

# La dieta cetogénica en el manejo de la epilepsia refractaria

**(Ketogenic diet in the management of uncontrolled epilepsy)**

Justina Sosa Maldonado\*

## RESUMEN

La dieta cetogénica en el tratamiento de la epilepsia intratable es una alternativa empleada en años recientes para reducir la frecuencia de crisis en pacientes que no responden a los medicamentos antiepilépticos. Aunque desde la primera mitad del siglo pasado se empezó a usar, en base a observaciones clínicas de que la inanición (en que suele ocurrir una cetosis asociada) era un procedimiento efectivo para disminuir las crisis convulsivas, en años recientes se han acumulado suficientes evidencias a favor de su efectividad en el manejo de niños con epilepsia intratable. En este informe se revisan las experiencias informadas en algunos de estos estudios.

**Palabras clave:** Dieta cetogénica, epilepsia incontrolable en niños, tratamiento de la epilepsia.

## SUMMARY

*The ketogenic diet is a therapeutic approach for the uncontrolled epilepsy in children. Although this diet was used since the first have of the last century, based in the observations in patients with epilepsy and starvation, that the ketosis seems to be an effective procedure to diminish the frequency of seizures, in recent years has been accumulated enough evidences that shown that a ketogenic induced diet is effective in children with uncontrolled epilepsy. In this paper are some of this experiences reported in this studies.*

**Key words:** Ketogenic diet, uncontrolled childhood epilepsy, epilepsy treatment.

La epilepsia es la enfermedad neurológica más frecuente en el mundo, pues se estima una prevalencia de 6 por 1,000. La mayor incidencia ocurre en los niños menores de un año y en los mayores de 75 años; los tipos más frecuentes de esta enfermedad corresponden a síndromes epilépticos en los niños, generalmente de difícil control; en éstos se incluyen: crisis parciales complejas, tónicas, atónicas, espasmos infantiles y el síndrome de Lennox Gastaut. Para el manejo médico de estos pacientes se cuenta, además de medicamentos antiepilépticos, con la dieta cetogénica (DC) y la cirugía.<sup>1</sup>

Cuando el tratamiento médico es ineficiente para controlar las crisis, se considera epilepsia intratable o de difícil control; ésta es una de tantas definiciones con las que se ha pretendido describir la ineficiencia tera-

péutica en esta enfermedad, pues no hay aún un consenso acerca de cómo llamarlas. En adultos con crisis parciales se dice que aquéllos en que las crisis persisten después de ser tratados con un antiepiléptico, tienen entre 12 a 14% de éxito en el control de sus crisis con monoterapia alternativa y en 3 a 11% de ellos requerirán de terapia múltiple para controlar sus crisis. Por esta razón algunos centros para el control de la epilepsia en adultos, definen a la epilepsia intratable como crisis persistentes durante dos años, con dos antiepilépticos a máxima tolerancia.

En niños ha sido más difícil adoptar una definición; un estudio en Nueva Escocia, en niños con crisis generalizadas tónico-clónicas, parciales y secundariamente generalizadas, la remisión completa de las crisis se obtuvo en 42% de los que no respondieron al primer esquema antiepiléptico.<sup>2</sup> Por otra parte, So EL define la epilepsia refractaria como la falta de control satisfactorio a pesar del empleo de dos o más medicamentos antiepilépticos ad-

\* MC, Neuróloga Pediatra.

ministrados en forma secuencial, lo que se considera como tratamiento convencional.<sup>3</sup>

Hay varios factores asociados a la falla en el tratamiento médico como la presencia de pseudocrisis, la elección inapropiada del antiepileptico, la clasificación errónea del síndrome convulsivo, la falta de apego al tratamiento y el reporte poco confiable de las crisis.<sup>2</sup> Una vez descartados estos factores, es posible concluir en que las crisis son refractarias al tratamiento médico. Es así como la alternativa de tratamiento es quirúrgico, sin embargo la decisión dependerá del ambiente social del enfermo, las expectativas, nivel de función y calidad de vida que tendrá; la severidad, frecuencia, tipo de crisis que padece y la experiencia de los cirujanos. Para los pacientes en que no es factible hacer la cirugía queda como alternativa recomendarle seguir una DC.<sup>2</sup>

Cabe mencionar que la frecuencia de epilepsia intratable (EI) es aún imprecisa, por la carencia de un consenso para definirla; a este respecto Jarrar y Buchhalter<sup>1</sup> señalan que en los niños es de 25%;<sup>1</sup> en tanto que Kwong et al<sup>4</sup> reportan, en su serie de 309 niños, que en 14% la epilepsia en ellos es intratable: considerando como mínimo la presencia de una crisis epiléptica por mes durante un lapso de dos años.

Hay otros factores predictivos de la epilepsia de difícil control, como espasmo masivo infantil, crisis mioclónicas, crisis parciales complejas, retardo mental, el inicio temprano de las crisis, historia de estado epiléptico y la etiología sindrómica.<sup>4</sup>

## LA DIETA CETOGÉNICA

En cuanto a esta dieta, tal parece que no es una opción reciente en la terapia de las crisis; es sabido, desde los tiempos bíblicos, la utilidad del ayuno en el control de las crisis convulsivas y Geyelin en 1921 hizo la primera observación clínica de la relación entre el ayuno y las crisis epilépticas: debido a que algunos de sus pacientes se mantuvieron libres de crisis convulsivas mediante el ayuno. Fue así como se pensó que la DC podría tener un efecto "sedante" para el cerebro, y en la clínica Mayo se desarrolló una dieta que inducía la producción de cetosis semejante a la observada en la inanición. Por su parte Talbot y sus colaboradores habían calculado en 1927 una dieta cetogénica (que aún se utiliza); aunque en 1938 (cuando se introdujo el difenilhidantoinato) decayó su empleo hasta años recientes.<sup>5,6</sup> En 1971 fue desarrollada otra DC, con triglicéridos de cadena media, con la que se comprobó que la eficacia de la dieta dependía del grado de cetosis de los pacientes: con esta dieta se reportó en 1977 que en 54% de los pacientes era posible controlar las crisis.<sup>6</sup>

## CAMBIOS BIOQUÍMICOS CON LA DIETA

El mecanismo metabólico por el cual se reduce la frecuencia de las crisis, aún no es bien conocido; Nordi D,<sup>6</sup> citando a Appleton y DeVivo, da a conocer los hallazgos del efecto de esta dieta en el metabolismo cerebral de las ratas (al ser éstas alimentadas con una dieta con alto contenido en grasas) comparando el umbral convulsivo con respecto al observado en ratas de un grupo control; dicen los autores que antes de iniciar la dieta cetogénica y durante los 10 primeros días de ser alimentadas con ésta, el umbral máximo para inducir una crisis mínima fue de  $69.75 \pm 1.88$  volts; en cambio, después de 20 días con la dieta, el umbral incrementó a  $81.25 \pm 2.39$  y una vez que a las ratas se les retiró la dieta, las convulsiones regresaron al umbral anterior  $70.75 \pm 1.37$  volts.<sup>6</sup>

En forma paralela los autores de este estudio examinaron los metabolitos del cerebro de las ratas, en particular los relacionados con el ácido tricarboxílico: en que selectivamente el incremento del betahidroxibutirato (que se convierte a acetoacetato). Al mismo tiempo que acetoacetato es convertido a acetoacetil CoA y la succinil CoA es convertida a succinato, interviniendo la enzima 3 oxo ácido CoA transferasa; este último interviene como mecanismo de retroalimentación mayor para la enzima deshidrogenasa alfa cetoglutárica, paso limitante en el ciclo del ácido tricarboxílico. Al parecer cuando hay un exceso de alfaketoglutarato y la succinil CoA está disminuida, el exceso de la enzima se desvía hacia la producción del ácido gammaaminobutírico (GABA) [neurotransmisor inhibitorio]. Aunque las concentraciones del GABA no cambian durante la cetosis crónica, pueden suceder ciertas diferencias locales o regionales, además de que la cetosis puede producir un efecto semejante al producido por la GABA (por su semejanza estructural) betahidroxibutirato y acetoacetato.<sup>6</sup>

## INDICACIÓN DE ESTA DIETA

La DC es pues la alternativa de elección en el síndrome asociado con un defecto en la proteína transportadora de glucosa, que suele producir una crisis por hipoglucorraquia y neuroglicopenia, esto sugiere que esta dieta influye favorablemente en la disminución de la energía cerebral y el aumento de la resistencia a las crisis epilépticas. Se considera que actúa de manera más eficiente en la niñez, debido a que en esta etapa de la vida se producen con mayor facilidad cuerpos cetónicos, por lo que se mantiene una concentración normal de glucosa, siempre y cuando el aporte de nutrientes por el crecimiento somático es el adecuado.

La dieta en cuestión aporta el mayor contenido energético a partir de las grasas con base en que en la inanición, donde las grasas de reserva se convierten en la principal fuente de energía, el paciente recibe una cantidad adecuada de proteínas acorde a sus necesidades, y aporta una cantidad mínima de hidratos de carbono. De tal manera que la razón de grasa, carbohidratos, proteínas es de 4:1, razón por la cual la mayor proporción de las necesidades energéticas son cubiertas por las grasas. Es importante vigilar cualquier ingreso de carbohidratos en la dieta, incluyendo el de algunas pastas dentales.<sup>5</sup>

### PROBLEMAS ASOCIADOS CON LA DIETA

A largo plazo el empleo de la DC no está exenta de efectos colaterales indeseables, como la reducción de la masa ósea, la litiasis renal en pacientes tratados con inhibidores de la anhidrasa carbónica, como zonisamida, topiramato, acetazolamida. Otros efectos colaterales menos importantes son: el cambio de hábito intestinal, la deshidratación, la hipoglicemia, la depleción de carnitina y el bloqueo cardiaco (reportado en un caso).<sup>5,6</sup>

Se han desarrollado tres tipos de dieta cetogénica, la de triglicéridos de cadena larga, que es la más empleada, la de triglicéridos de cadena media, que es menos usada por su poder irritante de la mucosa intestinal y una fórmula para niños (distribuida por Sherwood Industries) que contiene pequeñas cantidades de microlípidos y policosa.<sup>6</sup> Generalmente estas dietas van precedidas de un periodo de ayuno hasta llegar a inducir el estado de cetosis, lo que se hace bajo vigilancia hospitalaria por 3 ó 4 días, lapso que permite vigilar los ajustes metabólicos de los pacientes en la etapa inicial de su manejo dietético antes de establecer la dieta de mantenimiento, proporcionando al mismo tiempo a los padres información acerca de la vigilancia de los niños y sus medidas de control.

El ayuno de 38 horas es suficiente para que el paciente se adapte al estado de cetosis para iniciar la dieta. Durante este periodo puede cursar con hipoglicemia, no siempre sintomática, que hay que vigilar.<sup>6</sup>

### ESTUDIOS CON LA DIETA CETOGÉNICA

Diferentes estudios han permitido evaluar la eficacia de la DC en niños y adultos con epilepsia; Freeman et al<sup>7</sup> reportan en un estudio prospectivo para evaluar la efectividad de esta dieta en el control de las crisis, su tolerancia y apego en 150 niños de 1 a 16 años que tenían dos o más crisis por semana; hacen mención que después de iniciar el ajuste de los niños en el hospital e indicando a los padres los ajustes que deberían hacer por vía telefónica, valoraron a los niños a los 3, 6 y 12 meses de inicia-

do el estudio. Observaron que el promedio de crisis un mes antes de la dieta era de 318, a pesar de tomar, en promedio 5.7 medicamentos. A los tres meses de esta dieta 83% de los niños se mantenía con la dieta, a los 6 meses la mantenían 70% y al año 66%. En ese lapso se obtuvo una disminución igual o mayor del 50% de las crisis en 59% de los niños; a los tres meses ésta fue de 53% y a los 6 meses, y de 44% a los 12 meses, con una buena tolerancia.

Otros autores,<sup>8</sup> sin someter a los niños a ayuno (que en la dieta habitual requiere de 48 a 56 horas y precisa de hospitalización de los pacientes por 3 a 7 días) informan de su experiencia en 17 pacientes de 20 meses de edad a 20 años, al emplear la dieta cetogénica en pacientes externos; señalan la disminución de costos, menos efectos adversos y de errores del personal médico. Hacen notar que la dieta sin ayuno permite una mínima distracción y hace énfasis en la educación a la familia y en la ventaja que para iniciarla no depende de la disponibilidad de una cama de hospital. Reportan que mantuvieron la dieta y a los 4 meses se les evaluó tanto en aspectos clínicos, bioquímicos y en particular de lípidos cotejando los resultados con los obtenidos antes de iniciar la dieta. A los cuidadores se les adiestró 6 horas para el manejo de la dieta, misma que se inició sin ayuno con razón de 2:1 para después incrementarla a 3:1 y 4:1, en 3 a 7 días. El monitoreo se hizo por vía telefónica, con vigilancia del peso, cetonas, número de crisis, medicamentos y tolerancia a los planes dietéticos. Los pacientes regresaron a los tres meses para readjustar la dieta y valorar la eficacia en términos del porcentaje de reducción de las crisis.

Por otro lado, un estudio retrospectivo de los pacientes atendidos en nueve años, entre 1967 a 1975, informa de 41 pacientes menores de 18 años con epilepsia con crisis múltiples en 78% de ellos, iniciándose su padecimiento entre los 2 y 12 años de edad, registrando una media de 5 antiepilepticos para su tratamiento. En estos pacientes la edad de inicio de la dieta cetogénica se hizo entre los 13 meses de edad y los 14 años. De ellos, 78% tenían múltiples episodios de crisis y recibían una media de 5 antiepilepticos con rango de 2 a 12 medicamentos. En 68% la dieta se inició encontrándose los pacientes como externos; de ellos en 3.5% se mantuvieron libres de crisis sin antiepilepticos y 25% con antiepileptico; en 32% hubo mejoría en el control de las crisis, en 37% hubo reducción de los antiepilepticos; en el 35% no hubo ningún efecto y 44% tuvieron mejoría de la alerta. En los que iniciaron la dieta como hospitalizados, 30% estuvieron libres de crisis, 15% libres de crisis sin antiepileptico, 15% mostraron mejoría, en 40% sin efecto alguno; hubo reducción en la frecuencia de las crisis en 40% y mejoría de la alerta en

100%.<sup>9</sup> En conclusión, no hubo una diferencia aparente entre los pacientes según que hubiesen iniciado la DC en el hospital o en forma externa.

Con el propósito de valorar la eficacia y tolerancia de la DC con ayuno, otros investigadores<sup>10</sup> revisaron la experiencia en 54 pacientes sometidos a este manejo durante 23.8 meses; incluyeron en su estudio a pacientes mayores de 15 meses de edad. En ellos evaluaron el porcentaje de reducción con respecto a las crisis registradas en los niños durante la etapa de pretratamiento; y con respecto a la tolerancia mostrada por los niños se entrevistó a los padres; la información obtenida permitió saber que la dieta fue bien tolerada por 21 (58%) y redujo en 75% de ellos las crisis; en 17 de éstos la reducción fue entre 25 a 50% de la frecuencia antes de iniciar la dieta, en los 4 restantes se redujo en 19%. Por otra parte, en 11 de estos 21 niños fue posible retirar los medicamentos antiepilépticos. De los 54 pacientes iniciales 33 suspendieron la dieta por los siguientes motivos: aversión a la comida 8 (con un tiempo medio de tratamiento 10.2 meses); pobre control de las crisis en 16 (con tiempo medio de 8 meses); aversión a la comida y pobre control en 8 (tiempo medio 4 meses); complicaciones médicas en 3; sólo un niño de los 54 se encontró sin medicamento, sin dieta y sin crisis en este estudio.

Otro estudio informa del desenlace de las crisis y los efectos de la dieta en 30 niños con una media de edad de 6.7 años, de los cuales 15 aún estaban con la DC y 15 sin ella;<sup>11</sup> los que abandonaron la dieta dieron las siguientes razones: en 5 falta no haber mejoría de las crisis; en 4 por pérdida de peso, y trastornos gastrointestinales y en 3 por fatiga, problemas de conducta y por no apego a la dieta en 3 niños. En esta investigación se usó para evaluar el desenlace de las crisis, la escala postoperatoria de Engel reportando que 20% estaban libres de convulsiones, 30% habían tenido una mejoría notable y 43% no mostraron mejoría alguna. La reducción significativa de las crisis ocurrió en 57% de los niños y los cambios en ellos fueron rápidos. También en otro reporte<sup>12</sup> se informa de 199 casos con un seguimiento de 6 y 12 meses, de los cuales se mantuvieron con la DC 68 (46%) y de ellos un 58 (41%) mostraron una reducción en la frecuencia de crisis mayor a 50%; encontrándose libre de las crisis 33% del primer grupo y 25% del segundo. Al retiro de la dieta se observó mayor número de recaídas entre quienes padecían de crisis parciales.

#### ESTUDIOS SISTEMÁTICOS

Una revisión sistemática en la búsqueda de evidencia sobre la efectividad de la dieta,<sup>13</sup> en 21 publicaciones que cumplieron con los criterios de inclusión de los autores,

analizaron los datos de 1,367 pacientes con una media de edad de inicio de la dieta de  $5.75 \pm 3.3$  años; diez de estos reportes correspondieron a 594 pacientes seguidos por 12 meses y de ellos 49% aún continuaban con la dieta; encontraron que en 86% de los pacientes hubo una reducción del número de crisis mayor de 50%, encontrando una diferencia en la respuesta de acuerdo a que las crisis fueran generalizadas 64.3%, espasmos infantiles 80.8% y de tipos múltiples 91.7%.

Es pertinente destacar el hecho de que otra revisión sistemática de artículos publicados entre 1996 y 2005 para examinar las evidencias acerca de la efectividad de la dieta cetogénica, no proporcionó información de algún estudio aleatorizado que avalara la respuesta favorable de esta dieta.<sup>14</sup> Sin embargo, recientemente un trabajo aleatorizado aporta datos que apoyan la efectividad de la dieta cetogénica en 73 pacientes asignados a ésta y con respecto a lo observado en 72 de un grupo control; de ellos 54 fueron analizados en el primer grupo y 49 del segundo; a un seguimiento a tres meses 38% con la dieta y 6% del grupo control mostraron una reducción de > 50% en la frecuencia de crisis; en cinco del grupo con dieta reducción de las crisis fue > 90% y hubo diferencias en la efectividad del tratamiento entre los síndromes sintomáticos generalizados y parciales.<sup>15</sup>

#### OTROS ESTUDIOS

Pero también hace poco más de un lustro Wirrell et al<sup>16</sup> reportó un trabajo en el que estudiaron 14 pacientes a quienes se les prescribió la dieta cetogénica sin ayuno. Estos pacientes, una vez hospitalizados, iniciaron el primer día la dieta en razón de 1:1, para seguir después a una razón de 3:1 y después a 4:1, en un lapso de 3 a 4 días. Es conveniente mencionar que en los pacientes externos se acostumbra iniciar la dieta en razón 2:1 para gradualmente llevarla a 4:1 en el mismo lapso. El tiempo de inicio de la cetosis fue de 33 horas (17 h a 48 h) y buena cetosis a las 58 horas (40 h a 84 h); de ellos en 5 de 12 enfermos la dieta se asoció con cambios clínicos favorables, e incluso a 3 de ellos se retiró el antiepiléptico y en 2 fue posible disminuir la dosis del medicamento. Los autores concluyen que el tiempo de cetosis y la eficacia de la dieta sin ayuno es semejante a la dieta con ayuno: con la posibilidad de manifestar una buena cetosis en un periodo de 58 h (rango de 40 a 84 h) y una eficacia para el control de las crisis similar a la iniciada con el ayuno: evitando las complicaciones propias del ayuno como la hipoglucemia. Tal parece que la dieta cetogénica no es un tratamiento moderno en el tratamiento de las crisis epilépticas refractarias y la información reciente permite considerarla como una opción temprana, más

que tardía, cuando el control de las crisis no se haya logrado o los pacientes muestren signos de intolerancia o toxicidad a los antiepilepticos.<sup>1</sup> Es pues una alternativa para el manejo de pacientes con epilepsia refractaria, ofrece la posibilidad de menores efectos colaterales y de eliminar las crisis hasta en 16% con un IC 95% (11.0-21.7), una disminución de las crisis en más del 90 en 32% de los pacientes con un IC 95% (25.3-39.8) y una reducción mayor a 50% en las crisis, en el 56% de los casos [IC 95% de 41.2 a 69.7]<sup>17</sup> lo que facilita el manejo con menor número de medicamentos y a menor dosis. Su empleo es particularmente útil en pacientes con epilepsia refractaria en quien los antiepilepticos de primera y segunda línea han fallado, contamos con estudios que sustentan su efectividad con evidencia científica robusta. Se requiere de un equipo médico y paramédico con experiencia y una familia comprometida con el manejo del paciente para asegurar gran parte del éxito.

## Referencias

- Jarrar RG, Buchhalter JR. Therapeutics in pediatric epilepsy, Part I: The New antiepileptic drugs and the ketogenic diet. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(3): 359-70.
- Zimmerman RS, Sirven JI. An overview of surgery for chronic seizure. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(1): 109-17.
- So EL. Role of neuroimaging in the management of seizure disorders. *Mayo Clin* 2002; 77: 1251-64.
- Kwong KL, Sung WYS, Wong SN, So KT. Early predictors of medical intractability in childhood epilepsy. *Pediatric Neurologic* 2003; 29(1): 46-52.
- Thiele EA. Assessing the efficacy of antiepileptic treatments: The ketogenic diet epilepsy. 2003; 44: 26-29.
- Nordli D. The ketogenic diet: Uses and abuses. *Neurology* 2002; 58: 21-24.
- Freeman JM, Vining EP, Pillai DJ, Pyzik PL, Casey JCI. The ketogenic diet in difficult to control seizures: 150 consecutive cases followed up more than 6 months. *Epilepsia* 1997; 38(Sup): 194-201.
- Williams RL, Coombs SB, Denonville B, Alfonseca SM. Ketogenic diet: Efficacy of outpatient nonfast initiation. *Epilepsia* 1997; 38: 194-8.
- Vaisleib IL, Buchhalter JR, Zupanc ML. In patient versus outpatient initiation of the ketogenic diet, Mayo Clinic Experience (1967-1975). *Epilepsia* 1997; 38: 195-9.
- Thompson JA, VO B, Peterson P. Ketogenic diet: Efficacy and patient tolerance of prolonged therapy for intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38(Supl):195.
- Seidel WT, Davis K, Meet-Ing L, Mitchell WG, Chen LS. Ketogenic Diet: Seizure outcome and parenteral reports. *Epilepsia* 1997; 38: 196-197.
- Hoon Chul K, Joo K Y, Kim, Dong Wook Kim D, Dong H. Efficacy and safety of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy: Korean Multicentric Experience. *Epilepsia* 2005; 46(2): 272-9.
- Henderson CB, Alder SC, Lyon JL, Filloux F, Caplin DA. 2004; 62(Suppl 7): A250-51.
- Levy R, Cooper P. Ketogenic diet for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD001903. DOI: 10.1002/14651858.CD001903. 10.1002/14651858.CD001903.
- Neal EG, Chaff HE, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzmonroe G et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 500-06.
- Wirrel EC, Darwishi HZ, Williams- Djur Ch, Blackman M, Lange V. Is a fast necessary when initiating the ketogenic diet? *Epilepsia* 2002; 43: 216-8.
- Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: a systematic review of efficacy. *Pediatrics* 2000; 105: 46-9.

### Correspondencia:

Justina Sosa Maldonado  
Jefatura de Neurología Pediátrica  
Hospital General Centro Médico La Raza  
Av. Vallejo y Jacarandas s/n  
Col. La Raza Azcapotzalco, D.F.  
Tel. 57742900 ext. 23464  
tin@sosa@yahoo.com