

Dieta cetogénica en enfermedad convulsiva infantil: certidumbres e incertidumbres

Ketogenic diet in infantile convulsive disease: certainties and uncertainties

Autores

Martha Luz Barrera Pongutá/Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia-UPTC-

Correo: martu.barrera@gmail.com

Esneider Johanna Sánchez Torres/Fundación Universitaria San Martín

Correo: Johat122@hotmail.com

Sergio Ignacio Umbarila Rubio/Universidad Juan N Corpas

Correo: sergio87_84@hotmail.com

Andrea Carolina Mendoza Pérez/Corporación Universitaria Juan N. Corpas

Jimmy Andrés Regalado Lancheros/ Fundación Universitaria San Martín

Correo: andresterceromedicina@hotmail.com

Colombia

Resumen

Introducción: Los cuerpo cetónicos –lo que incluye el D-beta-hidroxitirato, L-beta-hidroxitirato, el acetoacetato, butirato, acetato y la acetona-, son un grupo de moléculas, producto de dos situaciones la baja suplencia de oxígeno y/o el bajo aporte de carbohidratos, que favorece que el acetyl-CoA (acetato activado con la Coenzima A derivado de la vitamina B5) forme por unión de condensación química, moléculas más complejas, que por las circunstancias mencionadas no pueden llegar a entrar en la ruta de la gluconeogénesis, para así generar glucosa (1,2). La dieta cetogénica es un tipo de terapéutica caracterizada por un régimen alto en lípidos y baja en glúcidos, la cual surge como alternativa de tratamiento en varios transtornos (3,4), desde enfermedades neurológicas como psiquiátricas (3,5) tales que Desórdenes Convulsivos, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de



Parkinson, Desórdenes del Sueño, Autismo, Migraña y Esclerosis Lateral Amiotrófica, al igual que en enfermedades como el Cáncer (3,5,6). También se ha evidenciado como un propuesta y alternativa terapéutica en enfermedades mitocondriales (6).

Objetivo: Afianzar un conocimiento básico sobre los posibles mecanismos y los probables ámbitos terapéuticos.

Método: A partir de la revisión de la literatura de textos científicos se buscará en consenso especificar la relación entre la dieta cetogénica y la enfermedad convulsiva infantil, así como dar una mirada certera a la historia de la misma.

Conclusiones: La glucosa es el principal sustrato energético de las neuronas en ciertas condiciones, por ejemplo, en el hambre, estas células también podrían usar cuerpos cetónicos. Este enfoque se utiliza en condiciones clínicas como la dieta cetogénica. La dieta cetogénica es en realidad un modelo bioquímico de ayuno. Incluye reemplazar los carbohidratos por grasas en la comida diaria. La síntesis de cuerpos cetónicos β -hidroxibutirato, acetoacetato y acetona comienza una vez que las reservas de glucógeno se han agotado en el hígado. La dieta cetogénica se puede usar para tratar afecciones clínicas, principalmente epilepsia. El mecanismo de acción neuroprotectora de la dieta cetogénica no está muy claro. Se muestra que los cuerpos cetónicos influyen en las neuronas en tres niveles diferentes, a saber, los niveles metabólicos, de señalización y epigenético. Los cuerpos cetónicos no siempre son neuroprotectores. A veces pueden ser tóxicos para el cerebro. La cetoacidosis, que es una complicación muy peligrosa de la diabetes mellitus o el alcoholismo, puede tomarse como ejemplo. Todavía no se ha establecido el mecanismo exacto de cómo las propiedades neuroprotectoras de los cuerpos cetónicos revierten a neurotóxicos.

Palabras clave: Convulsiones, dieta cetogénica, cetosis epilepsia, GABA, homeostasis, metabolismo, neurona

Abstract

Convulsive diseases and syndromes are a large group of disorders, which are mainly explained by a syndrome of brain dysfunction, induced by alterations in the excitability of certain foci of neurons. Despite important advances in neurosurgical technique and antiepileptic drugs, recurrent epileptic seizures remain a real problem, intractable and lead to serious morbidity. The ketogenic diet appears as an alternative, it refers to a diet



rich in fats, low in carbohydrates and adequate in proteins, where the molecular and cellular mechanisms that explain the antiepileptic effects of the ketogenic diet, are not yet well understood. The therapeutic effects of the ketogenic diet in convulsive disease may include neuronal metabolism per se, neurotransmitter function, neuronal membrane potential, mitochondrial membrane potential, and even an antioxidant effect. It is the objective of this article to consolidate a basic knowledge about the possible mechanisms and the probable therapeutic areas.

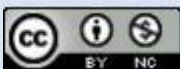
Introduction: *The ketone bodies –which includes D-beta-hydroxybutyrate, L-beta-hydroxybutyrate, acetoacetate, butyrate, acetate and acetone-, are a group of molecules, product of two situations, low oxygen supplementation and / or low carbohydrate intake, which favors that acetyl-CoA (acetate activated with Coenzyme A derived from vitamin B5) forms by union of chemical condensation, more complex molecules, which by circumstances can not get into the path of gluconeogenesis, in order to generate glucose (1,2). The ketogenic diet is a type of therapy characterized by a high lipid and low carbohydrate regime, which arises as an alternative treatment in several transducers (3,4), from diseases neurological as psychiatric (3,5) tales that Seizure Disorders, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Sleep Disorders, Autism, Migraine and Amyotrophic Lateral Sclerosis, as in co-illnesses or Cancer (3,5, 6). It has also been evidenced as a proposal and therapeutic alternative in mitochondrial diseases (6).*

Objective: *to strengthen basic knowledge about possible mechanisms and probable therapeutic mechanisms.*

Method: *From the review of the literature of scientific texts, the consensus will be sought to specify the relationship between the ketogenic diet and childhood seizure disease, as well as to give an accurate look at its history.*

Conclusions: *Glucose is the main energy substrate of neurons under certain conditions, for example, in hunger, these cells can also use ketone bodies. This approach is used in clinical conditions such as the ketogenic diet. Which is really a biochemical model of fasting. It includes replacing carbohydrates with fats in daily food. The synthesis of ketone bodies β -hydroxyubutyrate, acetoacetate and acetone begins once glycogen stores have been depleted in the liver. The ketogenic diet can be used to treat clinical conditions, mainly epilepsy. The mechanism of neuroprotective action of the ketogenic diet is not very clear. It is shown that ketone bodies influence neurons at three different levels, a saber, metabolic, signaling and epigenetic levels. Ketone bodies are not always neuroprotective. Sometimes they can be toxic to the brain. Ketoacidosis, which is a very dangerous complication of diabetes mellitus or alcoholism, can be taken as an example. The exact mechanism of how the neuroprotective properties of ketone bodies revert to neurotoxic has not yet been established.*

KEY WORDS: *epilepsy, GABA, homeostasis, ketogenic diet, ketosis, metabolism, neuron, seizure.*



Historia

Las enfermedades y síndromes convulsivos son un gran grupo de trastornos, que se explican principalmente por un síndrome de disfunción cerebral, inducido por alteraciones en la excitabilidad de ciertos focos de neuronas. A pesar de los importantes avances, en la técnica microquirúrgica y de los fármacos antiepilépticos, las crisis epilépticas recurrentes siguen siendo un verdadero problema, intratables y conducen a una grave morbilidad.

La dieta cetogénica aparece como una alternativa, se refiere a una dieta rica en grasas, baja en carbohidratos y adecuada en proteínas, donde los mecanismos moleculares y celulares que explican los efectos antiepilépticos de la dieta cetogénica, aún no se conocen bien a fondo. Los efectos terapéuticos de la dieta cetogénica en enfermedad convulsiva pueden incluir el metabolismo neuronal *per se*, la función neurotransmisora, el potencial de membrana neuronal, el potencial de membrana mitocondrial, e incluso, un efecto antioxidante (7).

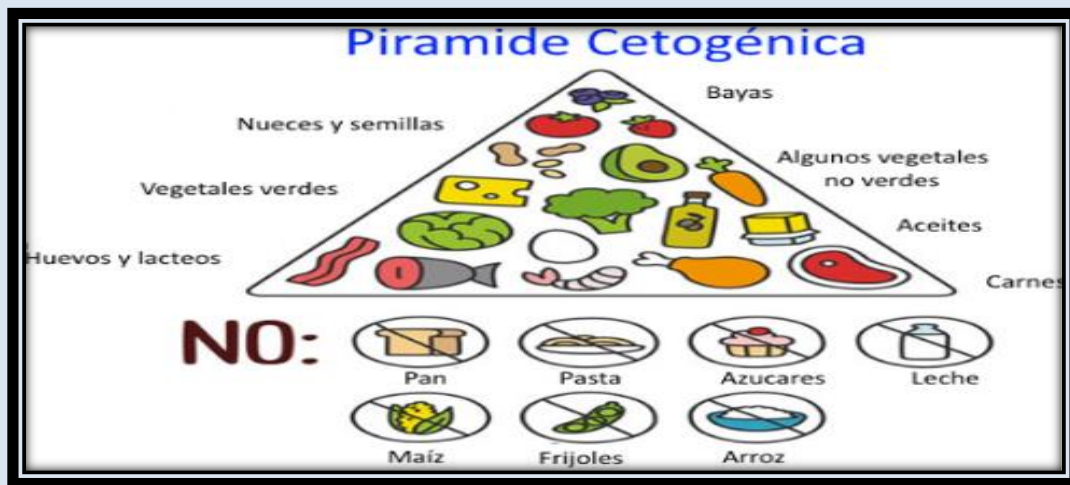


Imagen 1. Pirámide cetogénica. Tomada y modificada con fines académicos de la Asociación De Nutrición en Colombia, 2018

Si bien, desde la antigüedad los regímenes dietarios comenzaron a formar parte del manejo frente a enfermedades, históricamente la primera evidencia histórica del uso de la terapia cetónica, se debe al médico Russell M. Wilder de la Clínica Mayor, quien introdujo este tipo de terapia en los

años 1920 en el manejo de la Epilepsia, tras una observación de como el osteópata Hugh Conklin logrará el control de un paciente pediátrico, con una dieta inductora de inanición (8,9). y posteriormente, en la misma institución el Doctor Peterman, sigue en la misma línea (10). Si bien, hay que aclarar que el primer reporte en occidente moderno es francés (11).

Grandes sistemas enzimáticos cetogénicos

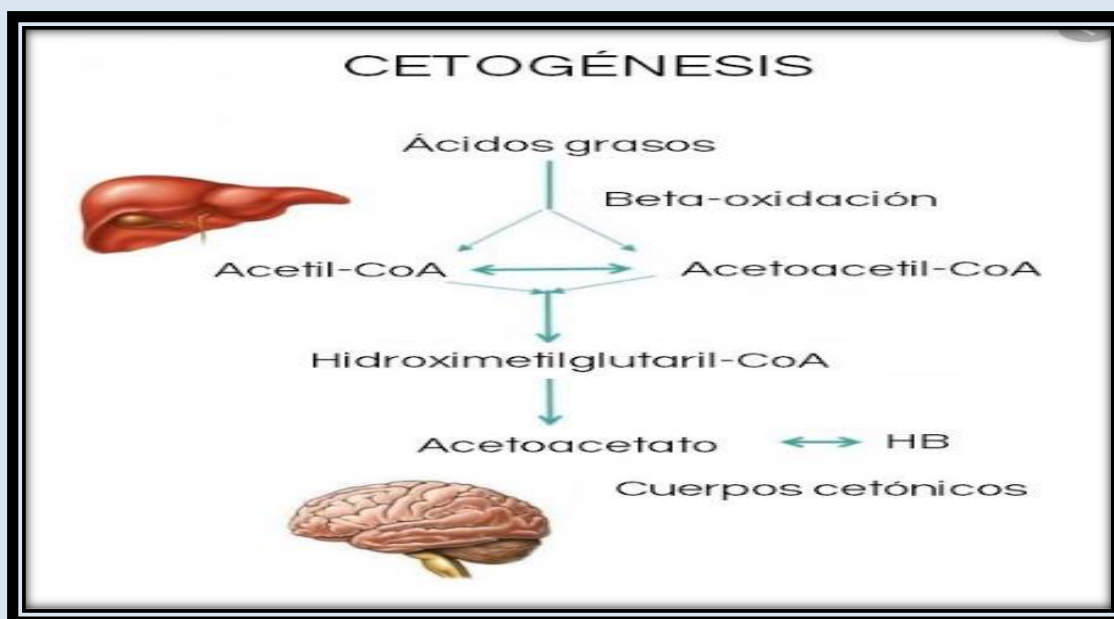


Imagen 2. Cetogénesis. Tomada y modificada con fines académicos de la Asociación De Nutrición en Colombia, 2018.

El principal sitio de producción de cuerpo cetónicos es la matriz mitocondrial (mitosol) de los hepatocitos, y su tasa de producción y relativamente proporcional a la oxidación total de lípidos. Después del transporte de cadenas de ácidos grasos activadas (acil-coA), y la beta-oxidación por un sistema oxidativo especializado, se produce acetil-coA, el cual se comienza a condensar hacia distintos cuerpos cetónicos, siendo la enzima condensante (paso limitante) la 3-hidroxi-metil-glutaril-CoA-Sintasa (isoforma 2) –HMGCS2-, y con el rol subsecuente de la enzima Hidroxi-metil-glutaril-CoA-Liasas (HMGCL), para así garantizar la liberación final de cuerpos cetónicos (en particular el D-beta-hidroxi-



butirato y el aceto-acetato) al citosol del hepatocito y de ahí su flujo hacia la circulación sistémica (1,2,9).

En los tejidos extrahepáticos se captan los cuerpos cetónicos, y son dirigidos hacia el mitosol de las mitocondrias, donde la enzima fundamental para su uso dentro de las rutas metabólicas, es la enzima Succinil-CoA:3-oxoácido-CoA-transferase (SCOT), que los activa con Coenzima A, para entrar a la síntesis de la molécula Citrato, la cual ulteriormente acaba dentro del Ciclo de Krebs, para garantizar así la síntesis de Adenosina-Trifosfato (ATP) (1,2,9).

Mecanismo de acción (bases celulares y moleculares)

El principal sitio de producción de cuerpo cetónicos es la matriz mitocondrial (mitosol) de los hepatocitos y su tasa de producción, es relativamente proporcional a la oxidación total de lípidos. Después del transporte de cadenas de ácidos grasos activadas (acil-coA) y la beta-oxidación por un sistema oxidativo especializado, se produce acetil-coA, el cual se comienza a condensar hacia distintos cuerpos cetónicos, siendo la enzima condensante (paso limitante), la 3-hidroxi-metil-glutaril-CoA-Sintasa (isoforma 2) –HMGCS2- y con el rol subsecuente de la enzima Hidroxi-metil-glutaril-CoA-Liasas (HMGCL), para así garantizar la liberación final de cuerpos cetónicos (en particular el D-beta-hidroxi-butirato y el aceto-acetato) al citosol del hepatocito y de ahí su flujo hacia la circulación sistémica (1,2,9).

En los tejidos extrahepáticos se captan los cuerpos cetónicos, y son dirigidos hacia el mitosol de las mitocondrias, donde la enzima fundamental para su uso dentro de las rutas metabólicas, es la enzima Succinil-CoA:3-oxoácido-CoA-transferase (SCOT), que los activa con Coenzima A, para entrar a la síntesis de la molécula Citrato, la cual ulteriormente acaba dentro del Ciclo de Krebs, para garantizar así la síntesis de Adenosina-Trifosfato (ATP) (1,2,9).

Mecanismo de acción (bases celulares y moleculares)

El primer estudio que se realizó sobre el rol de la dieta cetogénica y sus mecanismos de acción en trastornos convulsivos, de manera conjunta tanto



en animales como en pacientes pediátricos, data de 1964 (12,13). Si bien durante décadas ha habido mayor abundancia de estudios en adultos, dado un perfil de seguridad mayor en relación a los pacientes pediátricos, en las dos últimas décadas se ha desarrollado mayor de cantidad de estudios neuropediátricos que han permitido descubrir que hay resiliencia nutricional en estos pacientes, frente al temor de no recomendación porque la nutrición con carbohidratos es vital durante el crecimiento y desarrollo, con el potencial nocivo de un déficit nutricional, sumada a la inmadurez de la actividad de las lipasas digestiva, y la función hepática en relación a los lípidos, y la dudosa gran dificultad para generar y mantener el estado cetósico.

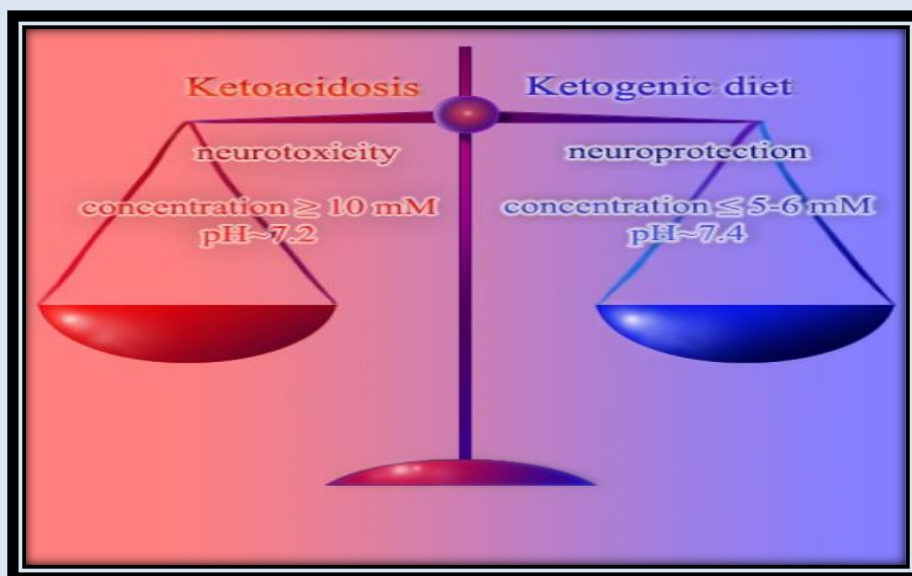


Imagen 3. Cetogénesis. Tomada y modificada con fines académicos de la Asociación De Nutrición en Colombia, septiembre 2018. Vol 21.

La dieta cetogénica actúa a través de una combinación de mecanismos, teniendo como base la restricción de glucosa per se y el efecto de los cuerpos cetónicos, lo cual decanta en vías relacionadas a receptores, señalización celular, canales iónicos, enzimas del metabolismo intermedio, y ahora es claro el papel de la modulación epigenética. Una de las disyuntivas es saber qué cuerpo cetónico en específico inhibe, altera, modula o estimula una vía u otra. Los potenciales mecanismos celulares, moleculares y otros,

relacionados a la acción de los cuerpos cetónicos, los cuáles resultan en ocasiones contradictorios, son:

1. Acción de moléculas como el beta-OH-butilato sobre el receptor de membrana celular asociado a sistema de proteínas G: GPR41. Este proceso ha sido involucrado con la inhibición del receptor mencionado, con la consecuente estimulación de la actividad del sistema nervioso autónomo simpático (11-14).

2. Acción de moléculas como el beta-OH-butilato sobre el receptor de membrana celular asociado a sistema de proteínas G: GPR109 (11-14).

Estos procesos están relacionados con:

- Aumento de la vasodilatación cutánea mediada por prostaglandinas PGD2 y PGE2.
- Aumento del transporte reverso del Colesterol
- Neuroprotección
- Disminución de la Lipasa de Triglicéridos hormono-sensible.
- Disminución de la Lipólisis
- Disminución de la Aterosclerosis
- Efecto Anti-inflamatorio
- Disminución en la Hormona de Crecimiento

3. Regulación Epigenética (11-14,15).

- Aumentos de la beta-hidroxi-butilación del material genómico

- Disminución de la desacetilación del material genómico

4. Regulación de doble vía de la microbiota gastrointestinal (11-14,16)

5. Mediante mecanismos aún desconocidos:

- -Estimulación de la anticipación de alimentos
- -Disminución del apetito
- -Disminución de la actividad inmunológica, a través de la inhibición del sistema NLRP3 (NACHT, NOD-like receptor protein 3, and PYD domains contain protein 3).

Dieta cetogenica como mecanismo protector

El mecanismo de acción neuroprotectora de la dieta cetogénica no está muy claro. Se muestra que los cuerpos cetónicos influyen en las neuronas en tres niveles (14).



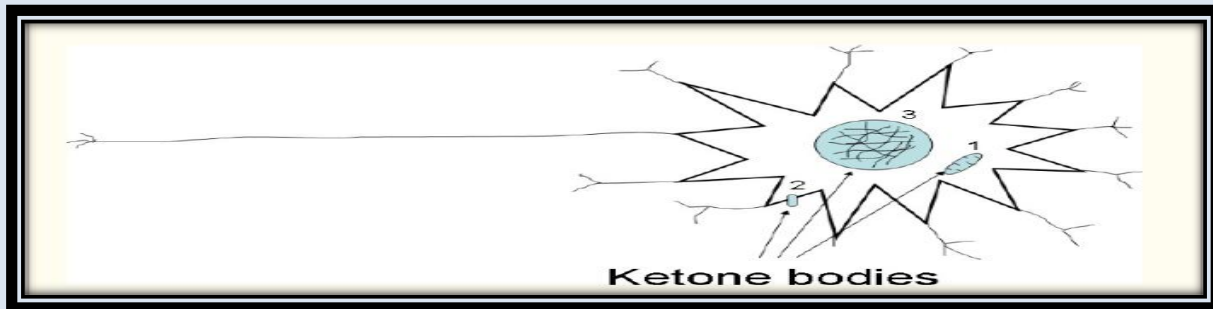


Imagen 4. Cuerpo cetónico. Tomada y modificada con fines académicos de la Asociación De Nutrición en Colombia, 2018.

1) **Bioenergética y nivel metabólico.** Los cuerpos cetónicos pueden servir como sustratos de energía más (15). o menos efectivos en comparación con la glucosa. La inhibición de la endocitosis en sinaptosomas cerebrales de ratas después del reemplazo de glucosa por β -hidroxibutirato en medio de incubación es el ejemplo de sustrato energético menos efectivo (16). Además, vale la pena señalar que la glucólisis se pasa por alto en las neuronas alimentadas con monocarboxilato y, en consecuencia, se disipan los microdominios de trifosfato de adenosina (ATP), que son generados por enzimas glucolíticas. Los cuerpos cetónicos también pueden influir en el equilibrio entre la síntesis de glutamato y ácido γ -aminobutírico (GABA). Esto conduce a una frecuencia excesiva de GABA en el sistema nervioso central y la prevalencia de la transmisión sináptica inhibitoria (16).

2) **Nivel de señalización.** Puede ser demostrado que un cuerpo de cetona puede funcionar como un ligando para el receptor de ácido G-hidroxicarboxílico (HCA) 2 unido a la proteína (16). La dieta cetogénica puede inhibir la activación de las células microgliales, promover un fenotipo neuroprotector en la microglía y modificar el nivel de interleucina que proporciona acción antiinflamatoria en el cerebro (17). Al menos parcialmente, estos efectos están al medio por HCA2 ubicado en células microgliales (17). HCA2 pertenece a los receptores unidos a la proteína G que disminuyen el nivel de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) (Blad et al., 2012), sin embargo, aún se desconoce en detalle cómo regulan las células microgliales.

3) **Nivel epigenético.** Los mecanismos epigenéticos requieren una capacidad de control adaptativo en la regulación de la expresión genética que permite

que un organismo se adapte a un entorno cambiante (14). La regulación epigenética es cambios funcionalmente relevantes en el genoma que no implican un cambio en una secuencia de nucleótidos. Ejemplos de mecanismos que conducen a cuantiosos cambios son la metilación del ADN y la modificación de histonas. El β -hidroxibutirato de forma similar al butirato es un inhibidor de la histona desacetilasa. La inhibición de la histona desacetilasa conduce cambios en el plegamiento de las histonas y el aumento de la síntesis de enzimas antioxidantes (17).

Certidumbre e incertidumbres en el paciente convulsivo pediátrico

Si bien la literatura apoya el uso de la dieta cetogénica, aún hay ciertas grandes dudas en relación a su uso en pacientes pediátricos. A continuación, se exponen y se fundamentan:

1. **Cetosis vs. Cetonemia:** ¿Es la dieta cetogénica, similar a la cetosis del hambre y a la cetosis del diabético descompensado?
2. **Las dietas altas en lípidos son desagradables** y difíciles de calcular y preparar en pacientes pediátricos.
3. **Las dietas altas en grasas no deben usarse en bebés y niños pequeños**, por la potencial inmadurez del sistema de lipasas digestivo.
4. **Las dietas altas en grasa promocionan el aumento de índice de masa corporal**, y por ende, sobrepeso y obesidad en la niñez.
5. **La dieta cetogénica se asocia a desarrollo de Aterosclerosis.**
6. **La dieta cetogénica es inapropiada para la salud y desarrollo del niño.**
7. **La dieta cetogénica sólo está indicada cuando todos los tratamientos anticonvulsivantes hayan fallado**, es decir, en trastornos convulsivos refractarios.

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas

Protección de personas y animales: Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo



momento, se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes

Confidencialidad de datos: Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación: No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial conflicto de interés(es): Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.



Referencias

1. Nelson DL, Cox MM. Lininger Principles of Biochemistry. 7th Edition. W. H. Freeman; Seventh edition, 2017.
2. Gropper SS, Smith JL, Carr TP. Advanced Nutrition and Human Metabolism 7th Edition. Cengage Learning, 2017.
3. Kossoff E, Freeman JM, Rubenstein JE, et al. Ketogenic Diets: Treatments for Epilepsy and Other Disorders. Demos Health Series. Editor Demos Medical Publishing, 2011.
4. Massino SA (Editor). Ketogenic Diet and Metabolic Therapies: Expanded Roles in Health and Disease. 1st Edition. Oxford University Press, 2016.
5. van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. Eur J Paediatr Neurol 2016;20:798-809. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.07.009.
6. Gano LB, Patel M, Rho JM. Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. J Lipid Res 2014;55:2211-28. doi:10.1194/jlr.R048975.
7. Wheless JW. History and origin of the ketogenic diet. In: Stafstrom CE, Rho JM, editors. Epilepsy and the ketogenic diet. Totowa: Humana Press; 2004. ISBN 1-58829-295-9.



8. Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2008; 49(Suppl 8): 3–5.
9. Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metab* 2017;25:262-284. doi: 10.1016/j.cmet.2016.12.022.
10. Augustin K, Khabbush A, Williams S, et al. Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. *Lancet Neurol.* 2018 Jan;17(1):84-93. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30408-8.
11. Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, et al. Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *Nutr Neurosci* 2019 Jun 26:1-10. doi: 10.1080/1028415X.2019.1627769. [Epub ahead of print]
12. Boison D. New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. *Curr Opin Neurol* 2017;30:187-192. doi: 10.1097/WCO.0000000000000432.
13. Clanton RM, Wu G, Akabani G, Aramayo R. Control of seizures by ketogenic diet-induced modulation of metabolic pathways. *Amino Acids* 2017;49:1-20. doi: 10.1007/s00726-016-2336-7.
14. Zhang Y, Xu J, Zhang K, et al. The Anticonvulsant Effects of Ketogenic Diet on Epileptic Seizures and Potential Mechanisms. *Curr Neuropharmacol* 2018;16:66-70. doi: 10.2174/1570159X15666170517153509.
15. Chen F, He X, Luan G, Li T. Role of DNA Methylation and Adenosine in Ketogenic Diet for Pharmacoresistant Epilepsy: Focus on Epileptogenesis and Associated Comorbidities. *Front Neurol* 2019;10:119. doi: 10.3389/fneur.2019.00119. eCollection 2019.
16. Dahlin M, Prast-Nielsen S. The gut microbiome and epilepsy. *Biomedicine* 2019;44:741-746. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.05.024.
17. Fedorovich SV, Voronina PP, WA seem TV. Ketogenic diet versus ketoacidosis: what determines the influence of ketone bodies on neurons? *Neural Regen Res* 2018; 13:2060-2063. doi: 10.4103/1673-5374.241442.

