹⁴.

Proteínas

Se cree que la DC es una dieta baja en proteínas, sin embargo, no es así. Se aporta el requerimiento recomendado para edad y sexo^{14,18}. En niños con bajo peso para la talla se puede calcular el *catch up* de crecimiento empleando el peso ideal para la talla¹⁴ (Tablas 3 y 4).

Tabla 3. Nivel seguro de ingesta proteica para lactantes menores de 6 meses de edad

Edad en meses	Requerimiento promedio g/kg/d	Nivel seguro (+1.96 DE) g/kg/d
1	1.41	1.77
2	1.23	1.5
3	1.13	1.36
4	1.07	1.24
6	0.98	1.14

DE: desviación estándar.
Adaptada de Organización Mundial de la Salud, 2007¹⁸.

Tabla 4. Nivel seguro de ingesta proteica para lactantes que inician alimentación complementaria a niños de 10 años de edad

Edad en años	Requerimiento promedio g/kg/d	Nivel seguro (+1.96 DE) g/kg/d
0.5	1.12	1.31
1	0.95	1.14
1.5	0.85	1.03
2	0.79	0.97
3	0.73	0.9
4	0.69	0.86
5	0.69	0.85
6	0.72	0.89
7	0.74	0.91
8	0.75	0.92
9	0.75	0.92
10	0.75	0.91

DE: desviación estándar.
Adaptada de Organización Mundial de la Salud, 2007¹⁸.

Agua

La práctica antigua recomendaba hacer restricción hídrica, ya que se tenía el concepto de que mantener una deshidratación leve mejoraba la eficacia de la DC. En la práctica actual no se

Tabla 5. Método Holliday-Seagar para estimar requerimiento hídrico

Peso (kg)	Necesidades hídricas
1-10 kg	100 ml/kg
11-20 kg	1,000 ml + (50 ml/kg por cada kg > 10 kg)
> 20 kg	1,500 ml + (20 ml/kg por cada kg > 20 kg)

*Para lactantes, el aporte hídrico recomendado es de 1-3 meses 140-150 ml/kg/d, de 4-6 meses 110-120 ml/kg/d y de 7-12 meses 90-100 ml/kg/d²⁰.
Adaptada de Holliday, et al., 1957¹⁹.

recomienda, ya que puede incrementar el riesgo de presentar litos renales. La recomendación hídrica debe ser calculada individualmente de acuerdo con la edad y el peso, se deberá distribuir durante el día y debe ajustarse de acuerdo con los resultados bioquímicos¹⁴. Se puede emplear el método Holliday-Seagar para calcular el requerimiento hídrico, sin embargo este aporte puede incrementarse de acuerdo con el estado de hidratación y con la temperatura ambiental en un 20% más^{12,19} (Tabla 5).

Vitaminas y nutrimentos inorgánicos

La DC, principalmente la clásica, no cubre la IDR de muchos nutrimentos debido a que restringen productos lácteos, frutas, verduras, cereales y leguminosas. Las IDR están diseñadas para cubrir las recomendaciones para población sana y no consideran condiciones médicas, fármacos ni terapias nutricionales como la DC. El contenido de micronutrimentos va disminuyendo conforme va incrementando el cociente cetogénico y se va cubriendo menos la IDR de cada uno de ellos. Así, en el cociente cetogénico 1:1 se cubre la IDR de 12 nutrimentos, mientras que en el cociente 4:1 se cubre la IDR solo de tres. Los principales nutrimentos afectados por el bajo aporte de HC son: tiamina, folato, ácido pantoténico, calcio, fósforo, hierro, vitamina D y elementos traza^{14,21}.

Por otra parte, algunos fármacos antiepilépticos tienen interacciones con estos nutrimentos;

Tabla 6. Diferentes esquemas para iniciar dieta cetogénica en diferentes partes del mundo

Método	Francia	EU (a)	Polonia	Canadá	Austria	EU (b)	Reino Unido	Ámsterdam
Pasos	3:1 kcal 33% 66% 100%	1:1 2:1 3:1 kcal total	1:1 2:1 3:1 kcal total	1-1.5:1 pasos 0.5-1 kcal total	1:1 2:1 3:1 kcal total	1:1 2:1 3:1 kcal total	1:1 2:1 3:1 kcal total	25-75% (0.4:1) 50-50% (0.6:1) 70-30% (0.9:1) 90-10% (1.4:1) 100% (3.0:1)
Frecuencia	Diario	Diario	Diario	Diario	Individual	Diario Terapia intensiva Cada 2 días	Individual	Diario
Cociente total	3:1	3:1 (2-2.5:1 o 3-4:1)	3:1	3:1 También 4:1		3:1 También 4:1	3:1	3:1 (2-2.5:1 o 3-4:1)

Adaptada de van der Louw, et al., 2016¹⁴.

generalmente los más afectados son el ácido fólico, el calcio y la vitamina D¹⁴. Es necesario cubrir la IDR de vitaminas y nutrientes inorgánicos, por lo que se requiere de un cálculo individualizado.

¿CON QUÉ COCIENTE CETOGENICO DEBO INICIAR?

Existen diferentes protocolos sobre cómo iniciar la DC; el cociente con el que se iniciará depende de las condiciones clínicas del paciente y de su edad²⁰.

La dieta puede iniciarse con un cociente cetogénico alto, 3:1 o 4:1, sin embargo, la frecuencia de efectos adversos es mayor. Cuando la DC se inicia de forma gradual, con progresiones del cociente cetogénico hasta llegar al máximo planeado en 3 a 5 días (1:1, 2:1, 3:1, 4:1) se ha observado mejor apego, mejor aceptación y menos efectos adversos. En lactantes se recomienda un cociente máximo 3:1, dado que son una población vulnerable con requerimientos energéticos y nutrimentales incrementados, por lo que están en mayor riesgo de inadecuación nutrimental, pero puede haber flexibilidad en el cociente cetogénico, que puede oscilar de 2-2.5:1 hasta 4:1. Debe individualizarse^{1,12-14,20} (Tabla 6).

¿CÓMO CALCULAR LA DIETA CETOGENICA CLÁSICA?

Se determina el aporte energético total por día para el paciente, de acuerdo con los requerimientos antes mencionados, y se divide entre las kcal/unidad. Las kcal/unidad se obtienen multiplicando el cociente cetogénico 1, 2, 3 o 4 por 9 kcal (provenientes de lípidos) y el cociente no cetogénico por 4 kcal (provenientes de proteínas + HC). Ambos resultados se suman y el producto son las kcal/unidad. Una vez que se divide el aporte energético total entre las kcal/unidad, el resultado obtenido es el total de unidades por día. Estas unidades se multiplican por el cociente cetogénico y el resultado es el número de gramos de lípidos totales por día. Posteriormente, las unidades/día se multiplican por 1, que es el cociente no cetogénico; el resultado será el número de gramos destinados para la suma de proteínas + HC. Se debe establecer primero el aporte proteico total por día (en gramos) y restarlos de los gramos del cociente no cetogénico, los gramos restantes serán para los HC que tendrá la DC. Es importante hacer notar que el cociente no cetogénico siempre será 1 (Tabla 7).

En la tabla 8 se muestra un ejemplo de DC clásica cociente cetogénico:no cetogénico 2:1, en donde las kcal/unidad son 22. Consideremos

¿Cómo iniciar una dieta cetogénica en menores de 10 años?

Tabla 7. Cociente cetogénico - no cetogénico y kcal/unidad que aportan

Cociente	Cociente cetogénico	Cociente no cetogénico	kcal/unidad
1:1	$1 \times 9 = 9$	$1 \times 4 = 4$	$9 + 4 = 11$
2:1	$2 \times 9 = 18$	$1 \times 4 = 4$	$18 + 4 = 22$
3:1	$3 \times 9 = 27$	$1 \times 4 = 4$	$27 + 4 = 31$
4:1	$4 \times 9 = 36$	$1 \times 4 = 4$	$36 + 4 = 40$

Tabla 8. Ejemplo de cálculo de dieta cetogénica clásica 2:1

Paso 1	Determinar el requerimiento energético y proteico	1,200 kcal 1 g de proteína/kg/d
Paso 2	Determinar el cociente cetogénico: no cetogénico que se indicará	2:1
Paso 3	Determinar las kcal/unidad	Cociente cetogénico 2×9 kcal = 18 Cociente no cetogénico 1×4 kcal = 4 kcal/ unidad $18 + 4 = 22$
Paso 4	Determinar las unidades por día	$1,200 \text{ kcal} \div 22 = 54.5$ unidades/d
Paso 5	Obtener g de lípidos/día (cociente cetogénico)	$54.5 \text{ unidades/d} \times \text{cociente cetogénico } 2 = 109$ g lípidos por día
Paso 6	Obtener g de proteína + HC (cociente no cetogénico)	$54.5 \text{ unidades/d} \times 1 = 54.5$ g
Paso 7	Obtener g de proteína por día	Se obtienen de los gramos del cociente no cetogénico 54.5 g $1 \text{ g proteína/kg/d} = 14$ g de proteínas
Paso 8	Obtener g de HC	Se obtienen de restar los g de proteína de los gramos totales del cociente no cetogénico (proteínas + HC) $54.5 - 14$ g de proteína = 40.5 g de HC
Paso 9	Cálculo de los alimentos de acuerdo con los nutrimentos requeridos	Se puede emplear el sistema de equivalentes mexicanos para hacer la distribución de los alimentos y/o KetoCal® 4:1

HC: hidratos de carbono.

un aporte energético de 1,200 kcal, estas se dividen entre 22 kcal/unidad, dando como resultado 54.5 unidades por día. Estas unidades por día, 54.5, se multiplican por el cociente cetogénico 2, para obtener los gramos de lípidos, el resultado derivado es 109 g de lípidos al día. Para obtener los gramos provenientes de proteínas + HC, las unidades por día, 54.5, se multiplican por 1, que es el cociente no cetogénico, por lo que los gramos son 54.5 g. De estos gramos se resta el aporte

proteico requerido por el niño. Suponiendo que el niño pese 14 kg y calculemos 1 g de proteína/kg/d, el aporte proteico por día será de 14 g, por lo que a 54.5 g le restamos los 14 g de proteína, los gramos restantes (40.5) serán de HC por día.

Es importante mencionar que la fórmula KetoCal® 4:1 puede emplearse en el cálculo de DC desde el cociente 1:1 hasta el 4:1.

Continuando con el cálculo anterior (Tablas 9-11): DC clásica 2:1 de 1,200 kcal, consideremos

Tabla 9. Contenido nutrimental de ketocal 4:1 por 100 ml

100 ml	Energía (kcal)	Proteínas (g)	Lípidos (g)	HC (g)
KetoCal® 4:1	100	2.0	9.9	0.41
Dilución	14.2 g en 86 ml para preparar 100 ml			

HC: hidratos de carbono.

que la mayoría del aporte energético se proporcionará por medio de KetoCal® 4:1 más módulos de lípidos e HC para cubrir el aporte de nutrimentos y energía requeridos. En la tabla 9 se muestra el contenido de nutrimentos de KetoCal® 4:1 por 100 ml.

Para calcular la dieta requerimos: proteínas 14 g, lípidos 109 g e HC 40.5 g. Se puede calcular entonces el aporte que proporcionará KetoCal® 4:1 (Tablas 10 y 11).

¿ES ÚTIL EL USO DE TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA DENTRO DE LA DIETA CETOGÉNICA?

Esta modificación a la DC clásica conocida como DC con TCM (DCTCM) fue introducido en la década de 1970 por Huttenlocher. Debido al potencial cetogénico de los TCM (ácidos grasos de 6 a 12 carbonos), implica menos cantidad de lípidos y, por lo tanto, una mayor proporción de HC y proteínas, lo que da como resultado mayor palatabilidad a la dieta²².

Características de los TCM:

- Se absorben de manera eficiente.
- Pueden ser transportados de manera directa a la circulación portal.
- Producen más cetonas por kcal de energía que los de cadena larga.

Otro de los beneficios de la DCTCM es el efecto positivo que tiene sobre las concentraciones séricas de colesterol total y mayor relación HDL (*high density lipoproteins*)/colesterol total⁵.

Inicialmente se propuso una proporción del 60% de TCM, sin embargo esta proporción se asociaba con efectos adversos como vómitos, diarrea y dolor abdominal; por lo tanto se modificó

Tabla 10. Ejemplo de Cálculo de dieta cetogénica 2:1 empleando de ketocal 4:1

KetoCal® 4:1	En 100 ml → 2 g de proteína 700 ml → 14 g de proteína
	En 100 ml → 9.9 g de lípidos 700 ml → 69.3 g de lípidos
	En 100 ml → 0.41 g de HC 700 ml → 2.87 g de HC
	Para 100 ml → 14.2 g de KetoCal® 4:1 700 ml → 99.4 g de KetoCal® 4:1

HC: hidratos de carbono.

al 30% de TCM y el otro 30% de ácidos grasos de cadena larga, favoreciendo la producción de cetonas en relación con el porcentaje de TCM más que con la ratio cetogénica²³.

De acuerdo con el control de crisis y la tolerancia del paciente este porcentaje podría incrementarse, siempre y cuando no genere efectos adversos. Otra recomendación es que al hacer la prescripción de DCTMC se divida de manera proporcional el aporte de TCM en el total de las comidas del día²⁴.

Diversos estudios han demostrado que la DCTCM es igual de efectiva que la DC clásica, es decir, más del 50% de los pacientes pediátricos han presentado más del 50% de reducción de crisis.

Finalmente existe interacción de la DCTMC y el consumo de valproato, ya que se ha asociado a insuficiencia hepática.

¿QUÉ DEBO SUPLEMENTAR?

La DC se caracteriza por la baja cantidad de frutas, verduras y cereales disponibles. Esta característica de la dieta hace indispensable la

Tabla 11. Ejemplo de cálculo de dieta cetogénica 2:1 empleando ketoCal 4:1 más módulos de nutrimentos

Alimento	Energía (kcal)	Proteínas (g) 14	Lípidos (g) 109	HC (g) 40.5
KetoCal® 4:1 700 ml	700 kcal	14 g	69.3 g	2.87
Aceite vegetal 5.6%	357.3		39.7 g	
Cereal 5.3%	150.4			37.6
Total	1,207 kcal	14 g	109 g	40.4 g

HC: hidratos de carbono.

suplementación para asegurar cubrir la IDR de vitaminas y minerales. De acuerdo con la recomendación actual es necesario suplementar con multivitamínico (debe ser una presentación libre de azúcar que contenga minerales).

El selenio es la deficiencia más estudiada y documentada al iniciar la DC, debido a las fuentes de donde se obtiene. La suplementación de selenio debe asegurarse, ya sea mediante el multivitamínico general o de manera independiente, incluso algunos centros recomiendan suplementar por arriba de la IDR.

Por otro lado resulta necesario considerar la suplementación de vitamina D, debido a que se ha estudiado que los pacientes con epilepsia, independientemente de la DC, presentan niveles bajos de esta. De acuerdo con la actualización del consenso en diversos centros, se aumenta la dosis de acuerdo con la concentración sérica que presente el paciente, es por esto que se recomienda tomar concentraciones basales de vitamina D antes de iniciar la DC. Por otro lado, diversos fármacos inhiben la absorción de calcio, por lo tanto debe asegurarse que se suplementan de manera adecuada la vitamina D y el calcio, para la salud ósea y el crecimiento¹.

Para evitar el riesgo de piedras en el riñón, algunos centros recomiendan iniciar citrato de potasio²⁵.

Las dosis suplementaria de micronutrientos son:

- Calcio: 1,000 a 1,500 mg.
- Vitamina D 400-800 UI.

- Carnitina 100 mg/kg/día, máximo 2 g/día.
- Selenio al menos 30 mcg/día.

¿QUÉ OTROS ELEMENTOS DEBO VIGILAR PARA NO ROMPER LA CETOSIS?

Es frecuente encontrar enfermedades infecciosas y problemas médicos concomitantes en los pacientes con epilepsia refractaria, situaciones en las que se requiere prescripción de medicamentos diferentes a los fármacos antiepilépticos, por lo que se tiene que considerar que todos los medicamentos y jarabes pediátricos, o la gran mayoría, contienen HC tales como lactosa, almidón y otros azúcares.

Los jarabes generalmente están contraindicados en la DC debido al alto contenido de HC en forma de sacarosa, maltosa, sorbitol, manitol, alcohol y almidón. Las tabletas etiquetadas como «libres de azúcar» no garantizan que la cetosis no resulte afectada, puesto que pueden contener sorbitol, un HC que no afecta la glucemia, pero sí la cetosis originada por la dieta²⁶. Este es un aspecto que debe considerarse, ya que la DC requiere un control estricto de la cantidad de HC ingeridos durante el día para evitar la pérdida de cetosis, aun cuando sea parcial, por lo que se debe evitar la administración de estos medicamentos, o bien considerar el aporte de HC de estos en la dieta, lo que limitaría aún más la dieta. Una alternativa para esta situación es prescribir medicamentos en tabletas y dosificarlas.

También debe considerarse que los suplementos de vitaminas y nutrimentos inorgánicos para niños contienen azúcar. Es recomendable buscar presentaciones sin azúcar y si es necesario adecuar las dosis a los requerimientos del paciente.

La lectura de etiquetas de los alimentos, medicamentos y suplementos es obligada, es por esto que se debe enseñar a los padres a identificar aquellos que no es conveniente ofrecer al paciente, o bien mantener comunicación constante para dar asesoría al respecto.

¿QUÉ INTERACCIONES FÁRMACO-NUTRIMENTO SON IMPORTANTES?

Durante muchos años se ha considerado que la combinación de ácido valproico con DC genera efectos adversos, debido a que el ácido valproico es un ácido graso de cadena corta y podría aumentar la oxidación de ácidos grasos, y eso podría producir hepatotoxicidad, sin embargo actualmente se considera seguro. En caso de presentarse, se recomienda hacer una disminución gradual de ambas y si es posible reiniciar la dieta posteriormente¹. Por otro lado, el uso de ácido valproico puede generar deficiencia de carnitina, misma que la DC puede potencializar. Los pacientes con uso prolongado de este fármaco deben contar con concentraciones séricas de carnitina e iniciar la suplementación en caso necesario, ya que la deficiencia de carnitina implica efectos adversos importantes para el paciente²¹.

Otros fármacos que frecuentemente se contraindican en la DC son el topiramato y los inhibidores de la anhidrasa carbónica. Esto es debido a que presentan efectos adversos similares, es decir, acidosis metabólica y litiasis renal. Sin embargo, diferentes estudios muestran que el uso de topiramato y DC es seguro y no potencia la producción de litos renales. El uso de zonisamida sí podría aumentar los cálculos renales, por lo tanto se recomienda que en estos pacientes se utilice citrato de potasio²⁵.

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS DE LA DIETA CETOGÉNICA Y QUE DEBO HACER?

- Problemas gastrointestinales.
- Diarrea, náusea y vómitos. Estos efectos son más frecuente cuando la DC se acompaña de TCM, en este caso se recomienda disminuir el porcentaje de estos ácidos grasos. Otra intervención para disminuir estos efectos es distribuir durante todos los tiempos de comida las porciones de lípidos necesarias en la dieta. En ocasiones se requieren fármacos para asegurar su control¹.
- Constipación. Esta es la complicación más frecuente. Para evitarla y tratarla es indispensable asegurar el aporte hídrico en estos pacientes, considerando que la DC no incluye alimentos que contengan agua en su preparación (p. ej., las sopas). En algunos pacientes es necesario utilizar laxantes.
- Dislipidemias. Es frecuente que se presente aumento de las concentraciones séricas de triglicéridos y colesterol, sin embargo son raras las elevaciones críticas. La elevaciones son transitorias y frecuentemente disminuyen sin alguna intervención particular. Es controvertido el inicio de DC en pacientes que antes del inicio presentan hiperlipidemia. En estos casos se realizan las intervenciones dietéticas^{27,28}.
- Hipoglucemia. Uno de cada cuatro pacientes presentan uno o más episodios de hipoglucemia. Se observa con mayor frecuencia en pacientes menores de 2 años.

Es indispensable durante la consulta inicial establecer las señales de alarma de hipoglucemia, y la toma de glucosa capilar, especialmente al inicio de la dieta; una vez instituida la dieta, es menos frecuente, ya que el metabolismo logra adaptarse.

Si el paciente presenta hipoglucemia, se debe corregir una fuente de HC, como los jugos.

- Desmedro. Una de las principales complicaciones que se pueden observar es bajo peso y/o baja talla, especialmente en las primeras series. Esta complicación ha disminuido,

conforme se han establecido esquemas más flexibles con la dieta. Por ejemplo, ya no es recomendable aportar el 80-90% de la estimación de energía, así como ya no es indispensable iniciar con ayuno²⁹.

- Enfermedad ósea. La osteopenia, la osteoporosis y las fracturas son las preocupaciones más frecuentes, debido a la sinergia de los anticonvulsivantes y la DC. Por lo tanto, se debe suplementar, como ya hemos mencionado, con vitamina D y calcio.
- Nefrolitiasis. Los fármacos anticonvulsivantes pueden tener como efectos secundarios la formación de litos renales por sí mismos, pero en combinación con la DC se aumenta el riesgo de nefrolitiasis. Por lo tanto, se recomienda suplementar con citrato de potasio para disminuir el riesgo
- Deficiencia de selenio. Es otra de las complicaciones más frecuentes. En su presentación más grave y rara se ha asociado a miocardiopatía irreversible, que podría progresar a muerte. Es por esto debe garantizarse la suplementación de selenio.
- Otras complicaciones raras y muy poco frecuentes:
 - Pancreatitis.
 - Disminución de la distensibilidad de la carótida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al.; Charlie Foundation; Matthew's Friends; Practice Committee of the Child Neurology Society. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):175-92.
2. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol*. 2006;21:193-8.
3. Armeno M, Caraballo R, Vaccarezza C, Alberti MJ, Ríos V, Galichio S, et al. Consenso nacional sobre dieta cetogénica. *Rev Neurol*. 2014;59(5):213-23.
4. Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 7;11:CD001903.
5. Chang P, Terbach N, Plant N, Chen PE, Walker MC, Williams RS. Seizure control by ketogenic diet-associated medium chain fatty acids. *Neuropharmacology*. 2013;69:105-14.
6. Blackford R. Not your parents' ketogenic diet - Flexibility in 2020. *Epilepsy Research*. 2020;162:106307.
7. Kumada T, Miyajima T, Kimura N, Saito K, Shimomura H, Oda N, et al. Modified Atkins diet for the treatment of nonconvulsive status epilepticus in children. *J Child Neurol*. 2010;25(4):485-9.
8. Kossoff EH, Dorward JL. The modified Atkins diet. *Epilepsia*. 2008;49(suppl 8):37-41.
9. Kossoff EH, Dorward JL, Turner Z, Pyzik PL. Prospective study of the modified Atkins diet in combination with a ketogenic liquid supplement during the initial month. *J Child Neurol*. 2011;26(2):147-51.
10. Kessler SK, Neal EG, Camfield CS, Kossoff EH. Dietary therapies for epilepsy: Future research. *Epilepsy Behav*. 2011;22:17-22.
11. Muzykewicz DA, Lyczkowski DA, Memon N, Conant KD, Pfeifer HH, Thiele EA. Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(5):1118-26.
12. Zupec-Kania BA, Vanatta L, Johnson Hornbuckle M. Ketogenic diet therapies for neurological disorders. Pocket guide. 2nd ed. Charlie Foundation; 2019.
13. Roehl K, Sewak SL. Practice paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy. *J Acad Nutr Diet*. 2017;17(8):1279-92.
14. van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leiendecker B, Fitzsimon G, Dority L, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20:798-809.
15. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1985;39(suppl 1):5-41.
16. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Energy and protein requirements. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1985.
17. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Human energy requirements Roma: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO); 2001.
18. Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. Who Technical Report Series Protein and amino acid requirements in human nutrition. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2007.
19. Malcolm A, Holliday, William E. Seagar. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics*. 1957;19(5):823-32.
20. Elles van der Louw, Dorine van den Hurk, Elizabeth Neal, Helen Cross, Stéphane Auvin. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy 2016.
21. Neal EG, Zupec-Kania B, Pfeifer HH. Carnitine, nutritional supplementation and discontinuation of ketogenic diet therapies. *Epilepsy Research*. 2012;100:267-71.
22. Jarrar RG, Buchhalter JR. Therapeutics in pediatric epilepsy, part 1: The new antiepileptic drugs and the ketogenic diet. *Mayo Clinics Proceedings*. 2003;78(3).
23. Neal EG, Chaffe HM, Edwards N, Lawson MS, Schwartz RH, Cross JH. Growth of children on classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets. *Pediatrics*. 2008;122(2):e334-e40.
24. Augustin K, Khabbush A, Williams S, Eaton S, Orford M, Cross JH, et al. Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. *Lancet Neurol*. 2018;17(1):84-93.
25. Sampath A, Kossoff EH, Furth SL, Pyzik PL, Vining EPG. Kidney stones and the ketogenic diet: Risk factors and prevention. *J Child Neurol*. 2007;22(4):375-8.
26. Lebel D, Morin C, Laberge M, Achim N, Carmant L. The carbohydrate and caloric content of concomitant medications for children with epilepsy on the ketogenic diet. *Can J Neurol Sci*. 2001;28:322-40.
27. Nizamuddin J, Turner Z, Rubenstein JE, Pyzik PL, Kossoff EH. Management and risk factors for dyslipidemia with the ketogenic diet. *Journal of Child Neurology*. 2008;23(7):758-61.
28. Zamani GR, Mohammadi M, Ashrafi MR, Karimi P, Mahmoudi M, Badv RS, et al. The effects of classic ketogenic diet on serum lipid profile in children with refractory seizures. *Acta Neurol Belg*. 2016;116(4):529-34.
29. Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(12):978-81.

Realidades en dieta cetogénica

J.C. García Beristain y E.J. Barragán Pérez

FISIOLOGÍA DE LA DIETA CETOGÉNICA

¿Cómo funciona la dieta cetogénica en el sistema nervioso?

Estudios clínicos han intentado asociar los metabolitos o neurotransmisores generados por la dieta cetogénica (DC) para definir sus posibilidades terapéuticas en el manejo de diversas condiciones. Por ejemplo, se sabe que niveles óptimos de beta-hidroxibutirato (BHB), al igual que el incremento de aminoácidos como lisina y arginina en líquido cefalorraquídeo, se pueden correlacionar con buenas respuestas terapéuticas en epilepsias refractarias¹.

Los cuerpos cetónicos como el BHB y sus derivados han recibido atención importante como mediadores antiinflamatorios, neuroprotectores y antiepilépticos. En las neuronas el BHB compete con la glucosa por la generación de energía al inhibir el flujo glucolítico a través de la piruvato cinasa. Los cuerpos cetónicos favorecen que las cetonas participen en el metabolismo oxidativo del cerebro, lo que también aumenta la capacidad de producir aminoácidos como el ácido gamma-aminobutírico (GABA).

Los niveles de BHB en plasma generalmente se toman como indicadores de cetosis; de esta manera, se ha considerado como el principal efecto de los beneficios terapéuticos de la dieta¹.

Entendiendo que el objetivo de la DC es crear un estado de cetosis, esto se logra como resultado de un exceso de descomposición de las grasas debido al uso inadecuado de carbohidratos. En palabras sencillas, el cuerpo cambia de usar glucosa como su principal fuente de energía para usar cuerpos cetónicos.

Para entender el funcionamiento de la DC tenemos que entender lo siguiente:

- El cuerpo depende de la glucosa para generar trifosfato de adenosina (ATP) en una dieta normal.
- En condiciones de inanición, el cuerpo recurre al uso de grasas de depósito por medio de la vía de oxidación de los ácidos grasos, generando cuerpos cetónicos que se utilizarán como energía alternativa para la producción de ATP.
- Al reducir la ingesta de carbohidratos, la DC imita este modelo de inanición, este cambio en el metabolismo causa una serie de efectos, como aumento de la eficiencia mitocondrial y reducción de la producción de radicales libres.

A diferencia de la glucosa, los ácidos grasos no pueden transportarse a través de la sangre y posteriormente atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que se debe recurrir a otros mecanismos metabólicos para descomponer los ácidos grasos en componentes que puedan transportarse a través de la barrera.

Para mantener los niveles de glucosa estables en sangre el cuerpo tiene que realizar lo siguiente:

- a) El hígado desvía el oxaloacetato obtenido del ciclo de Krebs al proceso de gluconeogénesis, lo anterior disminuye el funcionamiento del ciclo, evitando el procesamiento de la acetil-coenzima A (CoA).
- b) La oxidación de ácidos grasos genera grandes cantidades de acetil-CoA, que normalmente sería procesada por el ciclo de Krebs en el hígado.
- c) La matriz mitocondrial hepática convierte el exceso de unidades de acetil-CoA a acetooacetato.
- d) El acetooacetato es espontáneamente descarboxilado en una acetona y es enzimáticamente convertido en BHB.

El acetooacetato, la acetona y el BHB son cuerpos cetónicos capaces de atravesar la barrera hematoencefálica².

Los cuerpos cetónicos como el BHB y sus derivados han recibido la mayor atención como mediadores de los efectos antiepilépticos, neuroprotectores y antiinflamatorios de la terapia con DC. Neuronas beta hidroxilo pueden competir con la glucosa por la generación de energía al inhibir el flujo de la piruvato cinasa.

Los cuerpos cetónicos promueven cetonas para el metabolismo oxidativo en el cerebro, lo que aumenta la capacidad de producir aminoácidos como el GABA. Los niveles de BHB generalmente se toman como indicadores de cetosis, pero pueden existir interacciones con fármacos antiepilépticos (FAE). El BHB también puede tener efectos directos al actuar como ligando endógeno del receptor 2 de ácido carboxílico (HCA2)¹.

La activación del HCA2 en un subconjunto de macrófagos induce un fenotipo neuroprotector que depende de la producción de prostaglandina D2¹.

¿Cuál es la participación de los ácidos grasos en la dieta cetogénica?

Ácidos grasos de cadena media

Los ácidos grasos de cadena media se utilizan frecuentemente en la DC para el manejo de la epilepsia refractaria infantil. Existen estudios que comparan la efectividad antiepiléptica de los ácidos grasos incluso en comparación con el ácido valproico, mostrando una menor cantidad de efectos adversos respecto a este antiepiléptico. Se ha demostrado que el ácido heptanoico puede conducir a niveles aumentados de glutamina en los cerebros de ratones deficientes en el transportador de glucosa tipo 1 (GLUT-1), lo que sugiere un papel para el metabolismo glial.

De la misma manera, un estudio identificó un nuevo mecanismo por el cual el ácido decanoico reduce directamente la excitabilidad neuronal mediante la inhibición de la actividad del receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA). Es importante destacar que se demostró que el ácido decanoico actúa como un antagonista no competitivo del receptor de AMPA que se une a un sitio que es distinto que el receptor donde se une el antiepiléptico Perampanel. Estos hallazgos sugieren la existencia de un poderoso mecanismo antiepiléptico de la DC de triglicéridos de cadena media basado directamente en la inhibición de la neurotransmisión excitatoria por el ácido decanoico¹.

Ácidos grasos poliinsaturados

Una DC clásica se basa en que gran parte de ella está constituida por triglicéridos saturados de cadena larga; sin embargo, los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) también pueden disminuir la excitación neuronal y proporcionar neuroprotección al inducir la apertura de canales de potasio activados por voltaje mediante la unión de PUFA en el estado abierto del canal.

De cualquier modo, un estudio sugiere que la dieta con PUFA, o bien la DC enriquecida con

PUFA, no demostró una reducción espontánea de las convulsiones recurrentes en un modelo murino inducido por ácido kaínico.

Receptores activados por el proliferador de peroxisomas y vías de inflamación

Dentro de la fisiopatología de varias de las epilepsias, las vías de inflamación y el estrés oxidativo juegan un papel importante y es aquí justo donde la DC ejerce su importante actividad antiinflamatoria inherente que es independiente de los PUFA tomados, esto es, el puro efecto de la cetosis.

Los factores de transcripción metabólicamente regulados por la familia de los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) están involucrados en la biogénesis mitocondrial y el control de los genes involucrados en las vías antiinflamatorias y antioxidantes. Los PPAR en su subunidad γ son activados por ácidos grasos, como el ácido decanoico, y por lo tanto pueden mediar las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes de la DC.

Metabolismo de los cuerpos cetónicos en el sistema nervioso central

Neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y microglía tienen la capacidad de metabolizar cuerpos cetónicos. Estas células pueden utilizar los cuerpos cetónicos como reemplazo de glucosa logrando un buen funcionamiento bajo mínimos efectos adversos; en particular el BHB, que como comentamos anteriormente es la fuente de energía primaria para las neuronas en caso de que el aporte de glucosa se encuentre comprometido. El BHB puede ser sintetizado por los astrocitos, siendo la única célula del sistema nervioso central (SNC) capaz de oxidar ácidos grasos y posteriormente liberarlos a otras células del SNC con el fin de obtener energía. Por ejemplo, estudios *in vitro* han demostrado que una exposición prolongada a BHB puede salvar a astrocitos primarios y

neuronas hipocámpales de la privación de glucosa y los oligodendrocitos *in vitro* pueden usar cuerpos cetónicos para la respiración celular. Existen múltiples mecanismos potenciales por los cuales la DC puede influir en el SNC, incluyendo algunas intervenciones a nivel de neurotransmisores y regulación de canales iónicos. La cetosis permite la eliminación eficiente de glutamato en la sinapsis por astrocitos, que luego se convierten en glutamina y posteriormente en inhibidor de GABA³.

LA DIETA CETOGÉNICA Y OTRAS APLICACIONES

¿Además de los buenos resultados en epilepsia, en qué otras condiciones el tratamiento con dieta cetogénica podría ser útil?

El tratamiento con DC se ha probado básicamente en dos grupos de problemas neurológicos además de la epilepsia: el primero a razón de los trastornos del neurodesarrollo y psiquiátricos (trastorno por déficit de atención e hiperactividad [TDAH], autismo, esquizofrenia, ansiedad, depresión, etc.), y el segundo en enfermedades degenerativas como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple), migraña, etc.

Además, se ha intentado en problemas no neurológicos como cánceres sólidos y problemas metabólicos.

El tratamiento con DC se ha intentado establecer en diferentes enfermedades: esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, depresión, TDAH, trastorno del espectro autista (TEA), esquizofrenia, cefalea y cáncer, entre otras⁴.

Ansiedad y dieta cetogénica

La ansiedad es un desorden mental común que afecta hasta el 18.1% de la población en los EE.UU. Los síntomas de ansiedad se observan de forma más común en pacientes con epilepsia, es

una comorbilidad hasta en uno de cada cuatro pacientes, con una incidencia de hasta el 22.8% en pacientes epilépticos. Existen estudios en los cuales los niveles altos de BHB han condicionado un buen estado de cetosis, dando como resultado disminución en la ansiedad, planteando un modo de acción por medio de los sistemas glutaminérgico y/o gabaérgico y purinérgico, condicionando una buena respuesta^{4,5}.

Migraña y dieta cetogénica

La migraña es un trastorno primario del equilibrio excitador e inhibitorio cerebral que conduce a la activación y sensibilización periódica de la vía del dolor trigémino-vascular. Se considera que el dolor de la migraña es causado por una inflamación dural estéril impulsada neurogénicamente. Durante la migraña el cerebro es hipometabólico, como revelan los niveles bajos de fosfocreatinina, el aumento de adenosina difosfato y la disminución del potencial de fosforilación. La evidencia experimental indica que la DC puede ser favorable en diferentes etapas de la fisiopatología de la migraña, restaurando el metabolismo cerebral y la excitabilidad contrarrestando la neuroinflamación y los mecanismos *redox*.

La migraña es un desorden inflamatorio caracterizado por una inflamación meníngea estéril, la cual estimula las neuronas nociceptivas aferentes trigeminales que inervan las meninges intracraneales y los vasos sanguíneos activando los mastocitos y los macrófagos, que a su vez liberan citocinas, serotonina, histamina y proteasas. Ante lo anterior, la DC protege contra la neuroinflamación, en modelos animales ha demostrado que disminuye los niveles de factor de necrosis tumoral alfa, factor nuclear kappa B, inhibidores de la ciclooxigenasa 2 y prostaglandina E sintasa microsomal 1⁶⁻⁸.

Las investigaciones futuras en este tema deben especificar cuál es la duración óptima de la DC, establecer criterios para repetir la terapia con DC, verificar los efectos adversos en la dieta e identificar los endofenotipos de migraña más sensibles a la DC. Del mismo modo, valdría la pena

establecer la utilidad de la DC en la profilaxis de la migraña junto con fármacos específicos para esto y su utilidad, especialmente, con medicamentos preventivos que tienden a incrementar de peso a los pacientes⁸.

¿La dieta cetogénica puede ayudar en los síntomas de los trastornos del espectro autista y en el trastorno por déficit de atención?

Trastornos del espectro autista y dieta cetogénica

Se han utilizado intervenciones dietéticas diversas para tratar diferentes problemas en el neurodesarrollo, sobre todo en los TEA.

En particular, se ha demostrado que la DC puede modificar el metabolismo neuronal mediante la utilización de cuerpos cetónicos. Algunos informes de casos, así como un estudio prospectivo piloto de 30 pacientes con autismo, sugieren que la DC es efectiva como estrategia de tratamiento en los TEA; aunque es importante entender que la modificación de algunos síntomas ocurre en aquellos secundarios, sin impactar de manera importante sobre los síntomas pivotaes del fenómeno. Del mismo modo existen otros estudios clínicos donde se sugiere que la DC puede mejorar de manera segura los síntomas de ciertos pacientes con TEA, principalmente en las áreas conductuales^{9,10}.

Existen estudios donde la DC se ha proporcionado durante tres meses con el fin de poder determinar la respuesta a la dieta. Los seguimientos realizados en ellos han reportado de forma variable una mejoría de leve a moderada en algunos de los síntomas acompañantes del espectro. Del mismo modo, algunos estudios han mostrado una mejoría de moderada a sustancial en las puntuaciones de la segunda edición de la escala de observación para el diagnóstico de autismo (ADOS-2), sin observarse relación significativa entre los niveles de BHB y el grado de mejoría en cuanto a los síntomas del TEA; el grupo mostro mejoría para puntuaciones en la

Childhood Autism Rating Scale 2 (CARS-2), principalmente en las áreas de imitación, uso del cuerpo y miedo o nerviosismo. Estos resultados sugieren, aunque siempre con las reservas necesarias, que los componentes de la DC pueden ofrecer un tratamiento efectivo y seguro que puede considerarse para el tratamiento de las deficiencias sociales afectivas en niños con TEA¹¹.

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad y dieta cetogénica

Prácticamente la mayoría de los estudios que asocian el efecto positivo de la DC con el TDAH lo han hecho en relación con los pacientes con epilepsia y esta comorbilidad, que se presenta en ellos de dos a tres veces más frecuentemente en comparación con la población general¹². No hay mucha evidencia que analice el TDAH y la DC, pero un ensayo de seis meses prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y cruzado comparó el efecto de la DC frente a una dieta estándar sobre el comportamiento en 21 modelos animales caninos con TDAH y epilepsia. Los animales presentaron mejoría significativa en los comportamientos relacionados con el TDAH, sin encontrar relación directa con los niveles de BHB, por lo que el manejo del TDAH con DC como intervención no farmacológica requiere de mayor investigación en este ámbito⁴.

¿La dieta cetogénica puede ser de utilidad en pacientes con cáncer?

La modulación del metabolismo celular por el agotamiento de carbohidratos por medio de la DC se ha sugerido como estrategia terapéutica en la lucha contra células de origen cancerígeno. Una característica distintiva de casi todas las células cancerosas es el fenotipo metabólico anómalo descrito por primera vez por Warburg en 1980¹³, el cual se caracteriza por un cambio metabólico de la respiración hacia la glucólisis, independientemente de la disponibilidad de oxígeno. En la mayoría de las células normales con

mitocondrias funcionales el piruvato generado mediante glucólisis se transporta al ciclo del ácido tricarboxílico para el metabolismo oxidativo mitocondrial. Las células cancerosas, por otro lado, usan piruvato principalmente en la vía de fermentación del ácido láctico. Este fenotipo metabólico proporciona varias ventajas a las células cancerosas. Primero, permite una generación más eficiente de equivalentes de carbono para la síntesis macromolecular en comparación con la fosforilación oxidativa que es adecuada para un fenotipo proliferativo. En segundo lugar, evita el metabolismo oxidativo mitocondrial y su producción concurrente de especies reactivas de oxígeno (ERO). Esto confiere una ventaja de supervivencia, ya que las células cancerosas muestran niveles más altos de estrés oxidativo en estado estacionario en relación con las células normales, lo que las hace más sensibles a los estímulos apoptóticos mediados por ERO. Finalmente, un flujo glucolítico elevado promueve la acidificación del sitio del tumor, lo que facilita la invasión y progresión del tumor. Algunos estudios clínicos donde se ha probado la DC como manejo concurrente con otros tratamiento antineoplásicos son: tumores pancreático, neoplasias de cabeza y cuello, glioblastoma, carcinoma de células no pequeñas de pulmón, cáncer de mama, glioblastoma multiforme y glioblastoma recurrente¹⁴.

DIETA CETOGENICA Y LACTANCIA MATERNA

¿Se puede mantener la lactancia materna junto con la dieta cetogénica?

Sí, es posible. La epilepsia neonatal sigue siendo un problema importante. Los estudios prospectivos han demostrado que hasta el 38% de los bebés con epilepsia neonatal se clasificaron como epilepsias resistentes a los medicamentos, por lo cual la DC puede ser una buena alternativa en este grupo de pacientes. Se debe considerar que algunas de las causas frecuentes a esta edad son los problemas metabólicos, por lo cual

son sensibles al tratamiento con la DC. En 2015 la Liga Internacional contra la Epilepsia publicó sus recomendaciones para el manejo de las convulsiones infantiles. En esta publicación se informó que la DC es posiblemente efectiva en el tratamiento de las crisis generalizadas y como tratamiento de elección para la epilepsia en lactantes con síndrome de deficiencia de GLUT-1 y deficiencia de piruvato deshidrogenasa. Se ha encontrado que la DC es segura y efectiva en niños.

Varios estudios retrospectivos han demostrado que la mayoría de los niños toleran la dieta durante periodos prolongados. Los efectos secundarios suelen ser manejables, pero pueden incluir trastornos gastrointestinales, hipertrigliceridemia y nefrolitiasis. Varios grupos han publicado datos que demuestran que la DC es un tratamiento eficaz para los espasmos infantiles. Una de las barreras que pueden influir en la elección de la DC como tratamiento para los bebés con epilepsia es el deseo de las madres por amamantar. En 2012 la Academia Americana de Pediatría reafirmó su recomendación de amamantar exclusivamente a los lactantes durante seis meses y afirmó que la ausencia de lactancia materna debería considerarse un problema de salud pública¹⁵.

Por lo anterior se decidió protocolizar el inicio de la DC en lactantes amamantados. En un estudio importante respecto a esta posibilidad el promedio de inicio de la dieta fue entre 1 y 13 meses de edad, con un promedio de 6.7 meses en total en un seguimiento de nueve lactantes internados con diagnóstico de epilepsia refractaria (espasmos infantiles, encefalopatía *KCNQ2*, encefalopatía *CDKL5*, síndrome de Aicardi y epilepsia no determinada) se logró establecer cetosis al 100% antes del alta; no se reportaron efectos secundarios significativos al tratamiento, cuatro de los lactantes se encontraron libres de crisis y tres tuvieron una reducción mayor del 50%. Los autores concluyeron que la respuesta a la DC junto con la lactancia materna era favorable y efectiva en pacientes lactantes con epilepsia.

Se ha demostrado que el uso de la DC en lactantes es segura y efectiva y la Liga Internacional

contra la Epilepsia ahora lo reconoce como una opción de tratamiento para estos pequeños. Dado el fuerte respaldo de la Academia Americana de Pediatría, el uso de la DC en lactantes se considera con mayor frecuencia una opción actualmente viable y funcional¹⁶.

DIETA CETOGÉNICA Y COGNICIÓN

¿Qué resultados puede tener la dieta cetogénica en el campo cognitivo?

Existen experiencias preliminares positivas en modelos animales en cuanto al efecto neuroprotector de la DC en modelos con daño neuronal adquirido, ligado o no a epilepsia, con mejoras evolutivas evidentes en cognición y en conducta. Por otra parte, en los estudios observacionales que analizan los efectos de la DC en pacientes pediátricos con epilepsia, la mayor parte de los padres y cuidadores refieren mejorías evolutivas en la conducta y en los aspectos cognitivos generales de los niños, principalmente en cuanto a nivel de alerta y atención sostenida, nivel de actividad e interacción social recíproca. En estos pacientes se observa una mejoría en la calidad y en la estructura del sueño que contribuye muy positivamente a mejorar su atención sostenida y la memoria de trabajo¹⁷.

En los estudios observacionales que analizan los efectos de la DC sobre los aspectos cognitivos y conductuales en niños con epilepsia refractaria se objetiva una mejoría global evolutiva en la conducta y función cognitiva, principalmente en cuanto al nivel de alerta, atención e interacción social recíproca. Se ha determinado que en pacientes con epilepsia y DC se observa una mejoría significativa en los cocientes de desarrollo, y estos pacientes alcanzan un mejor desempeño en la atención sostenida, conducta, control de impulsos e interacción social¹⁸.

En este sentido la DC es una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de las epilepsias infantiles refractarias que no responden adecuadamente a los FAE. La evidencia procede de los estudios en

modelos animales de deterioro cognitivo, con o sin epilepsia, tratados con DC, así como de los resultados de trabajos observacionales y aleatorizados que analizan los efectos de la DC en pacientes pediátricos con epilepsia, que sugieren que esta dieta tiene un efecto neurocognitivo y conductual positivo. Esta mejoría es más evidente en los aspectos de estado de ánimo, nivel de alerta y actividad, atención sostenida e interacción social recíproca, y no se relaciona con el control de las crisis ni con la reducción en la dosis o número de FAE¹⁹. Por tanto, la mejoría con la DC es independiente en realidad de la respuesta que se tenga en cuanto al control de la epilepsia, de ahí en que en diversas ocasiones se mantenga la dieta a pesar de no conseguir una disminución significativa esperada en el número de crisis. Sin embargo, tras la mejoría cognitiva los padres y pacientes prefieren mantenerse bajo DC por tiempo prolongado y lo mismo ocurre tras la mejoría en el patrón de sueño.

DIETA CETOGÉNICA Y CANNABIDIOL

¿Cuál es el uso del cannabidiol junto con la dieta cetogénica en la epilepsia refractaria?

En los últimos años el cannabidiol (CBD) se ha convertido en una opción más para el manejo de epilepsias refractarias, especialmente para el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut. En nuestro país únicamente se encuentra disponible en presentación de aceite de CBD 100% libre de tetrahidrocannabinol y se utiliza de manera frecuente en pacientes refractarios a otros FAE.

En cuanto al síndrome de Dravet, existen diversos ensayos abiertos, los cuales han demostrado una disminución mayor al 50% en el número de crisis con el uso de CBD a las 14 semanas de seguimiento²⁰.

En cuanto a los espasmos infantiles, existe evidencia que indica una tasa de respuesta del 50% de disminución de crisis después de 3 meses de iniciado el tratamiento con CBD, los padres de los pacientes reportaron ganancias cognitivas en

el 85.7% de los casos y mejorías en el comportamiento en el 66.7% de los casos, y los efectos adversos relacionados con el tratamiento se consideraron como transitorios y se resolvieron con el ajuste del CBD y de los FAE²¹.

En cuanto al síndrome de Lennox-Gastaut, existen estudios multicéntricos que evidencian una buena respuesta tanto en crisis de caída, o *drops*, como en otras crisis relacionadas con tasas de respuesta por arriba del 50% a dosis de 10 y 20 mg/kg comparado con placebo. Existen algunos estudios que han mostrado mejoría en los parámetros de calidad de vida en los pacientes tratados con CBD y de igual manera existen otros que no han mostrado esta ventaja. En cuanto a los efectos adversos lo reportado con mayor frecuencia es el incremento en las concentraciones de aminotransferasas hepáticas, lo cual ocurrió de manera más frecuente en los pacientes tratados con CBD²².

¿Cómo funciona el cannabidiol en el control de la epilepsia?

Actualmente parece que el CBD no funciona directamente por medio del sistema endocannabinoide, sin embargo ha demostrado efectos en varios otros sistemas, como el agonista de la serotonina, el antagonista del receptor acoplado a proteína G 55 (GPR55) y la inhibición de la recaptura de adenosina²³. En modelos animales donde se provocaron crisis inducidas por cocaína se describió que el efecto del CBD no fue revertido por el AM251 (antagonista de receptor CB1) o el AM630 (antagonista CB2). Lo anterior sugiere que el CBD tiene muy baja afinidad por los receptores CB1 y CB2.

La molécula de CBD parece tener afinidad por un tercer tipo de receptor cannabinoide GPR55 y otras propuestas incluyen la señalización intracelular de calcio, canales tipo T o receptores de glicina. La necesidad de un incremento de los cannabinoideos endógenos que lleven a cabo una función antiepiléptica puede ocurrir mediante la prevención de la degradación de la fosfatidil etanolamina mediante la inhibición de la enzima hidrolasa de ácidos grasos²⁴.

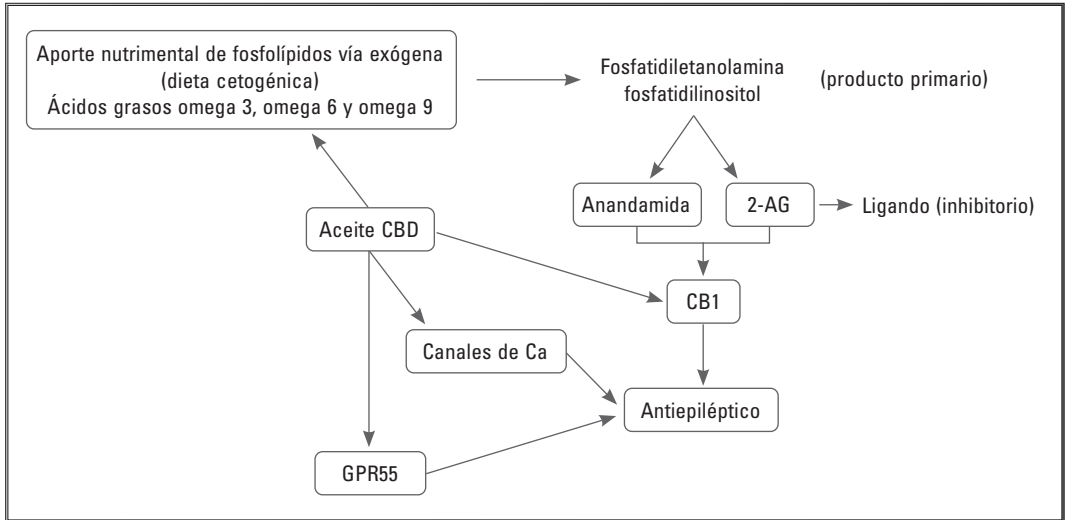


Figura 1. Propuesta del funcionamiento de la dieta cetogénica y el CBD en el manejo de la epilepsia (adaptada de García-Barragán, 2020²⁸). CBD: cannabidiol; Ca: calcio; GPR55: receptor acoplado a proteína G 55; 2-AG: 2-araquidonilglicerol; CB1: receptor cannabinoide 1.

El CBD se obtiene de manera sintética de la planta de la marihuana, la cual contiene una diversidad importante en cuanto a diferentes fitocannabinoides, pero el CBD ha sido el componente más estudiado debido a su prácticamente nulo efecto psicoactivo, lo cual permite un uso seguro en pacientes pediátricos. El cuerpo humano tiene una producción propia de cannabinoides (denominados endocannabinoides), los cuales permiten la regulación de ciertos neurotransmisores, sin embargo al momento de intervenir en un paciente con el tratamiento con CBD exógeno es importante comprender que los receptores CB1 y CB2 requieren de ligandos específicos obtenidos de grasas adquiridas de la dieta habitual, por lo tanto es probable que en un paciente con dieta restringida en ácidos grasos la producción de estos receptores pueda ser mínima y aquí es donde interviene la DC.

¿Se puede combinar el aceite de cannabidiol con la dieta cetogénica?

Partiendo de lo anterior, entenderemos que la principal función referida del CBD es a través del

receptor CB1, al encontrarse en mayor abundancia en el SNC.

El receptor CB1 forma parte de la familia A de receptores acoplados a proteína G y, como tal, consta de un dominio amino terminal extracelular, siete dominios transmembrana con sus respectivos bucles extracelulares e intracelulares y un dominio carboxilo terminal. Es codificado por el gen *CNR1*, que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 6 en el ser humano. Como su propio nombre indica, fue el primer receptor de cannabinoides descubierto: se le describió en el año 1988 ante las abrumadoras evidencias de que debía existir un receptor en el SNC capaz de interactuar con los principios activos de la marihuana. Posteriormente, en 1990, fue clonado por primera vez.

El receptor CB1 se expresa en abundancia en el cerebro, siendo el receptor acoplado a proteína G más abundante en este tejido, a excepción de los centros respiratorios en el SNC. Se ha detectado en regiones como el hipocampo, la corteza cerebral, los ganglios basales y el cerebelo. También ha demostrado su presencia en tejidos como el bazo, pulmones, timo y corazón. Tanto la

anandamida como el 2-araquidonilglicerol (2-AG) actúan como ligandos endocannabinoides del receptor CB1, siendo una de sus principales funciones la de regular la neurotransmisión gabaérgica y glutaminérgica^{25,26}.

Tanto la anandamida como el 2-AG proceden de fosfolípidos tales como la fosfatidiletanolamina y el fosfatidilinositol respectivamente; estos fosfolípidos pueden ser encontrados en productos ricos en ácidos grasos omega 3, oleicos (omega 9), linoleico, palmítico (yema de huevo), y la leche y derivados en el caso de la fosfatidiletanolamina, al igual que en alimentos como aceite de pescado, aceite de oliva, nueces y almendras²⁷.

En México el CBD se produce en forma de aceite con base en aceite de coco o de oliva (en artesanales no autorizados), del mismo modo el cáñamo contiene grandes aportes de omega 3 y 6, al igual que ácido linoleico y entre un 1 a 4% y del 0.5 al 2% de ácido estearidónico. Por ello los derivados de cáñamo convertidos en aceite podrían incluso ser una fuente interesante de ácidos grasos, que se pueden incluir con confianza en la DC, la cual contiene una abundante cantidad de ácidos grasos que, como comentamos anteriormente, resultan necesarios para la producción de ligandos (anandamida y 2-AG), los cuales permiten un adecuado funcionamiento del CBD exógeno administrado a estos pacientes (Fig. 1).

BIBLIOGRAFÍA

1. Boison D. New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(2):187-92.
2. Walczyk T, Wick JY. The ketogenic diet: Making a comeback. *Consult Pharm*. 2017;32(7):388-96.
3. Barry D, Ellul S, Watters L, Haluska R, White R. The ketogenic diet in disease and development. *Int J Dev Neurosci*. 2018;68(1).
4. Bostock ECS, Kirkby KC, Taylor BVM. The current status of the ketogenic diet in psychiatry. *Front Psychiatry*. 2017;8:1-10.
5. Ari C, Kovács Z, Juhasz G, Murdun C, Goldhagen CR, Koutnik AM, et al. Exogenous ketone supplements reduce anxiety-related behavior in Sprague-Dawley and Wistar Albino Glaxo/Rijswijk rats. *Front Mol Neurosci*. 2016;9:1-10.
6. Jeong EA, Jeon BT, Shin HJ, Kim N, Lee DH, Kim HJ, et al. Ketogenic diet-induced peroxisome proliferator-activated receptor-γ activation decreases neuroinflammation in the mouse hippocampus after kainic acid-induced seizures. *Exp Neurol*. 2011;232(2):195-202.

7. Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology*. 2005;64(10 Suppl 2):S9-15.
8. Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, Egeo G, Caprio M. Ketogenic diet in migraine: rationale, findings and perspectives. *Neurol Sci*. 2017;38:111-5.
9. Spilioti M, Evangelidou AE, Tramma D, Theodoridou Z, Metaxas S, Michailidi E, et al. Evidence for treatable inborn errors of metabolism cohort of 187 greek patients with autism spectrum (ASD). *Front Hum Neurosci*. 2013;7:1-7.
10. El-Rashidy O, El-Baz F, El-Gendy Y, Khalaf R, Reda D, Saad K. Ketogenic diet versus gluten free casein free diet in autistic children: a case-control study. *Metab Brain Dis*. 2017;32(6):1935-41.
11. *Physiol Behav*. 2018 May 1;188:205-211. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.02.006. Epub 2018 Feb 5. A modified ketogenic gluten-free diet with MCT improves behavior in children with autism spectrum disorder. Lee RWY1, Corley MJ2, Pang A3, Arakaki G4, Abbott L5, Nishimoto M6, Miyamoto R7, Lee E8, Yamamoto S9, Maunakea AK10, Lum-Jones A11, Wong M12. DOI: 10.1016/j.physbeh.2018.02.006
12. Madzhidova S, Sedrakyan L. The use of dietary interventions in pediatric patients. *Pharmacy*. 2019;7(1):10.
13. Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. *J Gen Physiol*. 1927;8(6):519-30.
14. Branco AF, Ferreira A, Simões RF, Magalhães-Novais S, Zehowski C, Cope E, et al. Ketogenic diets: From cancer to mitochondrial diseases and beyond. *Eur J Clin Invest*. 2016;46(3):285-98.
15. Eidelman AI, Schanler RJ. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012;129(3):323-4.
16. Le Pichon JB, Thompson L, Gustafson M, Abdelmoity A. Initiating the ketogenic diet in infants with treatment refractory epilepsy while maintaining a breast milk diet. *Seizure*. 2019;69:41-3.
17. Hallböök T, Ji S, Maudsley S, Martin B. The effects of the ketogenic diet on behavior and cognition. *Epilepsy Res*. 2012;100(3):304-9.
18. Pulsifer MB, Gordon JM, Brandt J, Vining EP, Freeman JM. Effects of ketogenic diet on development and behavior: preliminary report of a prospective study. *Dev Med Child Neurol*. 2007;43(5):301-6.
19. García Peñas JJ. Epilepsia, cognición y dieta cetogénica. *Rev Neurol*. 2018;66(S01):71.
20. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 2016 Mar;15(3):270-8.
21. Hess EJ, Moody KA, Geoffrey AL, Pollack SF, Skirvin LA, Bruno PL, et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2016;57(10):1617-24.
22. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1888-97.
23. Hwang ST, Stevens SJ, Fu AX, Proteasa SV. Intractable generalized epilepsy: Therapeutic approaches. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(4):16.
24. Dhir A. Cannabidiol in refractory epilepsy. En: Atta-ur-Rahman, editor. *Studies in Natural Products Chemistry Volume 58*, 2018, Pages 419-438. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64056-7.00014-3>.
25. Hillard CJ, Muthian S, Kearn CS. Effects of CB(1) cannabinoid receptor activation on cerebellar granule cell nitric oxide synthase activity. *FEBS Lett*. 1999;459(2):277-81.
26. Maccarrone M, Bari M, Lorenzon T, Bisogno T, Di Marzo V, Finazzi-Agrò A. Anandamide uptake by human endothelial cells and its regulation by nitric oxide. *J Biol Chem*. 2000;275(18):13484-92.
27. Torres García J, Durán Agüero S. Fosfolípidos: Propiedades y efectos sobre la salud. *Nutr Hosp*. 2015;31(1):76-83.