



VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA DIETA CETOGÉNICA



Dámaris Villalón Rodríguez.

Facultad de Farmacia.

Universidad de Sevilla.

Curso 2019/2020



Ventajas y desventajas de la dieta cetogénica.

TRABAJO FIN DE GRADO.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

Alumno/a: Dámaris Villalón Rodríguez.

Tutor/a: Ana María Espinosa Oliva.

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular.

Facultad de Farmacia.

Universidad de Sevilla.

Sevilla, Julio 2020.

RESUMEN.

La dieta cetogénica es un plan nutricional que se caracteriza por un bajo consumo de carbohidratos, una cantidad moderada de proteínas y una ingente cantidad de grasas. Este tipo de dieta imita el estado de ayuno donde al haber bajos niveles de glucosa en sangre se usa la grasa principalmente como fuente de energía.

Esta dieta fue creada en 1921 por el Dr. Wilder para tratar la epilepsia refractaria en niños, pero a día de hoy se ha comprobado que su uso podría resultar beneficioso para el tratamiento de diversas patologías como la diabetes, enfermedades neurodegenerativas como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, el síndrome del ovario poliquístico e incluso para el tratamiento de diversos tipos de cáncer. Otro de los usos más extendido de la dieta cetogénica es como tratamiento del sobrepeso y la obesidad.

Este tipo de dieta es una dieta estricta, en la que el contaje de carbohidratos representa una parte esencial, por lo que debería ser llevada por un especialista para controlar el estado de cetosis ya que es esencial no abandonar el estado de cetosis para que la dieta sea útil. Pero no es una dieta exenta de efectos secundarios tales como la aparición de cálculos renales, daño hepático o alteración del perfil lipídico, entre otros. Además, no es una dieta compatible con algunas patologías como porfiria o acidurias orgánicas.

En la presente revisión bibliográfica nos centraremos en las principales ventajas y desventajas que puede tener el uso de esta dieta cetogénica en diferentes patologías, así como los efectos secundarios y las contraindicaciones que presenta.

Palabras clave: dieta cetogénica, cetosis, cuerpos cetónicos.

ABSTRACT

The ketogenic diet is a nutritional plan that is characterized by low carbohydrate consumption, a moderate amount of protein and a huge amount of fat. This type of diet mimics the fasting state where there are low blood glucose levels, so fat is used mainly as an energy source.

This diet was created in 1921 by Dr. Wilder to treat refractory epilepsy in children, but today it has been proven that its use could be beneficial for the treatment of various pathologies such as diabetes, neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson' disease, polycystic ovary syndrome and even for the treatment of various

types of cancer. Another of the most widespread uses of the ketogenic diet is as a treatment for overweight and obesity.

This type of diet is a strict diet, in which the carbohydrate count represents an essential part, so it should be carried out by a specialist to control the state of ketosis, because it is essential not to leave the state of ketosis so that the diet be useful. But it is not a diet without side effects such as the appearance of kidney stones, liver damage or the alteration of the lipid profile, among others. In addition, it is not a diet compatible with some pathologies such as porphyria or organic acidurias.

In this bibliographic review we will focus on the main advantages and disadvantages that the use of this ketogenic diet can have in different pathologies, as well as side effects and contraindications that presents.

Key words: ketogenic diet, ketosis, ketone bodies.

ÍNDICE

1.Introducción.....	6
1.1 Cetosis y dieta cetogénica.....	6
1.2 Tipos de dieta cetogénica.....	8
1.2.1 Dieta cetogénica rica en triglicéridos de cadena media.	8
1.2.2 Dieta Atkins modificada	9
1.2.3 Dieta de bajo índice glucémico.....	10
2. Objetivos.....	12
3. Metodología.....	13
4. Resultados y discusión.....	14
4.1 Ventajas del uso de la dieta cetogénica.	14
4.1.1 Uso de la dieta cetogénica como tratamiento de la epilepsia.....	14
4.1.2 La dieta cetogénica y la pérdida de peso.	16
4.1.3 La dieta cetogénica y la diabetes.....	18
4.1.4 La dieta cetogénica en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas	20
4.1.4.1 Alzheimer.	20
4.1.4.2 Parkinson.....	22
4.1.4.3 Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa 1.	22
4.1.5 Dieta cetogénica y cáncer.....	23
4.1.6 Síndrome de ovario poliquístico.....	25
4.1.7 Dieta cetogénica y acné	25
4.2 Desventajas del uso de la dieta cetogénica.....	26
4.2.1 Efectos adversos generales.....	26
4.2.2 Dieta cetogénica y gripe cetogénica o ‘keto flu’.....	27
4.2.3 Dieta cetogénica y cálculos renales.	27

4.2.4 La dieta cetogénica y el perfil lipídico.	28
4.2.5 Dieta cetogénica y alteraciones cardiovasculares.	30
4.2.6 La dieta cetogénica y problemas hepáticos.	31
4.2.7 Prurigo pigmentoso.	31
4.2.8 Contraindicaciones de la dieta cetogénica en diversas patologías.	32
5. Conclusiones.	34
Bibliografía.	36

1.Introducción.

1.1 Cetosis y dieta cetogénica.

Cuando existe una situación de ayuno o un bajo consumo de carbohidratos durante un periodo prolongado, el cuerpo tiende a entrar en cetosis. La cetosis es una situación metabólica que es originada por un déficit de carbohidratos en la que la oxidación de los ácidos grasos se desvía a la producción de cetonas en el hígado (Deemer et al., 2020).

Debido a que cuando se entra en cetosis existen reservas insuficientes de glucosa, el cuerpo tiende a buscar otras fuentes de energía ya que la glucosa es necesaria para la producción de oxalacetatos, que es un importante metabolito intermedio de diversas rutas metabólicas. Además, ante esta escasez de glucosa, el sistema nervioso central no puede usar ácidos grasos ya que no atraviesan la barrera hematoencefálica (Paoli, 2014). La fuente de energía alternativa se encuentra en la sobreproducción de acetil coenzima A, que deriva en la producción del combustible alternativo, los cuerpos cetónicos.

La dieta cetogénica es un plan de alimentación basado en el bajo consumo de carbohidratos, alto consumo de grasas y consumo moderado de proteínas, con el fin de que se genere en el cuerpo una situación de cetosis similar a la que se produce cuando existe una situación de ayuno. Por tanto, el objetivo de la dieta cetogénica es que el cuerpo empiece a usar como fuente de energía a los cuerpos cetónicos, que son producidos a partir de la degradación de la grasa, en vez de utilizar la glucosa. Por eso es una dieta basada en la disminución del consumo de hidratos de carbono (Avila, 1922).

En este tipo de dieta, la relación de grasa frente a carbohidratos y proteína varía entre 2:1 y 4:1, componiéndose de 1g/kg de proteína, 10-15 gr de carbohidratos diarios, siendo el resto de las calorías consumidas como ácidos grasos de cadena larga (90% de la energía total consumida) (Wheless, 2008). Así se pretende forzar al cuerpo a usar la grasa como fuente primaria de energía. Los alimentos que se suelen ingerir al seguir una dieta cetogénica son alimentos apetecibles debido a su alto contenido en grasa. Suelen ser tocino, huevos, aceite de oliva, pescados, aves, aguacate, etc. (Avila, 1922).

Existen tres tipos de cuerpos cetónicos: acetona, acetoacetato y D-β-hidroxiacetato. La acetona es producida en baja cantidad y, además, es exhalada ya que es un compuesto volátil, produciendo un olor del aliento característico (Sumithran and Proietto, 2008). El principal cuerpo cetónico producido es el acetoacetato, pero la cetona circulante primaria es el D-β-hidroxiacetato (Paoli et al., 2013). Ambos se excretan por la orina.

Tras 3 o 4 días de ayuno o de seguir una dieta muy reducida en carbohidratos, como la dieta cetogénica, en la matriz mitocondrial del hígado tendrá lugar la producción de estos cuerpos cetónico o cetogénesis ya que es necesario suplir la energía necesaria (Paoli, 2014). Como muestra la figura 1, primeramente, se da la formación de acetoacetato al condensarse enzimáticamente dos moléculas de acetil-CoA en el hígado, siendo esta reacción catalizada por la tiolasa. Seguidamente, el acetoacetil-CoA y el acetil-CoA se condensan para formar el β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA (HMG-CoA), que se rompe formando acetoacetato libre y acetil-CoA. Este acetoacetato puede dar lugar a la formación de acetona mediante la reacción catalizada por la enzima acetoacetato descarboxilasa. También podría sufrir la acción de la enzima mitocondrial D- β -hidroxibutirato deshidrogenasa, que es específica para el estereoisómero D, dándose una reducción irreversible del acetoacetato a D- β -hidroxibutirato (Nelson and Cox, 2005).

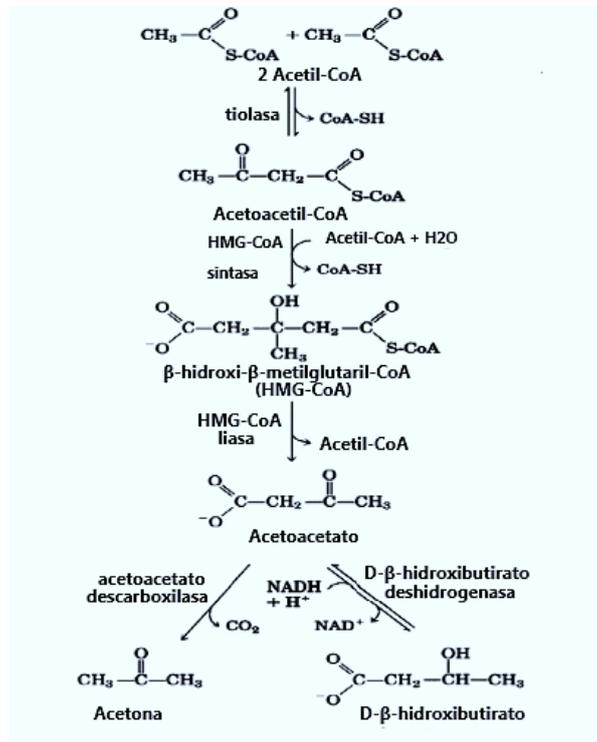


Fig. 1: Proceso de formación de cuerpos cetónicos o cetogénesis (Adaptado de Paoli, 2014).

Por otro lado, la cetólisis es el proceso mediante el cual los cuerpos cetónicos pasan a acetil-CoA, el cual interviene en el proceso de producción de energía. Este proceso ocurre en las mitocondrias de los tejidos extrahepáticos y en él el D- β -hidroxibutirato pasa a acetoacetato nuevamente, que luego se transforma en acetoacetil-CoA. Finalmente, y a

partir de este último compuesto, se forman dos moléculas de acetil-CoA que son oxidadas en el ciclo de Krebs para la producción de energía (Paoli, 2014).

En condiciones normales la concentración sanguínea de cuerpos cetónicos es menor a 0.3 mmol/L. Esta concentración es muy baja en comparación con la de glucosa (4 mmol/L), por lo que dado que cuando la concentración de cuerpos cetónicos oscile los 4 mmol/L éstos podrán ser usados como fuente de energía por el sistema nervioso central (Paoli, 2014).

Para comprobar que el cuerpo ha entrado en cetosis podemos medir la cantidad de cuerpos cetónicos mediante el aliento, mediante la orina o mediante un análisis de sangre.

1.2 Tipos de dieta cetogénica.

Además de la dieta cetogénica clásica, explicada anteriormente, se crearon algunas variaciones de ésta como la dieta cetogénica rica en triglicéridos de cadena media (TCM), la dieta Atkins modificada (MAD, del inglés *Modified Atkins Diet*) y la dieta de bajo índice glucémico (LGIT, del inglés *Low Glycemic Index Treatment*). Como se observa en la figura 2, principalmente se diferencian, entre otras cosas, en el porcentaje de grasas, proteínas y carbohidratos consumidos en cada caso.

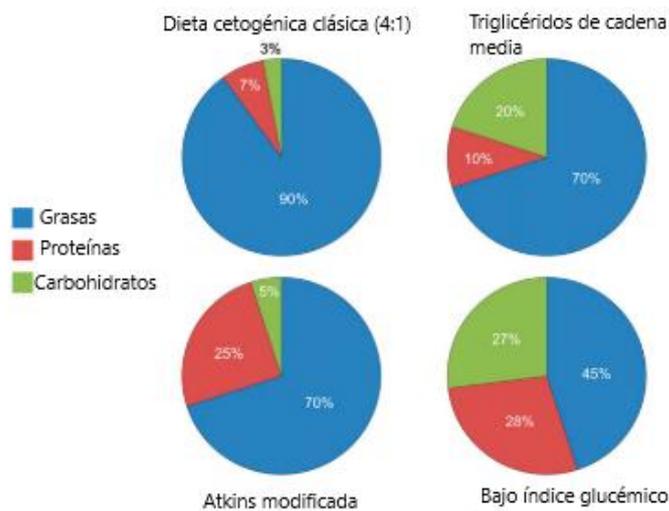


Fig.2: Comparación de la ingesta de grasas, proteínas y carbohidratos en los cuatro tipos de dieta cetogénica (Adaptado de Gano et al., 2014)

1.2.1 Dieta cetogénica rica en triglicéridos de cadena media.

La dieta rica en TCM es una variación de la dieta cetogénica en la que se usan los TCM como componente graso. Esta dieta se describió en 1971 indicando su similitud en los

efectos anticonvulsivos con la dieta cetogénica clásica (Gano et al., 2014). Fue desarrollada para lograr una mejor palatabilidad consiguiendo un mayor consumo de hidratos de carbono y de proteínas, ya que se alcanzan los niveles cetogénicos antiepilépticos antes. Esto es debido a que los TCM provocan una mayor cantidad de cuerpos cetónicos por kilocaloría de energía que los triglicéridos de cadena larga (TCL) (Reid et al., 2014).

Los ácidos grasos de cadena media son aquellos que tienen entre 6 y 12 átomos de carbono. Los triglicéridos derivados de estos ácidos grasos proporcionan un 25% de calorías menos que TCL, es decir, los triglicéridos derivados de ácidos grasos de cadena media proporcionan 6,8 cal/g y los TCL, 9 cal/g (Sáyago-Ayerdi et al., 2008). Estos TCM son absorbidos más rápidamente en el intestino que los TCL ya que más del 30% de TCM se absorben por vía sanguínea portal, a diferencia de los TCL que se absorben vía linfática. Además, se metabolizan más rápido por lo que en vez de convertirse en grasa son destinados a la obtención de energía por parte de órganos y músculos. Esto último es debido a que los TCM no necesitan a la carnitina como transportador, generándose un exceso de acetil-CoA que estimula la producción de cuerpos cetónicos (Pérez-Guisado, 2010).

Este tipo de dieta ha sido usada como tratamiento de la epilepsia, pero también para la pérdida de peso. Esto se debe a que se ha demostrado que los TCM poseen un mayor efecto saciante debido a que la producción de cuerpos cetónicos como el β -hidroxibutirato que goza de efectos anorexígenos, (Pérez-Guisado, 2010). Además, estos TCM presentan una mayor termogénesis, por lo que al consumir alimentos ricos en ellos el cuerpo quema más calorías beneficiando así la pérdida de peso (Sáyago-Ayerdi et al., 2008).

Es por ello que la dieta rica en TCM sería beneficiosa tanto para conseguir entrar en estado de cetosis en pacientes que son resistentes a desarrollarlo como para permitir una mayor ingesta de hidratos de carbono sin salir del estado cetogénico (Pérez-Guisado, 2010).

Algunas personas presentan poca tolerabilidad intestinal a estos TCM si son ingeridos a altas dosis, por lo que esto podría ser un problema.

1.2.2 Dieta Atkins modificada

La MAD fue diseñada para permitir una ingesta más liberalizada de proteínas y calorías. Sin embargo, la ingesta de carbohidratos sigue estando muy limitada siendo ésta

inicialmente de 10 g/día en niños y 15 g/día en adultos, aunque esta cantidad puede aumentar a 20-30 g/día después de la realización de la dieta durante un par de meses. En ella, la pérdida de peso no es el objetivo principal, aunque también suele ser usada con este fin (Gano et al.,2014). Fue principalmente diseñada con el objetivo de demostrar que la epilepsia refractaria podría controlarse con este tipo de dieta menos restrictiva que la dieta cetogénica clásica (Vaccarezza et al., 2016).

Aproximadamente el 65% de las calorías ingeridas provienen de fuentes de grasa, frente al 90% de la dieta cetogénica clásica. (Kossoff and Dorward, 2008). Esto hace que la relación cetogénica entre grasa y proteínas + carbohidrato sea de 0.9:1, frente al 4:1 de la dieta cetogénica clásica. Además, esta es una dieta en la que no existe restricción calórica, de fluidos ni proteínas, lo que puede provocar una mejora en el cumplimiento de la dieta (Vaccarezza et al., 2016).

Como se ha comentado antes, para poder usar este tipo de dieta con los fines propuestos, se realizó una modificación de la clásica dieta Atkins. Esta modificación consistía en limitar indefinidamente la cantidad de carbohidratos, a diferencia de la dieta Atkins clásica donde solo se limitan en la fase de inducción. Se permiten todos los tipos de carbohidratos, que pueden ser administrados durante todo el día o en una comida, siendo la fibra ignorada en el recuento total de carbohidratos (Kossoff and Dorward, 2008).

Primeramente, se plantea un periodo en el que durante 3 meses se valora si la dieta es efectiva o surge algún tipo de complicación. Tras esto, la duración del tratamiento podría extenderse hasta los dos años, con posibilidad de aumentarlo más tiempo si al interrumpir la dieta reaparecen las crisis epilépticas (Vaccarezza et al., 2016).

1.2.3 Dieta de bajo índice glucémico

El índice glucémico (IG) es una medida del aumento de glucosa circulante en respuesta a la ingesta de un alimento. Evalúa cómo cada gramo de carbohidrato contenido en un alimento eleva los niveles de glucosa en comparación con la ingesta de glucosa pura, a la que se le asigna un IG de 100 (Gano et al., 2014).

Este tipo de dieta es menos restrictiva que la dieta cetogénica clásica ya que se permite una mayor ingesta de alimentos que contienen carbohidratos. Además, este tipo de dieta en la que se consumen alimentos con bajo IG disminuye los niveles de insulina, ya que los alimentos ricos en carbohidratos con alto IG estimulan la secreción de ésta. Otro efecto beneficioso que posee este tipo de dietas es que permite un mayor control del apetito.

Esto es debido a que los alimentos con alto IG podrían hacer que el cuerpo no pueda acceder a los combustibles metabólicos almacenados, provocando hambre excesiva y que, por ende, se coma en exceso. Por todo esto, la dieta de bajo IG sería una buena opción para pacientes cuyo objetivo sea la disminución del peso corporal (Spieth et al., 2000).

Esta dieta permite elevar la ingesta de hidratos de carbono a 40-60 g/día, pero solo permite el consumo de alimentos con un $IG < 50$. En ella, el 60% de las calorías ingeridas provienen de las grasas y un 20-30% de las calorías provendrían de las proteínas (Gano, 2014).

2. Objetivos.

El objetivo de este trabajo es la realización de una revisión bibliográfica que refleje los siguientes puntos:

- Generalidades de la dieta cetogénica y de su funcionamiento en el organismo, comentando además los distintos tipos que existen.
- Las principales ventajas que presenta el uso de la dieta cetogénica para el tratamiento de diversas patologías
- Los principales desventajas que conlleva el uso de este tipo de dietas y las patologías en los que el uso de esta dieta estaría contraindicado.

3. Metodología.

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una minuciosa búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos científicas: PubMed, Web Of Science y Scopus.

Se comenzó la búsqueda con palabras clave muy generales como '*ketogenic diet*' y '*ketosis*', obteniendo así los primeros documentos de interés. Posteriormente, se obtuvieron documentos con información más concreta sobre las distintas ventajas y desventajas que presenta la dieta cetogénica. Eso se realizó añadiendo palabras clave más definidas para permitir obtener una información más precisa tales como '*weight loss*', '*refractory epilepsy*', '*diabetes*', '*obesity*', '*Alzheimer*', '*Parkinson*', '*neuroprotection*', '*cancer*', '*acne*', '*adverse effects*', '*renal*', '*cardiac*', '*liver*', '*Atkins*', '*low glycemic index*' o '*medium chain triglycerides*'.

Como criterio de selección, se ha restringido la búsqueda a artículos publicados más recientemente, entre los años 2000 y 2020, para obtener una información lo más actualizada posible; aunque también se han usado algunas publicaciones de años anteriores al 2000.

En cuanto al idioma se han restringido a publicaciones en español o inglés, sin ninguna preferencia entre ambas.

Además, se ha usado el programa Mendeley Desktop, recomendado por la Universidad de Sevilla, para la elaboración de la bibliografía y las citas bibliográficas, siguiendo la normativa Vancouver en dicha bibliografía.

4. Resultados y discusión.

4.1 Ventajas del uso de la dieta cetogénica.

La dieta cetogénica presenta muchas ventajas y es usada para el tratamiento de diversas patologías.

4.1.1 Uso de la dieta cetogénica como tratamiento de la epilepsia.

Uno de los usos más extendidos de la dieta cetogénica es para el tratamiento de la epilepsia refractaria o intratable. El Dr. Wilder en 1921 fue el primero en acuñar el término ‘dieta cetogénica’ ya que sugirió que una dieta alta en grasas y baja en carbohidratos podría mantener el estado de cetosis necesario para poder prolongar las propiedades antiepilépticas de ella (Kattz Eneida and Moctezuma Juvenal, 2002).

La epilepsia es una patología neuronal que se manifiesta de forma crónica e implica descargas anómalas recurrentes de neuronas que producen convulsiones (Mantis et al., 2014). Forma un amplio grupo que comprende más de 50 síndromes que abarcan enfermedades con múltiples etiologías y manifestaciones clínicas, siendo un problema de salud muy importante. Pese a que existen muchos tipos de ataques, principalmente se dividen en ataques focales, que surgen de una región cerebral limitada, y en ataques generalizados, que involucran a redes bilaterales distribuidas por el cerebro (Reid et al., 2014).

Aunque como ya hemos comentado esta dieta fue elaborada para el tratamiento de niños con crisis intratables, en la actualidad continúa en uso en pacientes que no tienen buena respuesta a medicamentos antiepilépticos (Kattz Eneida and Moctezuma Juvenal, 2002). La dieta cetogénica es usada como tratamiento de último recurso, pero es esencial ya que, en aproximadamente un tercio de los pacientes con epilepsia, el tratamiento farmacológico no es completamente efectivo (Livingston and Pauli, 1975).

También está indicada para pacientes con crisis generalizadas refractarias, especialmente aquellos con múltiples tipos de crisis (Ávila, 1922). No obstante, la eficacia parece ser mayor en las crisis mioclónicas y las atónicas (Kattz Eneida and Moctezuma Juvenal, 2002).

El ácido γ -aminobutírico o GABA es un neurotransmisor que se encarga de inhibir la activación del impulso nervioso. Es sustancial para impedir las convulsiones ya que, si aumenta su síntesis, se disminuye el efecto de los neurotransmisores excitatorios (Araya-quintanilla et al., 2016). Se ha observado que la dieta cetogénica puede conducir a la

activación de la descarboxilasa del ácido glutámico, que induce la síntesis del GABA. Igualmente, esta dieta puede alterar la actividad de la GABA- transaminasa que es la enzima encargada de la inhibición de la degradación del GABA. El aumento del metabolismo energético causado por la dieta cetogénica puede compensar los fallos metabólicos y transitorios de la inhibición GABAérgica. Por todo esto se dice que la dieta cetogénica presenta efecto anticonvulsivante (Livingston and Pauli, 1975).

Algunos autores también han informado que la dieta cetogénica tiene efecto sobre la inhibición de la transmisión sináptica glutaminérgica. Como se indica en la figura 3, el acetoacetato puede inhibir el transporte de glutamato (neurotransmisor excitatorio), a las vesículas sinápticas por los transportadores vesiculares de glutamato (VGLUT2), haciendo que la liberación de glutamato se vea disminuida (Lutas and Yellen, 2014).

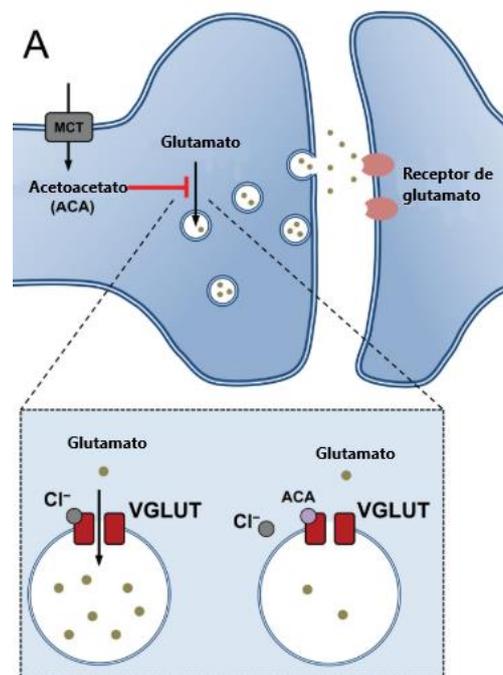


Fig.3: Inhibición por cuerpos cetónicos del transporte de glutamato vesicular (Adaptado de Lutas and Yellen, 2014). Abreviaturas: MCT (transportadores de monocarboxilato, del inglés *monocarboxylate transporters*), VGLUT (transportadores vesiculares de glutamato, del inglés *vesicular glutamate transporter*).

Por otro lado, se ha demostrado que la dieta cetogénica mejora la función mitocondrial al reducir la producción de especies reactivas de oxígeno (EROs). Las mitocondrias podrían tener un papel en la mediación de los efectos anticonvulsivos de la dieta cetogénica ya que la excitabilidad neuronal depende del metabolismo energético. La presencia de

acetoacetato o β -hidroxibutirato produce un descenso de la velocidad de disparo mediada por la activación de los canales de potasio sensibles a ATP (canales KATP). Estos canales son muy abundantes en la sustancia nigra, que es una región del cerebro que actúa en la propagación de la actividad epileptiforme, por lo que la reducción de glucosa que se da al seguir una dieta cetogénica activaría los canales KATP al disminuir la concentración de ATP intracelular. Al activar estos canales KATP se daría una disminución de la excitabilidad neuronal, siendo esto útil para el tratamiento de la epilepsia (Lutas and Yellen, 2014; Reid et al., 2014).

En resumen, la mitad de los pacientes que adoptó esta dieta disminuyó en un 50% el número de convulsiones y un tercio redujo un 90% el número de crisis, por lo que podemos afirmar que la dieta cetogénica es una buena opción de tratamiento para pacientes con epilepsia refractaria (Araya-quintanilla et al., 2016). También ha sido comprobado que algunas variantes de la dieta cetogénica como la dieta cetogénica rica en TCM o la MAD muestran una eficacia similar a la de la dieta cetogénica clásica para tratar estas crisis epilépticas, permitiendo así una mejora de la tolerancia y del cumplimiento de la dieta ya que estas son las principales dificultades que presenta la dieta cetogénica al ser una dieta restrictiva (Reid et al., 2014).

4.1.2 La dieta cetogénica y la pérdida de peso.

La obesidad es una de las enfermedades cuya prevalencia ha aumentado más rápidamente en los últimos años. Afecta a millones de personas en el mundo y es uno de los principales factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares. Además, junto con la dislipidemia, la hipertensión y la diabetes contribuye al síndrome metabólico (Paoli, 2014).

Como ya se ha comentado anteriormente, la dieta cetogénica fue diseñada para tratar las convulsiones de la epilepsia en niños; sin embargo, a partir de 1970 se utilizó como propuesta dietoterapéutica para tratar la pérdida de peso. Pero fue mucho más tarde cuando se demostró la eficacia de esta dieta para dicho fin (Covarrubias Gutiérrez et al., 2013).

En este sentido, uno de los aspectos más importantes de la dieta cetogénica es el efecto saciante que produce. Como es sabido, los carbohidratos por sí mismos y en gran cantidad podrían favorecer la obesidad, por lo que una dieta baja en carbohidratos ayudaría a la pérdida de peso, siendo de gran relevancia el hecho de que los hidratos de carbono tienen un menor efecto saciante que proteínas y lípidos. Esto se da ya que las proteínas y las

grasas permanecen más tiempo en el estómago que los carbohidratos. Además, cuando se consumen simultáneamente hidratos de carbono y grasa, se ve favorecida la acumulación de ésta y al ser consumidos junto con proteínas se puede ver aumentado el efecto inductor de la obesidad. También, al consumir grasas y proteínas se estimula la liberación de colecistoquinina que es una hormona muy potente en la supresión del apetito (Pérez-Guisado, 2008). La acetona y el β -hidroxibutirato también contribuyen al efecto saciante ya que inhiben el centro del apetito (Deemer et al., 2020).

Otro punto clave es que al usar una dieta alta en grasas y proteínas como la dieta cetogénica los niveles de insulina en sangre son bajos, por tanto, será favorecido el uso de grasa lo que será beneficioso, es decir, se cambia a un metabolismo lipolítico que ataca la deposición de grasa (Pérez-Guisado, 2008).

Por otro lado, las proteínas poseen un efecto anorexígeno superior al de los carbohidratos. Esto puede deberse al aumento en la sensibilidad del sistema nervioso central hacia la leptina, que es inhibidora del apetito, y a un descenso en las concentraciones plasmáticas postprandiales de grelina, que es una hormona que estimula el apetito. Todo podría resumirse en que la cetosis produce una supresión del apetito que, junto con las modificaciones que se dan en los niveles de hormonas que influyen en el apetito, podría favorecer la pérdida de peso (Paoli et al., 2013; Deemer et al., 2020).

Además, en la dieta cetogénica se reducen las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas de glucosa debido al bajo IG de esta dieta. Estas fluctuaciones son más típicas en las dietas ricas en hidratos de carbono, por lo que al reducirlas podemos disminuir el apetito (Pérez-Guisado, 2008).

Se ha demostrado que al consumir el mismo número de calorías en una dieta cetogénica y en una dieta baja en grasa, la dieta cetogénica es más efectiva para la pérdida de peso. Esto es debido a que la gluconeogénesis es un proceso destacado en las dietas cetogénicas. La gluconeogénesis es un proceso costoso energéticamente ya que, para la rotura endógena de 110 g de proteína, que es necesaria para formar 60-65 g de glucosa, genera una pérdida de aproximadamente 400-600 kcal/día (Covarrubias Gutiérrez et al., 2013).

Desde una perspectiva a largo plazo, el éxito de los métodos nutricionales depende de la cantidad de peso recuperado con el tiempo. Recientemente, se ha demostrado que dos periodos breves de aplicación de la dieta cetogénica separados por periodos más largos de mantenimiento con la dieta mediterránea condujeron a una pérdida de peso exitosa a

largo plazo y a mejoras en los factores de riesgo para la salud, sin la recuperación del peso perdido durante el uso de esta dieta cetogénica (Paoli, 2014).

4.1.3 La dieta cetogénica y la diabetes.

La diabetes mellitus es un serio problema de salud universal. Existen dos tipos de diabetes (Al-Khalifa et al., 2009):

- Diabetes mellitus tipo I o diabetes insulino-dependiente: se da por una destrucción de tipo autoinmune de las células β pancreáticas, que desemboca en una deficiencia de insulina.
- Diabetes mellitus tipo II: se da por una alteración de la secreción de la insulina y/o una resistencia a la insulina. Este tipo de diabetes es el más común, dándose en un 90-95% de los casos de diabetes mellitus.

Como se ha comentado, los pacientes que padecen diabetes mellitus tipo II poseen como característica principal la resistencia a la insulina, pero este problema también se puede dar en la población general que no padece diabetes. Una de las características principales de la resistencia a la insulina es la incapacidad de absorber la glucosa circulante de las células musculares. Por ello, una persona que presente resistencia a la insulina desvía gran parte de los carbohidratos de la dieta al hígado, donde se convierte en grasa (lipogénesis de novo), en vez de oxidarse para obtener energía en el músculo esquelético. Esto aumenta el riesgo de diabetes y de enfermedades cardiovasculares. Al restringir los carbohidratos de la dieta, éstos no se convertirían en grasa y los signos y síntomas de la resistencia a la insulina mejorarían o incluso desaparecerían por completo (Paoli et al., 2013).

Además, en la diabetes los carbohidratos ingeridos se absorben principalmente como glucosa, causando un aumento inmediato del nivel de glucosa en sangre. Al seguir una dieta cetogénica se absorben principalmente triglicéridos y proteínas en lugar de glucosa por lo que se evitaría este aumento de la glucosa sanguínea (Al-Khalifa et al., 2009).

Así, en un estudio realizado en ratas con diabetes mellitus tipo II, se demostró que el uso de la dieta cetogénica resultaría beneficioso debido a que los niveles de glucosa de estas ratas, como se muestra en la figura 4, se reducirían hasta ser similares a los valores del grupo control (ratas que no presentan diabetes) (Al-Khalifa et al., 2009).

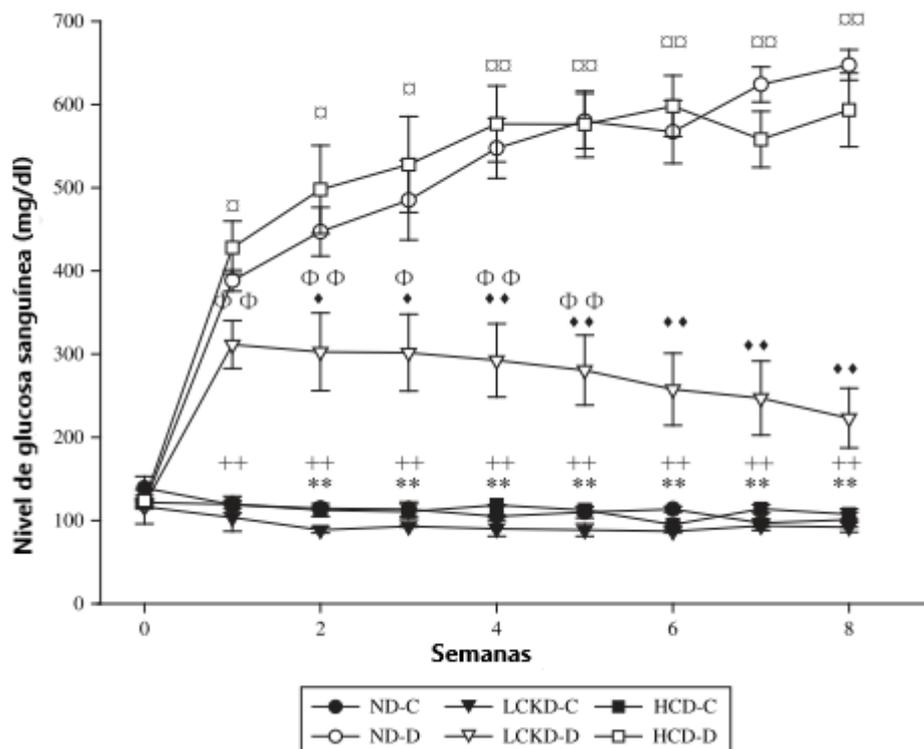


Fig. 4: Estudio en ratas diabéticas y en ratas control de los niveles de glucosa en sangre tras seguir una dieta normal (ND), una dieta cetogénica baja en carbohidratos (LCKD) y una dieta alta en carbohidratos (HCD) (Adaptado de Al-Khalifa et al., 2009). Abreviaturas: ND-C (grupo control de ratas no diabéticas que no siguen ningún tipo de dieta), ND-D (grupo de ratas diabéticas que no siguen ningún tipo de dieta), LCKD-C (grupo control de ratas no diabéticas que siguen una dieta cetogénica baja en carbohidratos), LCKD-D (grupo de ratas diabéticas que siguen una dieta cetogénica baja en carbohidratos), HCD-C (grupo control de ratas no diabéticas que siguen una dieta alta en carbohidratos), HCD-D (grupo de ratas diabéticas que siguen una dieta alta en carbohidratos).

También se realizó un estudio en adultos con diabetes mellitus tipo I que demostró una reducción en la hipoglucemia tras 12 meses de uso de la dieta cetogénica. Esto se realizó mientras a los pacientes se le redujeron con éxito la cantidad de medicamentos antidiabéticos consumidos, demostrándose así que al ser tratados con una dieta cetogénica se podría dar una mejora en la diabetes (Dressler et al., 2010).

4.1.4 La dieta cetogénica en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

4.1.4.1 Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las causas más importante de demencia. Es un trastorno heterogéneo y multifactorial caracterizado por un deterioro cognitivo con una disminución progresiva de la memoria, desorientación, problemas de autocuidado y cambios en la personalidad (Rusek et al., 2019).

La acumulación de β -amiloide y sus características neurotóxicas son responsables de la EA. Esta acumulación provoca efectos neurotóxicos, como la formación de ovillos neurofibrilares, inflamación crónica y aumento del estrés oxidativo, lo que desencadena en disfunción metabólica y mitocondrial (Paoli et al., 2013).

La dieta cetogénica ha demostrado varios efectos neuroprotectores relacionados con diversos mecanismos (Lilamand et al., 2020):

- Reducción de la concentración de varios neurotransmisores excitadores, como el glutamato.
- Estabilización de las funciones sinápticas debido a una biogénesis mitocondrial.
- Reducción de la generación de EROs y aumento de la disponibilidad de trifosfato de adenosina.

El tratamiento con dieta cetogénica también se ha asociado con un aumento de la angiogénesis y la densidad capilar, lo que sugiere que los cuerpos cetónicos pueden apoyar los procesos cognitivos a través de una mejor microvascularización cerebral (Vinciguerra et al., 2020).

En la EA se relaciona el metabolismo anormal de la glucosa con la aparición de lesiones cerebrales, por lo que podríamos deducir que la resistencia a la insulina podría ser un factor que provocase la EA. Esto es debido a que la resistencia a la insulina produce una afectación de la señalización de la insulina, promoviendo la deposición anormal del péptido β -amiloide y la acumulación de tau fosforilada en el cerebro. Todo esto hace que se produzca una disminución de la capacidad cognitiva (Lilamand et al., 2020).

Como podemos observar en la figura 5, con el uso de la dieta cetogénica se pueden desencadenar varios mecanismos de neuroprotección que serían útiles para el tratamiento de la EA. Uno de ellos es que se da una mejora en la capacidad de secretar insulina por las células β y un aumento en la sensibilidad a la insulina. Además, la insulina puede

presentar un efecto neuroprotector al modular la plasticidad sináptica, las funciones de memoria y el aprendizaje (Vinciguerra et al., 2020).

Los cuerpos cetónicos poseen efectos protectores específicos contra la toxicidad cerebral del péptido β -amiloide y el daño celular como se muestra en las neuronas del hipocampo de un estudio realizado en ratas. Además, podrían promover la acción de moléculas antiinflamatorias endógenas como el receptor γ activado por proliferadores peroxisómicos (PPAR γ), que al ser activado produce una disminución de la neuroinflamación en el hipocampo (Lilamand et al., 2020).

También se ha demostrado que en presencia de β -hidroxibutirato se reduce la producción de EROs mitocondriales, reduciendo el estrés oxidativo y siendo un mecanismo neuroprotector. Es por todo esto que los cuerpos cetónicos pueden ser útiles para ralentizar el deterioro cognitivo en pacientes con EA, consiguiendo unos resultados más factibles en la memoria y la capacidad de aprendizaje cuando se induce la cetosis en las primeras etapas del deterioro cognitivo (Vinciguerra et al., 2020).

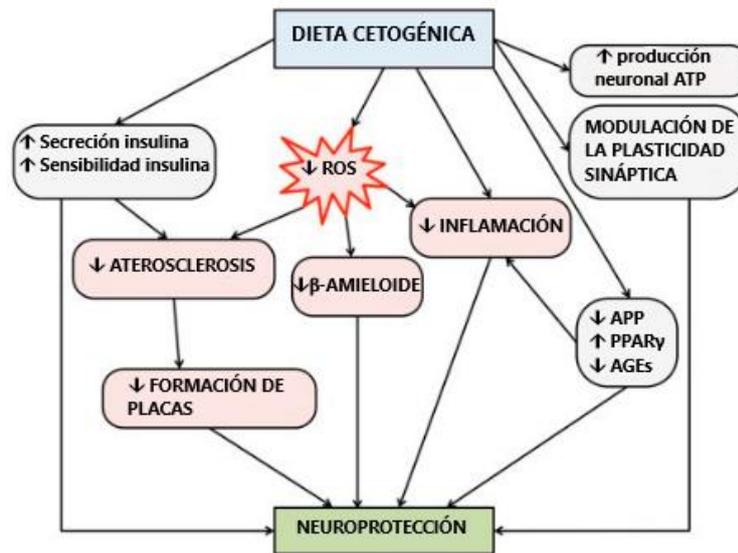


Fig. 5: Propuesta de mecanismos de protección de la dieta cetogénica sobre la salud del cerebro y las funciones cognitivas (Adaptado de Vinciguerra et al., 2020). Abreviaturas: APP (proteína precursora amiloide, del inglés *amyloid precursor protein*), PPAR γ (receptor γ activado por proliferadores peroxisómicos, del inglés *peroxisome proliferator activated receptors γ*), AGEs (productos finales glicosilados avanzados, del inglés *advanced glycation end products*), ROS (especies reactivas de oxígeno, del inglés *reactive oxygen species*).

4.1.4.2 Parkinson.

En la enfermedad de Parkinson (EP), las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra se ven afectadas por un proceso de degeneración que conduce a trastornos motores (temblor, rigidez muscular, escasez de movimientos voluntarios e inestabilidad postural) y no motores (Włodarek, 2019).

El signo patológico de la enfermedad es la acumulación de depósitos fibrosos llamados cuerpos de Lewy, que se componen de la nucleoproteína α -sinucleína y de ubiquitina, y la muerte de neuronas dopaminérgicas ubicadas en la sustancia negra del mesencéfalo (Kashiwaya et al., 2000).

Se ha demostrado un efecto beneficioso de los cuerpos cetónicos sobre la EP. En un estudio se administró 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), sustancia que produce un síndrome indistinguible de la EP. En este, fue comprobado que el β -hidroxibutirato actúa como un agente neuroprotector contra la toxicidad del MPTP en la neurona dopaminérgica. Además, los cuerpos cetónicos pueden causar efectos protectores resultantes de una actividad antioxidante, una síntesis mejorada del ATP y del efecto sobre el canal de KATP (Włodarek, 2019). En otros estudios se demostró que los cuerpos cetónicos podían moderar la inflamación producida por la administración de MPTP y reducir la apoptosis de células dopaminérgicas expuestas a sustancias que podrían provocar su muerte (Włodarek, 2019).

4.1.4.3 Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa 1.

El síndrome de deficiencia del transportador de glucosa 1 (GLUT1-DS, del inglés *Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome*) es una encefalopatía metabólica tratable que es causada por una mutación en el gen *SLC2A1* que produce un transporte comprometido de glucosa a través de la barrera hematoencefálica (Ramm-Petersen et al., 2014). Por ello, se da una baja concentración de glucosa en el líquido cefalorraquídeo que se denomina hipogluorraquia, siendo ésta indicativa de la enfermedad. Como consecuencia de esta insuficiencia de energía cerebral, los pacientes generalmente presentan convulsiones en la primera infancia que no responden a tratamiento con anticonvulsivos, retraso en el desarrollo y un trastorno motor complejo con elementos espásticos, atáxicos y distónicos (Klepper et al., 2004).

El tratamiento de elección para el GLUT1-DS es la dieta cetogénica clásica, aunque la dieta Atkins podría ser una alternativa para casos de adherencia o de sospechas de efectos adversos a largo plazo (Ramm-Petersen et al., 2014).

Como puede observarse en la figura 6, para combatir la hipoglucorraquia característica de esta patología se mantiene un estado anabólico debido al aporte de cuerpos cetónicos. El transportador de monocarboxilato (MCT1, del inglés *monocarboxylate transporter 1*) permite el paso de las cetonas al cerebro, donde son usadas como combustible alternativo, evitando así que en el cerebro haya insuficiencia de energía y se manifiesten síntomas como las convulsiones (Klepper et al., 2004)

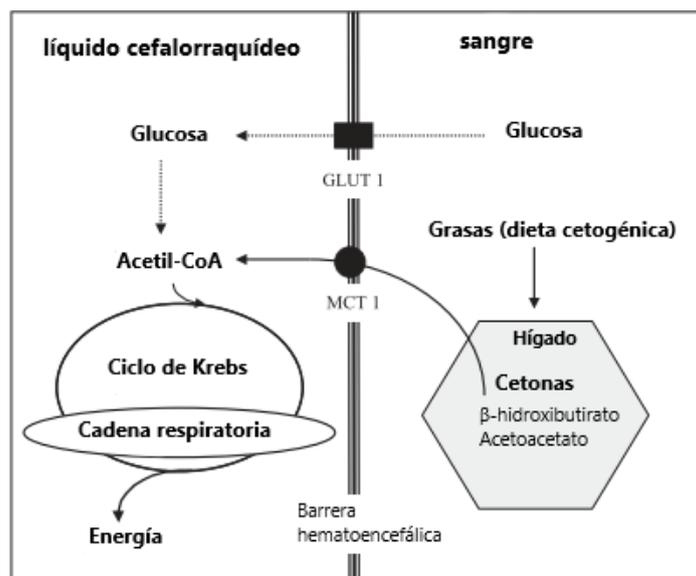


Fig. 6: La dieta cetogénica en el síndrome de deficiencia del transportador de glucosa 1 (Adaptado de Klepper et al., 2004).

4.1.5 Dieta cetogénica y cáncer.

El cáncer es el resultado de múltiples cambios en el equilibrio de la función celular. Se debate sobre su causa principal: genética, un metabolismo anómalo debido a la respiración disfuncional en las mitocondrias dañadas, una sobreproducción de EROs o por muchas otras causas (Kapelner and Vorsanger, 2015).

La mayoría de las células cancerosas utilizan grandes cantidades de glucosa que, en vez de oxidarla por completo hasta dióxido de oxígeno como se haría en las células normales, es convertida en lactato. Este fenómeno es conocido como "efecto Warburg". Este uso ineficiente de la glucosa puede ser contrarrestado por una mayor absorción de glucosa, lo cual altera a los intermedios y sustratos que participan en la glucólisis, promoviendo así

el crecimiento, la supervivencia, la proliferación y el mantenimiento de las células tumorales (Oliveira et al., 2018).

En este sentido, la dieta cetogénica se ha estudiado como adyuvante de la terapia contra el cáncer. Se ha demostrado que el uso de una dieta cetogénica reduce el crecimiento tumoral y mejora la supervivencia en animales con glioma maligno, cáncer de colon, cáncer gástrico y cáncer de próstata (Kapelner and Vorsanger, 2015).

Las células tumorales presentan también un mayor número de mutaciones de ADN mitocondrial y de alteraciones de proteínas mitocondriales, lo que se traduce como un aumento en la producción de EROs. Esto aumenta la dependencia de estas células tumorales al metabolismo de la glucosa, generándose NADPH y piruvato a partir de la vía de las pentosas fosfato y de la glucólisis, que son los responsables de reducir los hidroperóxidos (Allen et al., 2014).

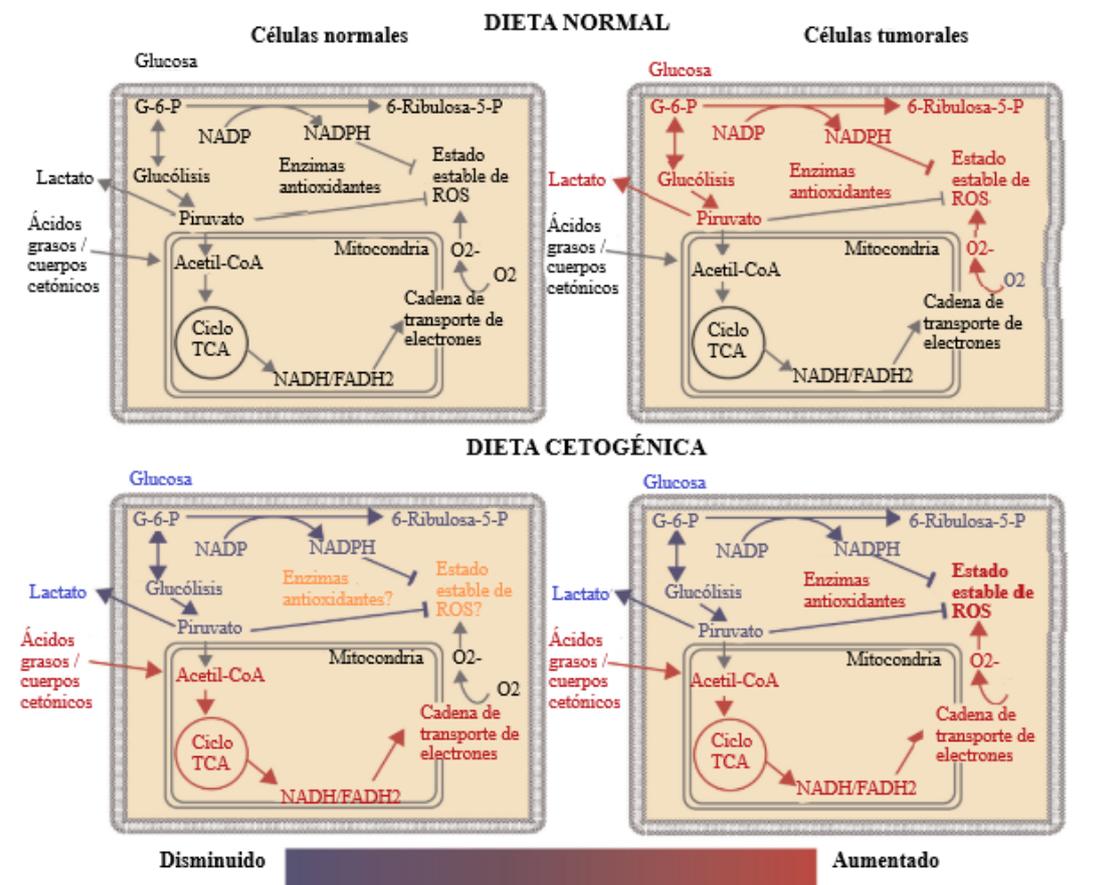


Fig.7: Comparación del metabolismo de una célula normal y una célula tumoral en una dieta normal y una dieta cetogénica (Adaptado de Allen et al., 2014). Abreviaturas: G-6-P (glucosa 6-fosfato), ciclo TCA (ciclo de Krebs), ROS (especies de oxígeno reactivo, del inglés *reactive oxygen species*).

Con una dieta cetogénica, como se muestra en la figura 7 se disminuye esta producción de NADPH ya que el metabolismo de las grasas no puede sufrir gluconeogénesis para formar glucosa-6-fosfato que ingresaría a la vía de las pentosas fosfato, generando así un mayor estrés oxidativo. Con esto se pretende disminuir la reproducción celular y favorecer la muerte de la célula tumoral. Además, se demostró que la dieta cetogénica no tuvo efectos adversos graves y que, además, mejoró el funcionamiento emocional y disminuyó el insomnio, por lo que podría ser una buena opción para este tipo de patologías (Allen et al., 2014).

4.1.6 Síndrome de ovario poliquístico.

El Síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno de tipo endocrino bastante común en las mujeres. Los síntomas incluyen hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria, obesidad, resistencia a la insulina y subfertilidad (Paoli et al., 2013).

No existe una terapia unívoca para el SOP, sino que el tratamiento debe de ser personalizado dependiendo de las necesidades clínicas y las necesidades del paciente. La pérdida de peso es uno de los factores más importantes, por lo que la dieta y el ejercicio serán la primera línea de tratamiento en mujeres con SOP. Al usar una dieta cetogénica se demostró una significativa reducción del peso corporal, de la testosterona libre, de la relación de la hormona luteinizante (LH) a la hormona folículo estimulante (FSH) y de la insulina en ayunas. La hiperandrogenemia se vería mejorada debido a que el tejido adiposo es una fuente extraglandular de andrógenos, por lo que si hay gran cantidad se podría empeorar. Al disminuir el tejido adiposo con la dieta cetogénica, disminuye la cantidad de andrógenos. En cuanto a la disfunción ovulatoria, una pérdida de peso del 5-10% en pacientes con sobrepeso mejora la función ovulatoria y la tasa de embarazo, con una reducción en los niveles de insulina y de testosterona libre. (Mavropoulos et al., 2005). Además, estudios comprobaron que al seguir una dieta cetogénica, pacientes con sobrepeso/obesidad y SOP pudieron mejorar la resistencia a la insulina, disfunciones ovulatorias e hiperandrogenemia, lo que demuestra que el uso de la dieta cetogénica podría ser favorable en mujeres que presentan esta patología (Paoli et al., 2020).

4.1.7 Dieta cetogénica y acné

El acné es una patología de la piel que se ha vuelto frecuente, por lo que se está estudiando la influencia de la nutrición en la salud de la piel. Estos estudios comprobaron que algunos alimentos o nutrientes poseen capacidad de estimular vías proliferativas que estimulan el desarrollo del acné. Además, fue demostrado que la prevalencia del acné es menor en

poblaciones no occidentalizadas donde se siguen dietas que poseen una baja carga glucémica (Paoli et al., 2012).

Se ha visto que la insulina puede aumentar la producción de andrógenos y afectar la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina y la producción de globulina fijadora de hormonas sexuales. Además, puede reducir los niveles séricos de la proteína de unión al factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1, del inglés *insulin-like growth factor-1*), aumentando el efecto de éste (Paoli et al., 2012)

Las acciones mediadas por la insulina pueden influir en varios factores que están implicados en el desarrollo del acné (Paoli et al., 2013):

- El aumento de la proliferación de queratinocitos basales dentro de los conductos pilosebáceos.
- Una descamación anormal del epitelio folicular.
- El aumento de la producción de sebo mediada por andrógenos.
- Colonización del estrato córneo por *Propionibacterium acnes* y la resultante inflamación.

La cetosis es un proceso que reduce los marcadores de inflamación y los niveles de insulina en sangre, por lo que también afecta la vía del IGF-1 (Paoli et al., 2012). Esto indica que el uso de la dieta cetogénica podría ser eficaz para disminuir la gravedad y la progresión del acné.

4.2 Desventajas del uso de la dieta cetogénica.

En contraposición a todas las ventajas descritas anteriormente, el uso de la dieta cetogénica no es idóneo para cualquier persona y puede presentar algún efecto adverso.

4.2.1 Efectos adversos generales.

De manera general, al ser una dieta más estricta que las dietas convencionales, con la dieta cetogénica se realiza un aporte disminuido de vitaminas y minerales, que no cubre los requerimientos propios de cada persona. Esto se debe a un consumo muy limitado de frutas y verduras, que son los principales alimentos que aportan estos nutrientes (Covarrubias Gutiérrez et al., 2013).

Además, uno de los efectos adversos más frecuente es el estreñimiento debido a que el consumo de fibra también es muy limitado. Otros problemas gastrointestinales que se dan son vómitos, dolor abdominal, diarrea y trastornos del gusto (Livingston and Pauli, 1975).

También se han informado de casos de halitosis o mal aliento y de erupción cutánea (Bostock et al., 2020).

Debido a que cotidianamente solemos consumir alimentos que están restringidos o incluso suprimidos en la dieta cetogénica, este tipo de dieta es más propensa al abandono. En estudios se observó que participantes que llevaban una dieta cetogénica no pudieron seguir o cumplir el tratamiento debido a que es un tipo de dieta bastante restrictiva (Covarrubias Gutiérrez et al., 2013).

4.2.2 Dieta cetogénica y gripe cetogénica o ‘*keto flu*’.

Un efecto de la dieta cetogénica es la ‘gripe cetogénica’ o ‘*keto flu*’ que consiste en un conjunto de síntomas transitorios que suelen darse durante las primeras semanas, ya que el cuerpo necesita adaptarse al uso de las cetonas como fuente de energía principal.

Los síntomas que se presentan con mayor frecuencia son: gripe (44.5%), fatiga (17.82%), náuseas (15.8%), mareos (14.8%), disminución de la energía (9.9%), sensación de desmayo (7.92%), alteraciones en los latidos del corazón (5.9%), dolor de garganta (5.9%), disminución del apetito (4.9%), temblores (4.9%) y dolores corporales (3.9%) (Bostock, et al., 2020).

4.2.3 Dieta cetogénica y cálculos renales.

La presencia de cálculos renales se ha asociado al uso de la dieta cetogénica y es una importante complicación de ésta. Estos cálculos renales ocurren en el 3-5% de pacientes y pueden prevenirse con una hidratación adecuada y evitando medicamentos que aumentan su riesgo (James, 2001). Estos medicamentos son la hormona adrenocorticotrópica, acetazolamida, prednisona y topiramato (Furth et al., 2000).

Los cálculos renales suelen estar compuestos por ácido úrico, oxalato de calcio o una mezcla de oxalato de calcio y fosfato de calcio/ácido úrico (Choi et al., 2010). Los pacientes que siguen la dieta tienen riesgo de hipercalcemia, orina ácida y baja excreción de citrato urinario:

- Debido a la acidosis metabólica crónica se puede desarrollar hipercalcemia ya que la acidosis metabólica disminuye la reabsorción de calcio en los túbulos renales provocando un aumento en la excreción urinaria de calcio. Además, aumenta la desmineralización ósea ya que el citrato óseo actúa como un tampón ácido, haciendo que aumente la excreción de calcio (Furth et al., 2000)

- Además, al seguir una dieta cetogénica se ha demostrado que las concentraciones de citrato se ven disminuidas. El citrato, que actúa como inhibidor de la cristalización de calcio, se une al calcio de la orina disminuyendo su concentración en orina. Asimismo, la acidosis produce que los túbulos proximales aumenten la absorción de citrato y disminuya su excreción. Como resultado de todo esto se reduce la excreción urinaria de citrato y se aumenta la excreción urinaria de calcio, agravando la formación de cálculos renales (Choi et al., 2010).
- La acidosis crónica que se produce al seguir una dieta cetogénica también puede provocar una disminución del pH urinario, facilitando la formación de cristales de ácido úrico, al ser este poco soluble, que podrían favorecer la formación de cálculos de calcio (Furth et al., 2000).

Todo ello sumado a una baja ingesta de líquidos podría desembocar en la formación de cálculos de calcio y ácido úrico en el riñón (Furth et al., 2000). Es por ello que se considera usar citrato de potasio oral como profilaxis en niños que empiecen esta dieta. Con esto conseguiríamos aumentar el pH de la orina y solubilizar el calcio, disminuyendo la concentración de calcio libre disponible para cristalizar (Choi et al., 2010).

Ante cualquier evidencia de cristaluria, hematuria o aumento de las convulsiones (esto puede ser secundario al dolor) mientras se sigue una dieta cetogénica se debería realizar una ecografía renal en búsqueda de cálculos. En el caso de padecer urolitiasis se individualiza el tratamiento según el tipo de cálculo. Esto permite que los pacientes que desarrollan esta patología puedan continuar con la dieta cetogénica (James, 2001).

4.2.4 La dieta cetogénica y el perfil lipídico.

La dieta cetogénica ha mostrado tener efectos perjudiciales en el perfil lipídico de los pacientes que eran sometidos a ella. Se ha observado un aumento del colesterol total, de los triglicéridos y de las principales lipoproteínas que contienen la apolipoproteína B aterogénica (lipoproteína de baja densidad o LDL y lipoproteína de muy baja densidad o VLDL). Además, la principal apolipoproteína A antiaterogénica (contenida en la lipoproteína de alta densidad o HDL) presentó una reducción relevante (Avila, 1922).

Esto supone un problema importante ya que podrían llegar a desarrollarse lesiones ateroscleróticas tempranas, estrías grasas y placas fibrosas en la aorta y las arterias coronarias en adolescentes y adultos jóvenes (Kwiterovich et al., 2003).

En la figura 8 podemos observar los resultados de un estudio realizado en niños tras 6 meses de tratamiento con dieta cetogénica en el que se observó un aumento de LDL, de colesterol total y una disminución de HDL. El 53% tenía elevados los niveles de LDL y solo el 28% tenía niveles normales de LDL. El colesterol total se vio aumentado en el 61% de los casos tratados con dieta cetogénica, mientras que el 17% se encontraba en el límite y solo el 22% pertenecía a un rango aceptable. En los niveles de HDL, el 51% de los casos se mantuvo en un rango aceptable, el 33% de los pacientes tenían los valores en el límite bajo y el 16% desarrolló niveles bajos. Además, se realizó el control de los niveles plasmáticos de triglicéridos (figura 9), dividiéndose la muestra en dos grupos: uno que engloba a niños de 0 a 9 años y otro que engloba a niños de 10 a 19 años. En el primer grupo, tras seguir 6 meses una dieta cetogénica, el 65% de los pacientes desarrolló hipertrigliceridemia, el 21% tenía los niveles de triglicéridos en el límite y el 14% poseía un nivel de triglicéridos aceptable. Sin embargo, en el otro grupo se observó un aumento en el número de pacientes con un nivel de triglicéridos situado en el límite alto, mientras que los niveles aceptables disminuyeron. Además, solo hubo un pequeño aumento en el número de niños que desarrollaron hipertrigliceridemia. Por lo tanto y, como se puede observar en la figura 9, se vio un mayor aumento en los niveles de triglicéridos en niños de entre 0-9 años (Kwiterovich et al., 2003).

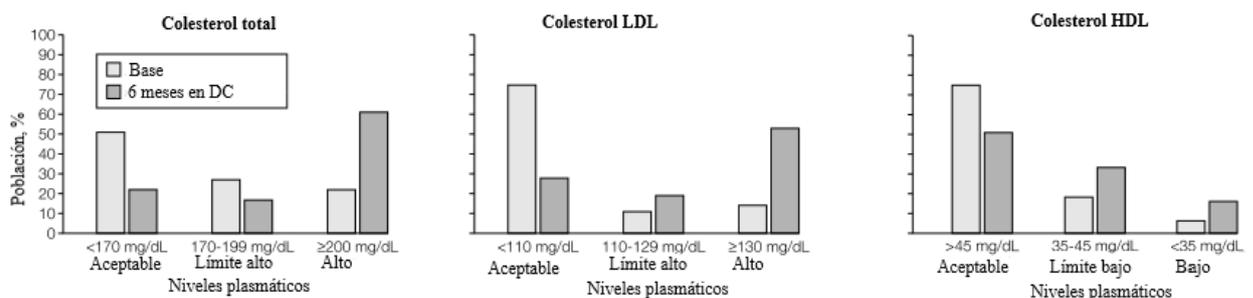


Fig. 8: Niveles de colesterol total, LDL y HDL al inicio y 6 meses después del uso de la dieta cetogénica en un estudio realizado en niños que intentaban controlar las convulsiones con el uso de una dieta cetogénica (Adaptado de Kwiterovich et al., 2003).

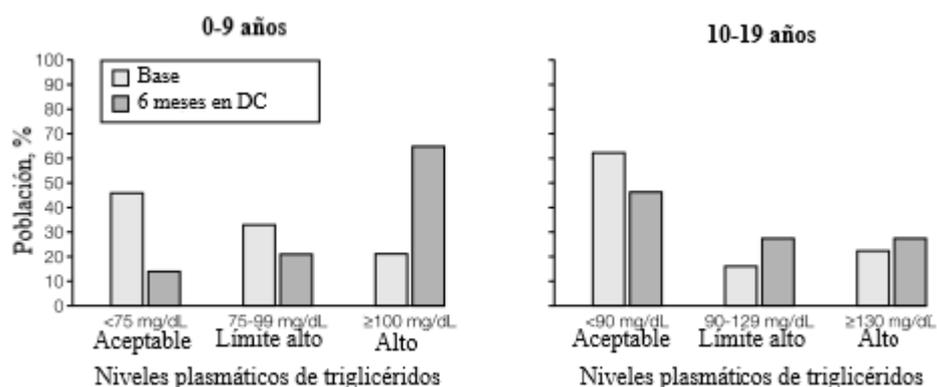


Fig. 9: Niveles de triglicéridos totales al inicio y 6 meses después del uso de la dieta cetogénica en un estudio realizado en niños que intentaban controlar las convulsiones con el uso de una dieta cetogénica (Adaptado de Kwiterovich et al., 2003).

4.2.5 Dieta cetogénica y alteraciones cardiovasculares.

El uso de la dieta cetogénica puede alterar las funciones cardiovasculares debido a la dislipidemia que puede provocar. Se ha observado una asociación de la dieta cetogénica y de la dilatación del ventrículo izquierdo y disfunción sistólica, que parece estar relacionado con un déficit de selenio (Best et al., 2000). Además, se ha demostrado en estudios con pacientes con diabetes tipo 1 la existencia de un vínculo entre la cetosis leve y la inflamación y la lesión vascular (Burkitt, 2020).

El grado de cetosis puede estar relacionado con aumentos en TNF- α , que es un factor de riesgo en la inflamación vascular, y en los carbonilos proteicos. Igualmente, el aumento de cuerpos cetónicos se asocia a un aumento de la peroxidación lipídica, que es otro factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares (Burkitt, 2020).

Se ha observado en algunos pacientes una elevación de la transaminasa que puede representar disfunción cardíaca y congestión pasiva del hígado. Los cambios bioquímicos producidos en la dieta cetogénica pueden alterar la conducción cardíaca de pacientes vulnerables, haciendo que dichos pacientes presenten mayor riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita ya que se produciría un aumento del intervalo QT. Este intervalo mide la despolarización y la repolarización ventricular, es decir, la sístole ventricular, reflejando la duración de la contracción ventricular (Best et al., 2000).

En el metabolismo glucolítico de la glucosa se forma el metilglioxal (CH₃COCHO) que es altamente reactivo en reacciones de tipo glicación y da lugar a gran variedad de productos finales de glicación (AGEs, del inglés *advanced glycation end products*), los

cuales pueden provocar modificaciones estructurales en algunas moléculas. Las cetonas producidas en la dieta cetogénica pueden modificar proteínas a través de mecanismos muy parecidos a los relacionados con la ‘toxicidad’ de la glucosa. Debido a que al seguir una dieta cetogénica los niveles de cetonas en sangre se ven aumentados y superan a los niveles de glucosa, algunos autores sugieren que la dieta cetogénica presenta problemas a largo plazo y que este tipo de dieta no debería de recomendarse (Burkitt, 2020). Para prevenir este problema los pacientes deberían ser evaluados antes y durante la terapia con electrocardiogramas y ecocardiogramas (Best et al., 2000).

4.2.6 La dieta cetogénica y problemas hepáticos.

Se ha planteado la seguridad de la dieta cetogénica, especialmente cuando es usada a largo plazo, debido al posible daño hepático que puede provocar.

Diversos estudios han confirmado la aparición de esteatosis y de inflamación hepática en ratones (Watanabe et al., 2020). Asimismo, se ha observado la aparición de un aumento de los niveles de enzimas hepáticas en casos aislados de estudios realizados en niños, aunque la lesión hepática puede ser debida al uso de Valproato y no de la dieta cetogénica en sí. Es más, hay evidencias significativas de que la dieta cetogénica podría cumplir un papel hepatoprotector al ser aplicada en pacientes obesos y con síndrome metabólico (Watanabe et al., 2020).

La dieta cetogénica puede inducir hepatotoxicidad por un déficit de carnitina. En la dieta cetogénica se puede dar esta deficiencia de carnitina ya que ésta se incluye especialmente en la carne roja y la leche y la ingesta de carne roja está muy restringida y la de leche lo está totalmente. Además, la utilización de la carnitina puede verse aumentada en la dieta cetogénica ya que ésta es alta en ácidos grasos de cadena larga. Por todo esto puede haber un efecto aditivo causando un significativo déficit de carnitina que puede causar o agravar la hepatotoxicidad (Ballaban-Gil et al., 1998).

4.2.7 Prurigo pigmentoso.

También han sido notificado diversos casos de prurigo pigmentoso en pacientes debido al uso de la dieta cetogénica.

El prurigo pigmentoso es un raro trastorno de la piel que cursa con inflamación. Esta patología cursa por dos fases distintas tanto clínica como histológicamente; primeramente, se da una fase inflamatoria aguda seguida de una fase hiperpigmentada que suele ser más crónica. Los pacientes desarrollan pápulas pruríticas y papulovesículas

en el cuello, el tórax y la espalda. Éstas progresan a pápulas con costras y, por último, a máculas hiperpigmentadas.

No se conoce bien el mecanismo de patogenicidad, pero la inflamación de la piel puede ser debida a factores estresantes exógenos como la cetosis. Para afirmar esto se demostró en vacas cetóticas elevados niveles de citocinas proinflamatorias como la interleucina-6 y el TNF, mostrándose una correlación positiva con elevadas concentraciones sanguíneas de ácidos grasos no esterificados (Mba and Levins, 2020).

En el caso de que apareciera prurito pigmentoso al usar la dieta cetogénica habría que cesar su uso y administrar antibióticos que afecten a la quimiotaxis de neutrófilos, como minociclina y doxiciclina (Mba and Levins, 2020).

4.2.8 Contraindicaciones de la dieta cetogénica en diversas patologías.

La dieta cetogénica puede empeorar algunas enfermedades metabólicas como porfiria, acidurias orgánicas, déficits de piruvato carboxilasa, defectos de oxidación de ácidos grasos, defectos primarios de la cetogénesis/cetólisis, etc. Esto es debido a que el uso de la dieta cetogénica podría empeorar la situación basal de estas patologías (Ramírez-Camacho et al., 2011). Como en estas enfermedades se dan trastornos en el metabolismo de los ácidos grasos y las acidurias orgánicas, la dieta cetogénica no sería una buena opción en este tipo de pacientes ya que en ella la grasa se usa como fuente principal de energía (Oliveira et al., 2018).

Además, el uso de la MAD estaría contraindicado en lactantes, pacientes alimentados por gastrostomía, familias que deban seguir un protocolo dietario más estricto y en niños desnutridos (Vaccarezza et al., 2016).

A continuación, se presenta una tabla resumen con las ventajas y las desventajas que produce el uso de la dieta cetogénica:

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Tratamiento de la epilepsia refractaria	Efectos adversos generales como problemas gastrointestinales, halitosis o aporte disminuido de vitaminas y minerales
Pérdida de peso	Gripe cetogénica
Tratamiento de diabetes	Aparición de cálculos renales
Tratamiento de enfermedades neurodegenerativas	Alteraciones en el perfil lipídico
Tratamiento de ciertos tipos de cáncer	Alteraciones cardiovasculares
Tratamiento del síndrome de ovario poliquístico	Aparición de problemas hepáticos
Tratamiento del acné	Aparición de prurigo pigmentoso

5. Conclusiones.

La dieta cetogénica es una buena opción para el tratamiento de diversas patologías. Antes de empezar a seguir una dieta cetogénica es importante analizar la situación de cada paciente ya que puede presentar alguna contraindicación. Además, una de las cosas más importantes es informar y concienciar al paciente ya que es una dieta restrictiva y requiere un control para vigilar la situación de cetosis, que es clave para que la dieta pueda ejercer sus principales beneficios. También existen otras variantes de la dieta cetogénica como la MAD, la dieta cetogénica rica en TCM o la dieta de LGIT, que permiten una menor restricción. Por otra parte, es fundamental que una vez que se ha empezado la dieta se lleve a cabo una monitorización y visualizar si se produce alguna reacción adversa importante para intentar tratarlas y, en el caso de que aparecieran, analizar si la mejor opción es seguir con la dieta cetogénica o abandonarla. Además, habría que cuidar las carencias que podrían provocarse y que puedan ocasionar problemas nutricionales, añadiendo, si fuera necesario, suplementos de vitaminas y minerales.

Como se ha comentado, la dieta cetogénica resulta buena alternativa para el tratamiento de las siguientes patologías:

- Epilepsia refractaria
- Sobrepeso/ obesidad
- Diabetes
- Enfermedades neurodegenerativas
- Cáncer
- Síndrome de ovario poliquístico
- Acné

Pero el uso de la dieta cetogénica no siempre resulta beneficioso ya que se ha comprobado que podría resultar perjudicial en diversas patologías y podría provocar la aparición de efectos secundarios leves tales como problemas gastrointestinales, halitosis o gripe cetogénica, propios de la adaptación del cuerpo a este tipo de alimentación. Pero también puede producir efectos adversos graves tales como:

- Cálculos renales
- Alteraciones del perfil lipídico
- Alteraciones cardiovasculares

- Problemas hepáticos
- Prurito pigmentoso

En conclusión, la dieta cetogénica puede ser un buen tratamiento en diferentes enfermedades, pero siempre hay que tener en cuenta los posibles efectos adversos que pudiera provocar. Es por ello, que la mejor solución sería el estudio previo del paciente para concluir que la dieta cetogénica es una buena opción de tratamiento y el seguimiento de éste para evitar la aparición de efectos adversos graves y garantizar la efectividad de este tipo de dieta.

Bibliografía.

- Al-Khalifa A, Mathew TC, Al-Zaid NS, Mathew E, Dashti HM. Therapeutic role of low-carbohydrate ketogenic diet in diabetes. *Nutrition*. 2009; 25(11–12): 1177–85.
- Allen BG, Bhatia SK, Anderson CM, Eichenberger-Gilmore JM, Sibenaller ZA, Mapuskar KA, et al. Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. *Redox Biol*. 2014; 2(1): 963–70.
- Araya-quintanilla F, Celis-rosati Á, Rodríguez-leiva C, Silva-navarro C, Silva-pinto Y, Toro-jeria B. Bp100439. 2016; 62(10): 439–48.
- Avila ER. La Dieta Cetogénica. 1922; (3): 25–33.
- Baliatti M, Casoli T, Di Stefano G, Giorgetti B, Aicardi G, Fattoretti P. Ketogenic diets: An historical antiepileptic therapy with promising potentialities for the aging brain. *Ageing Res Rev*. 2010; 9(3): 273–9.
- Ballaban-Gil K, Callahan C, O’Dell C, Pappo M, Moshé S, Shinnar S. Complications of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 1998; 39(7): 744–8.
- Best TH, Franz DN, Gilbert DL, Nelson DP, Epstein MR. Cardiac complications in pediatric patients on the ketogenic diet. *Neurology*. 2000; 54(12): 2328–30.
- Bostock ECS, Kirkby KC, Taylor B V., Hawrelak JA. Consumer Reports of “Keto Flu” Associated With the Ketogenic Diet. *Front Nutr*. 2020; 7(March): 1–6.
- Burkitt MJ. An overlooked danger of ketogenic diets: Making the case that ketone bodies induce vascular damage by the same mechanisms as glucose. *Nutrition*. 2020; 75–76: 110763.
- Choi JN, Song JE, Shin J Il, Kim HD, Kim MJ, Lee JS. Renal stone associated with the ketogenic diet in a 5-year old girl with intractable epilepsy. *Yonsei Med J*. 2010; 51(3): 457–9.
- Covarrubias Gutiérrez P, Aburto Galván M, Sámano Orozco LF. Dietas cetogénicas en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad. *Nutr Clin y Diet Hosp*. 2013; 33(2): 98–111.
- Deemer SE, Plaisance EP, Martins C. Impact of ketosis on appetite regulation—a review. *Nutr Res*. 2020; 77: 1–11.

- Dressler A, Reithofer E, Trimmel-Schwahofer P, Klebermasz K, Prayer D, Kasprian G, et al. Type 1 diabetes and epilepsy: Efficacy and safety of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2010; 51(6): 1086–9.
- Furth SL, Casey JC, Pyzik PL, Neu AM, Docimo SG, Vining EPG, et al. Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. *Pediatr Nephrol*. 2000; 15(1–2): 125–8.
- Gano LB, Patel M, Rho JM. Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. *J Lipid Res*. 2014; 55(11): 2211–28.
- Kapelner A, Vorsanger M. Starvation of cancer via induced ketogenesis and severe hypoglycemia. *Med Hypotheses*. 2015; 84(3): 162–8.
- Kashiwaya Y, Takeshima T, Mori N, Nakashima K, Clarke K, Veech RL. D-β-hydroxybutyrate protects neurons in models of Alzheimer’s and Parkinson’s disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97(10): 5440–4.
- Kattz Eneida P, Moctezuma Juvenal G. Una alternativa de tratamiento. *Rev Mex Neuroci*. 2002; 3(5): 297.
- Klepper J, Diefenbach S, Kohlschütter A, Voit T. Effects of the ketogenic diet in the glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids*. 2004; 70(3): 321–7.
- Kossoff EH, Dorward JL. The modified Atkins diet. *Epilepsia*. 2008; 49(SUPPL. 8): 37–41.
- Kwiterovich PO, Vining EPG, Pyzik P, Skolasky R, Freeman JM. Effect of a High-Fat Ketogenic Diet on Plasma Levels of Lipids, Lipoproteins, and Apolipoproteins in Children. *J Am Med Assoc*. 2003; 290(7): 912–20.
- Lilamand M, Porte B, Cognat E, Hugon J, Mouton-liger F, Paquet C. Are ketogenic diets promising for Alzheimer’s disease? A translational review. 2020; 4: 1–10.
- Livingston S, Pauli LL. Ketogenic Diet and Epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 1975; 17(6): 818–9.
- Lutas A, Yellen G. The ketogenic diet: metabolic in. 2014; 36(1): 32–40.

- Mantis JG, Meidenbauer JJ, Zimick NC, Centeno NA, Seyfried TN. Glucose reduces the anticonvulsant effects of the ketogenic diet in EL mice. *Epilepsy Res.* 2014; 108(7): 1137–44.
- Mba SL, Levins P. A unique case of prurigo pigmentosa related to ketogenic diet. 2020; 0–3.
- Nelson DL, Cox MM. *Principios de bioquímica.* 5ª ed. Barcelona; Omega: 2007.
- Oliveira CLP, Mattingly S, Schirmacher R, Sawyer MB, Fine EJ, Prado CM. A Nutritional Perspective of Ketogenic Diet in Cancer: A Narrative Review. *J Acad Nutr Diet.* 2018; 118(4): 668–88.
- Paoli A, Grimaldi K, Toniolo L, Canato M, Bianco A, Fratter A. Nutrition and acne: Therapeutic potential of ketogenic diets. *Skin Pharmacol Physiol.* 2012; 25(3): 111–7.
- Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: A review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr.* 2013; 67(8): 789–96.
- Paoli A. Ketogenic diet for obesity: Friend or foe? *Int J Environ Res Public Health.* 2014; 11(2): 2092–107.
- Paoli A, Mancin L, Giacona MC, Bianco A, Caprio M. Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Transl Med.* 2020; 18(1): 1–11.
- Pérez-Guisado J. Las dietas cetogénicas: fundamentos y eficacia para la pérdida de peso. *Arch Latinoam Nutr.* 2008; 58(2): 126–31.
- Pérez-Guisado J. Los triglicéridos de cadena media, agentes para perder peso, inducir la cetosis y mejorar la salud en general. *Rev Esp Obes.* 2010; 8(3): 124–9.
- Ramírez-Camacho A, Meavilla S, Catalán N, Gutiérrez A, Campistol J. Experiencia con la dieta cetogénica como tratamiento en la epilepsia refractaria. *Rev Neurol.* 2011; 53(9): 524–30.
- Ramm-Petersen A, Nakken KO, Haavardsholm KC, Selmer KK. Occurrence of GLUT1 deficiency syndrome in patients treated with ketogenic diet. *Epilepsy Behav [Internet].* 2014; 32: 76–8.

- Reid CA, Mullen S, Kim TH, Petrou S. Epilepsy, energy deficiency and new therapeutic approaches including diet. *Pharmacol Ther.* 2014; 144(2): 192–201.
- Rusek M, Pluta R, Ułamek-koziół M, Czuczwar SJ. Ketogenic Diet in Alzheimer' s Disease. 2019; 1–19.
- Sáyago-Ayerdi SG, Vaquero MP, Schultz-Moreira A, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Utilidad y controversias del consumo de ácidos grasos de cadena media sobre el metabolismo lipoproteico y obesidad. *Nutr Hosp.* 2008; 23(3): 191–202.
- Spieth LE, Harnish JD, Lenders CM, Raezer LB, Pereira MA, Hangen SJ, et al. A low-glycemic index diet in the treatment of pediatric obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000; 154(9): 947–51.
- Sumithran P, Proietto J. Ketogenic diets for weight loss: A review of their principles, safety and efficacy. *Obes Res Clin Pract.* 2008; 2(1): 1–13.
- Vaccarezza M, Agostinho A, Julia Alberti M, Argumedo L, Armeno M, Blanco V, et al. Consenso nacional de dieta Atkins modificada. *Rev Neurol.* 2016; 62(8): 371–6.
- Vinciguerra F, Graziano M, Hagnäs M, Frittitta L, Tumminia A. Influence of the Mediterranean and Ketogenic Diets on Cognitive Status and Decline: A Narrative Review. *Nutrients.* 2020; 1–22.
- Watanabe M, Tozzi R, Risi R, Tuccinardi D, Mariani S, Basciani S, et al. Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of the literature. *Obes Rev.* 2020; (February): 1–11.
- Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2008; 49(SUPPL. 8): 3–5.
- Włodarek D. Role of ketogenic diets in neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease and parkinson's disease). *Nutrients.* 2019; 11(1).