

Ingesta de micronutrientes en pacientes con epilepsia refractaria tratados con dieta cetogénica

Micronutrients intake in patients with refractory epilepsy with ketogenic diet treatment

Silvia Velandia^a, Patricio Astudillo^b, Keryma Acevedo^c, Catalina Le Roy^{a,d}

^aDepartamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, División de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^bDivisión de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^cSección de Neurología Pediátrica, División de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^dDepartamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Campus Centro, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 28 de septiembre de 2023; Aceptado: 25 de abril de 2024

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La Dieta Cetogénica (DC) es una efectiva terapia en el tratamiento de Epilepsia Fármaco-resistente (EFR) y algunos errores congénitos del metabolismo, pero se caracteriza por ser restrictiva en micronutrientes. Sus distintas modalidades, según la proporción de macronutrientes, pueden generar diferencias en las deficiencias de micronutrientes.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se describe en pacientes pediátricos con EFR y déficit del transportador de glucosa Glut1, la suficiencia de micronutrientes en diferentes modalidades de DC. Encontramos que el aporte de micronutrientes es reducido para la mayoría de ellas, siendo la modalidad Atkins modificada con fórmula especial, aquella con un aporte más adecuado en micronutrientes. Es importante considerar esta información para el seguimiento y planificación de su suplementación.

Resumen

La Dieta Cetogénica (DC) es una estrategia no farmacológica para el manejo de Epilepsia Fármaco-resistente (EFR) y algunos errores congénitos del metabolismo como el déficit del transportador de glucosa Glut1. Se caracteriza por ser restrictiva, afectando el aporte de micronutrientes. Existen diferentes modalidades variando la ingesta alimentaria y deficiencias nutricionales. **Objetivo:** Determinar el aporte de micronutrientes en distintas modalidades de DC. **Pacientes y Método:** Estudio observacional, transversal en pacientes con EFR y déficit del transportador de glucosa Glut1. Se evaluó la ingesta alimentaria de 21 micronutrientes, con análisis según modalidad de DC (Clásica o Modificada de Atkins (DMA)), uso de fórmula especial y adecuación de consumo de la ingesta diaria recomendada (IDR) según edad y sexo, definiendo < 75% como deficiente. **Resultados:** Se evaluaron 19 pacientes, mediana de edad 62 meses (RIC: 20,5-79), 12/19 (63,2%) sexo masculino, 13/19 (68,4%) eutróficos, 5/19 (26,3%) usuarios de gastrostomía, modalidad DMA 10 (52,6%), uso de fórmula especial 7/19 (36,8%). Se encontraron micronutrientes deficientes 16/21 (76,2%) en dieta

Palabras clave:

Epilepsia;
Dieta Cetogénica;
Suplementación;
Minerales;
Vitaminas

clásica y 9/16 (42,9%) en DMA. El aporte de vitamina D, B2, B12, sodio, fósforo, zinc y selenio fue significativamente más bajo en dieta clásica que DMA, las medianas de adecuación de consumo de vitaminas A, C, D, E y K fueron > 100%. El uso de fórmula especial completó los requerimientos en DMA. **Conclusiones:** El aporte de micronutrientes en las diferentes modalidades de la DC es reducido para la mayoría de ellos, siendo la DMA con fórmula aquella con un aporte más adecuado en micronutrientes. Estos resultados deben considerarse en el seguimiento nutricional y planificación de suplementación.

Abstract

The Ketogenic Diet (KD) is a non-pharmacological strategy for drug-resistant epilepsy (DRE) and inborn errors of metabolism (Glut-1 deficiency) management. KD is characterized by being restrictive, affecting micronutrient intake. There are different modalities of KD in which food intake and nutritional deficiencies vary. **Objective:** To determine the micronutrient intake in different KD modalities. **Patients and Method:** Observational, cross-sectional study with patients diagnosed with DRE and Glut-1 deficiency. The dietary intake of 21 micronutrients was evaluated, and analyzed according to KD modality [Classic, Modified Atkins Diet (MAD)], use of special formula, and adequacy of recommended dietary intake (RDI) according to age and sex, defining < 75% as deficient. **Results:** 19 patients were evaluated, median age 62 months (IQR: 20.5-79), 12/19 (63.2%) male, 13/19 (68.4%) eutrophic, 5/19 (26.3%) gastrostomy users, 10 (52.6%) MAD modality, use of special formula 7/19 (36.8%). Micronutrient deficiencies were found in 16/21 (76.2%) in the classic diet and 9/16 (42.9%) in the MAD. The intake of vitamin D, B2, B12, sodium, phosphorus, zinc, and selenium was significantly lower in the classic diet than in DMA, the median intake adequacy of vitamins A, C, D, E, and K was > 100%. The use of special formula manages to complete the requirements in MAD. **Conclusions:** The micronutrient intake in the different KD modalities is low for most of them, being the MAD with formula the one that presented a more adequate micronutrient intake. These results should be considered in nutritional follow-up and supplementation planning.

Keywords:

Epilepsy;
Ketogenic Diet;
Minerals;
Supplementation;
Vitamins

Introducción

La Dieta Cetogénica (DC) es una terapia no farmacológica efectiva en el tratamiento de Epilepsia Fármaco-resistente (EFR) y en algunos errores congénitos del metabolismo (Deficiencia de la deshidrogenasa pirúvica y déficit en el transportador de la glucosa GLUT 1)¹⁻⁴. En EFR ha demostrado disminución significativa de episodios crisis epilépticas tanto focales como generalizadas, reducción de espasmos epilépticos, mejoramiento estado de alerta, y cambio positivo en aspectos cognitivos, comportamiento y funcionalidad⁵⁻⁸. Su mecanismo de acción anticrisis se asocia a la producción de cuerpos cetónicos que estimulan la síntesis de ácido γaminobutírico (GABA), reduce la neuroinflamación, modula la actividad de monoaminas (serotonina, noradrenalina, dopamina y adenosina) y promueve la actividad de canales de K⁺ y Cl⁻^{4,9,10}.

Se caracteriza por ser una alimentación restrictiva con alto contenido de lípidos, adecuado o mayor proporción de proteínas y bajo en carbohidratos. Sus proporciones varían según el tipo de modalidad¹. Dentro de las variedades de DC clásica se encuentran la dieta 3:1 (recomendada para lactantes menores por permitir un mayor aporte proteico requerido para el rápido

crecimiento en esta etapa) y la dieta 4:1 (sugerido para niños entre 2 y 4 años)^{5,6}. Otras modalidades menos restrictivas corresponden a la DC de triglicéridos de cadena media (MCT), Dieta Modificada de Atkins (DMA) (70-75% de grasa) y DC con bajo índice glicémico (45-60% lípidos)^{7,8}, utilizadas principalmente en escolares y adolescentes debido a una mayor adherencia^{5,6}.

El carácter restrictivo de las DC compromete el aporte recomendado de todos los micronutrientes, como es el caso del calcio, hierro, zinc, selenio, magnesio y vitaminas del complejo B, generando complicaciones asociadas como osteopenia, anemia, retraso en el crecimiento y desarrollo psicomotor y en algunos casos cardiopatía secundaria a déficit de selenio^{7,11-13}. El seguimiento clínico especializado es clave para planificar suplementación permanente de los micronutrientes potencialmente deficientes y/o el uso de fórmulas especiales fortificadas^{1,2}. Actualmente se dispone en el mercado de fórmulas comerciales de DC clásica 4:1 y 3:1 fortificadas con vitaminas, minerales y electrolitos que pueden ser usadas como suplemento de las DC, y en el caso de pacientes menores de 6 meses, o en niños usuarios de sonda nasogástrica o gastrostomía (GTT) o en situaciones especiales como viajes, puede ser in-

dicada como única fuente de alimentación puesto que cubre los requerimientos de energía y macronutrientes, pero se debe calcular el aporte de micronutrientes y en caso que sea necesario suplementar farmacológicamente¹¹. Sin embargo, su elevado costo limita la accesibilidad a estos productos^{2,5}.

Debido a la importancia terapéutica de la DC y su alta restricción de micronutrientes, el objetivo principal de esta investigación fue determinar y comparar el aporte de micronutrientes y electrolitos de las diferentes modalidades de DC en pacientes en seguimiento por el equipo de DC en un centro universitario terciario, y relacionar con las ingestas dietéticas de referencia (IDR) establecidas por la Academia Americana de Ciencias¹⁴.

Pacientes y Método

Estudio de tipo observacional, descriptivo, transversal.

Pacientes

Los datos se obtuvieron de la revisión de historias clínicas de 25 pacientes que estuvieron en tratamiento con DC en la Red Salud UC-Christus desde julio 2015 a marzo 2020. Se incluyeron aquellos que cumplieron con los controles regulares (1, 3, 6, 9 y 12 meses como mínimo) y que permanecieron con el equipo (neurólogo, nutricionista y pediatra subespecialista en nutrición). Se excluyeron los pacientes que no mantuvieron indicaciones nutricionales, ni suplementación o seguimiento con el equipo.

Evaluación nutricional antropométrica

Los niños menores de 2 años fueron pesados en una báscula infantil (precisión: 100 g) y la longitud se midió con tallímetro para lactantes. En los pacientes mayores de 2 años, el peso y estatura fueron tomados en posición vertical en una balanza de pie, con estadiómetro incorporado (referencia SECA). En pacientes con movilidad reducida, el peso fue obtenido en la silla báscula digital (SECA) y la longitud se determinó a través de la medición de longitud de tibia (talla estimada = (longitud de tibia x 3,26) + 30,8)¹⁵.

En los niños sin condición especial, menores de 5 años se usaron los estándares de crecimiento OMS 2006, y en los pacientes mayores de 5 años los patrones de crecimiento OMS 2007, conforme a la norma ministerial chilena vigente¹⁶⁻¹⁸.

Los niños con Síndrome de Down fueron evaluados empleando las tablas de crecimiento Zemel 2015¹⁹, que clasifica el estado nutricional mediante percentiles (p), considerando bajo peso cuando el parámetro P/T se encuentra menor p10, normalidad entre el p10-90

y exceso por encima del p90. El parámetro de T/E se contempla normal entre el p5-95 y bajo el p5 se estimó talla baja.

La determinación del estado nutricional de los pacientes con parálisis cerebral se realizó a través de las curvas de Brooks 2011²⁰ diseñadas para niños de 2-20 años, considerando déficit de peso cuando IMC igual o menor al p10 y exceso de peso con IMC $\geq$ p90; en cuanto al parámetro T/E por debajo del percentil 5 se definió talla baja, interpretación decidida por los autores.

Determinación de la ingesta dietaria de micronutrientes

La modalidad de la DC se decidió principalmente por la edad. Los menores de 2 años tenían DC clásica 3:1, pacientes entre 2 y 4 años seguían DC clásica 4:1 y los mayores de 5 años estaban con DMA.

La DC entregada a cada paciente fue diseñada por la nutricionista pediátrica, individualizada, cumpliendo los requerimientos energéticos según características como edad, sexo, deambulación, actividad física y su diagnóstico nutricional. Cada variedad de DC contenía menús para 7 días con alternativas de 4 a 5 comidas o leches preparadas artesanalmente y/o fórmula especial cetogénica. La dieta fue decidida de forma concertada entre el equipo y padres, según algunas características como edad, vía de administración y posibilidad de costearla. Se instruyó a los padres para manejo de volúmenes y pesos de los alimentos en mililitros y gramos usando una balanza dietética digital y portátil (precisión: 0,1 gramos), jeringas y medidores de volumen respectivamente.

Se eligieron 21 micronutrientes para el análisis: vitaminas A(μ g), C(mg), D(μ g), E(μ g), K(μ g), B1(mg), B2(mg), niacina(mg), B6(mg), B12(μ g), ácido fólico(μ g), ácido pantoténico(mg) y minerales: sodio(mg), potasio(mg), calcio(mg), fósforo(mg), hierro(mg), zinc(mg), selenio(μ g), Mg(mg) y cobre(μ g). El análisis del contenido de micronutrientes de cada DC se calculó mediante la base de alimentos de la tabla de composición de alimentos del Instituto de Tecnología de los Alimentos (INTA) de la Universidad de Chile y la base de datos de composición de alimentos del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA)²¹. El contenido de micronutrientes que no se encontraban en algunas de estas bases de datos, se adquirieron de las etiquetas de los productos, sitios web o fabricantes.

La ingesta diaria promedio (IDP) de cada micronutriente resultó de la sumatoria semanal aportada exclusivamente por las dietas, sin considerar la suplementación farmacológica, dividido por siete y se relacionó con la ingesta diaria recomendada según edad y sexo (IDR)¹⁴, la adecuación de consumo fue definida como

deficiente cuando el porcentaje era menor al 75% y exceso sobre el 125% de las IDR. Se determinó el porcentaje de energía proveniente de la fórmula especial en relación con el total de las calorías de aquellos niños en que fue posible usarla mediante la relación: calorías de la fórmula especial/calorías totales de la ingesta x100.

Análisis estadístico

Para la descripción de las variables numéricas se utilizaron mediana y rango intercuartil (p25-p75) y comparación entre aportes de micronutrientes se utilizó test de U Mann-Whitney, Kruskal Wallis con post hoc con test de Dunn y para categóricas Test de Fisher de dos colas con el software SPSS V25.0 (NY, USA). La asociación entre el aporte de energía y micronutrientes según porcentaje IDR con los distintos tipos de fórmulas se utilizó correlación de Spearman's con el programa GraphPad (Versión 5.1). Se consideró un valor-*p* significativo menor a 0,05.

Esta investigación fue realizada bajo la Declaración de principios de Helsinki, posee aprobación del Comité de Ética en Investigación de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile (ID: 200830001).

Resultados

Datos demográficos

Se evaluaron 19 pacientes, 12 (63,2%) de sexo masculino con una proporción hombre: mujer de 1,7:1,9, 47,3% fueron menores de 36 meses (tabla 1). El 21% de los pacientes tenían síndrome de Down (SD) y 42% parálisis cerebral (PC) con compromiso motor grave por Sistema de Clasificación Funcional Motor Gruesa (GMFCS). En relación con los diagnósticos asociados a indicación de DC, fueron principalmente la encefalopatía secundaria a causa genética (31,6%) y síndrome de espasmos epilépticos infantiles (26,3%). Cabe notar que 2 pacientes del grupo presentaban déficit en el transportador de la glucosa GLUT1. Respecto al estado nutricional del grupo, predominó el diagnóstico de eutrofia (68,4%), en riesgo de desnutrición el 21% y con talla baja el 10,5%. El 73,7% de la muestra se alimentaba por vía oral (tabla 1).

Comparación entre los tipos de dietas cetogénica

La modalidad de DC más utilizada fue la DMA sin fórmula especial (42,1%) y el uso de las dietas clásicas predominaba en los menores de 36 meses ($p = 0,001$). Un 55,6% de los pacientes con DC clásica recibió fórmula especial comparado al grupo que recibe DMA donde fue sólo un 20%. No existieron diferencias en relación con el aporte energético por fórmula especial ($p = 0,5$) (tabla 2).

Al analizar el aporte de micronutrientes y electrolitos, la DC clásica presentó menor aporte de vitamina D, B2, B12, sodio, fósforo, zinc, y selenio frente a la DMA, aunque el aporte de vitamina D en la DC clásica y DMA fue adecuado, 130% y 283% respectivamente (tabla 2). Es importante destacar que, en la modalidad de DC clásica, el 76,2% de los micronutrientes estaba en déficit versus la DMA, en la que el 42,9% de sus micronutrientes eran deficientes ($p = 0,002$), mostrándose también que la DMA tenía 38,1% de sus micronutrientes con aporte adecuado mientras que en la DC clásica solo el 9,5% de sus micronutrientes eran adecuados ($p = 0,003$) (tabla 2).

En la tabla 3 se presenta la adecuación de IDR según modalidad de DC y uso de fórmula especial. Al comparar entre las 5 modalidades se encontró diferencia significativa para vitaminas A, C, D, K, B1, B6, ácido pantoténico y selenio. En las DC Clásicas 3:1 sin uso de fórmula especial existe deficiente aporte en todos los micronutrientes, a excepción de las vitaminas E y K. En el caso de las DC Clásica con uso de fórmula especial resultaron con un porcentaje de adecuación de consumo deficiente para B1, B2, niacina, B12, ácido fólico, pantoténico, sodio, potasio, calcio, fósforo y para hierro (tabla 3).

Tabla 1. Datos demográficos de pacientes reclutados (n = 19)

Características	
Sexo Masculino, n (%)	12 (63,2)
Edad, meses. Mediana, (RIC)	62 (20,5-79)
Diagnóstico de Epilepsia, n (%)	
Encefalopatía epiléptica genética	6 (31,55)
Otras epilepsias fármaco resistentes	6 (31,55)
Síndrome de espasmos epilépticos infantiles	5 (26,3)
Displasia cortical	1 (5,3)
Sd. Lennox-Gastaut	1 (5,3)
Diagnóstico nutricional, n (%)	
Bajo peso	4 (21,1)
Eutrofia	13 (68,4)
Exceso de peso	2 (10,5)
Talla baja, n(%)	2 (10,5)
Tipo de dieta cetogénica, n (%)	
DMA	8 (42,1)
Dieta Cetogénica clásica + Fórmula especial	5 (26,3)
Dieta Cetogénica clásica sin fórmula especial	4 (21,0)
DMA + Fórmula especial	2 (10,6)
Vía de alimentación, n (%)	
Oral	14 (73,7)
GTT	5 (26,3)

RIC: Rango intercuartil(p25-p75); DMA: Dieta Modificada Atkins; GTT: gastrostomía.

Tabla 2. Adecuación de consumo de la ingesta dietaria recomendada de micronutrientes según tipo de dieta cetogénica: clásica y dieta modificada de Atkins

Variable	Dieta Clásica (n = 9)	DMA (n = 10)	Valor p
Sexo Masculino, n (%)	5 (55,6)	4 (40)	0,6
Edad, meses. Mediana, RIC	17 (11-24)	79 (58-142)	0,001*
Uso de fórmula especial, n (%)	5 (55,6)	2 (20)	0,17
Aporte de energía por fórmula especial, %, mediana (RIC)	50 (28,9-50,8)	44,1 (39,5-44,8)	0,5
Micronutriente, % IDR. Mediana, RIC			
Vitamina A	100 (40-139)	108,8 (84-203)	0,4
Vitamina C	100 (40-139)	115,4 (55-239)	1,0
Vitamina D	130 (67-162)	283 (171-356)	0,003*
Vitamina E	225 (183-532)	345 (265-552)	0,32
Vitamina K	389 (206-1791)	279 (196-445)	0,36
Vitamina B1	48 (22-83)	45,7 (38,3-81)	0,66
Vitamina B2	63 (27-89)	105 (71,4-131)	0,04*
Niacina	60 (18-80)	71,5 (51-109)	0,24
Vitamina B6	69 (40-93)	93 (65-143)	0,11
Vitamina B12	66 (42-83)	78,6 (55-105)	0,03*
Ácido Fólico	53 (31-85)	67,8 (46,6-97)	0,16
Ácido Pantoténico	37 (20-77)	60,1 (30-82)	0,11
Sodio	25 (16-31)	31,8 (28-44,9)	0,04*
Potasio	20 (17-44)	31,7 (28-45)	0,09
Calcio	49 (32-53)	58,5 (26-109)	0,5
Fósforo	58,5 (47-64)	102 (73-121)	0,01*
Hierro	45 (13-67)	57,6 (50-91,5)	0,13
Zinc	63 (31-95)	97 (77,4-143)	0,04*
Selenio	62 (43-113)	130(113-218)	0,04*
Magnesio	57 (29-91)	68 (45-147)	0,6
Cobre	70 (52-81)	82 (53-144)	0,28
Número de micronutrientes, n (%)			
Deficientes (< 75%DRI)	16 (76,2)	9 (42,9)	0,002*
Adecuados (75-125%DRI)	2 (9,5)	8 (38,1)	0,003*
Exceso (> 125%)	3 (14,3)	4 (19)	0,5
Vía de alimentación n (%)			0,14
Oral	5 (55,6)	9 (90)	
GTT	4 (44,4)	1 (10)	

*Significativo, $p < 0,05$, prueba U Mann-Whitney. RIC: Rango intercuartil(p25-75); DMA: Dieta Modificada Atkins; GGT: gastrostomía.

La DMA sin fórmula mostró deficiente adecuación para B1, niacina, ácido fólico, pantoténico, calcio, zinc, magnesio, sodio y potasio. En cambio, la DMA con fórmula especial presenta una óptima adecuación para todos los micronutrientes y minerales a excepción del potasio (46,3%) (tabla 3). Al evaluar el aporte de micronutrientes según edad se observó que los pacientes pediátricos menores de 36 meses presentan mayores aportes de vitamina C y K comparado con los pacientes mayores de 36 meses (figura 1). La dieta tipo DMA sin fórmula presenta mayor aporte de vitamina D y selenio comparadas con las DC Clásica sin fórmula (figura 2a y 2b), pero al comparar las DC Clásicas con la DMA

ambas con fórmula especial, presentaron diferencias significativas en el aporte de la mayoría de los micronutrientes (figura 2c y 2d).

Finalmente, se encontró correlación entre el aporte energético diario en cada modalidad de DC con el aporte de micronutrientes según IDR, observándose en la DMA existe una correlación moderada a fuerte negativa ($r > -0,5$) con las vitaminas B1, B2, niacina, B6, ácido fólico, ácido pantoténico, y de los minerales sólo magnesio y cobre. En las dietas clásicas, se obtuvo una correlación positiva con vitamina E y negativa con vitamina K y ácido fólico (tabla suplementaria 1, disponible en versión online).

Tabla 3. Adecuación de consumo de la ingesta dietaria recomendada de micronutrientes (%), según tipo de dieta cetogénica: clásica y dieta modificada de Atkins, con y sin uso de fórmula especial

Micronutriente ^a	Clásica 4:1 (n = 2)	Clásica 3:1 (n = 3)	Clásicas+fórmula (n = 4)	DMA (n = 8)	DMA+Fórmula (n = 2)	Valor p ^b
Vitamina A	66 (44,4-55,2)	41,7 (39,5-59,7)	138,7 (122,1-155)	101,3 (84,7-111,5)	360,8 (317,5-404)	0,04*
Vitamina C	95,8 (84,8-112,2)	45,3 (42,3-64,6)	234 (196,1-251,6)	92,5 (54,7-116,9)	429,7 (413-445,7)	0,03*
Vitamina D	51,1 (28,2-39,7)	71,1 (67-123,8)	141 (131,9-155,9)	238,3 (170,8-304)	334,2 (311,4-357)	0,04*
Vitamina E	740 (736,9-746,5)	224,7 (204,6-278,1)	196,3 (178,9-226)	295 (265-366,8)	457 (329,7-389,6)	0,08
Vitamina K	111,8 (97,3-1054,6)	2280 (1791-2525,7)	347,6 (297-409,9)	238,7 (196,9-428,5)	149,7 (141,8-157)	0,04*
Vitamina B1	22,1 (19,8-20,9)	23,3 (21,9 - 158,7)	64,4 (56,6-76,1)	45,2 (38,3-45,7)	149,7 (141,9-146)	0,04*
Vitamina B2	45,2 (33,3-39,3)	28,6 (26,8-112,3)	70,2 (61,1-83,1)	87,1 (71,4-103,9)	175,2 (171,5-173)	0,14
Niacina	16,9 (16,6-17,3)	22,9 (20,5-234)	72,7 (65,6-78,8)	65,3 (50,9-79,3)	175,9 (167-171,6)	0,1
Vitamina B6	39,4 (31,7-35,5)	41,1 (39,9-314,6)	77,8 (70,1-78,9)	83,3 (65,4-90,1)	166,9 (165-166)	0,03*
Vitamina B12	29,9 (27,1-28,5)	64,3 (53-101,5)	73 (70-78,9)	136,7 (124,3-154)	197,2 (195,3-196)	0,09
Ácido Fólico	27,1 (26-26,5)	53 (52,9-101,5)	55,3 (48,9-70,7)	68,2 (54,7-77,3)	126,1 (117-139,8)	0,07
Ácido pantoténico	18,6 (17,4-17,9)	22,2 (21-82,8)	60,1 (50-71,6)	63,8 (46,6-66,7)	156,1 (142-149,1)	0,008*
Sodio	26,4 (22,4-24,44)	13 (11,7-192)	25,7 (23,6-26,4)	57,3 (30,5-66,12)	83 (70,9-76,9)	0,29
Potasio	13,4 (12,1-12,7)	47,5 (44,2-112,8)	19,4 (18,8-20)	30,8 (28,2-34,7)	46,3 (44,9-48,3)	0,06
Calcio	27,5 (25,2-31,0)	53 (52,3-186,6)	42,3 (35,2-50,2)	51,8 (26,2-62,3)	131,2 (116-123,6)	0,13
Fósforo	50,6 (46,6-48,63)	48,6 (47,4-227,3)	61,6 (57,9-63,9)	95,4 (73,1-104,6)	156,7 (146,6-172)	0,07
Hierro	20 (17,4-18,7)	10,6 (10,3-61,3)	57,3 (50,3-64,5)	95,4 (73-104,6)	138,8 (135,1-137)	0,08
Zinc	33,8 (31,3-32,6)	33,3 (31,5-100,7)	75,2 (69,5-86,2)	55,5 (49,6-58,3)	191,2 (183,7-189)	0,07
Selenio	59,9 (59,7-60,1)	26,6 (25,9-97,3)	86,3 (74,2-103,9)	119,1 (113,2-126,4)	229,9 (222-226)	0,04*
Magnesio	30,4 (33,3-36,9)	31,9 (29,7-165,7)	79,1 (67,1-89,3)	64,1 (45,8-67,9)	161,3 (150-155,8)	0,14
Cobre	40,6 (25,3-27,8)	57,1 (53,6-144,1)	78,9 (76,1-80,6)	81,4 (84,6-111,1)	173,5 (155,2-164)	0,19

^aValores indicados como mediana (Rango intercuartil: p25-p75). ^bValor p según prueba de Kruskal-Wallis.

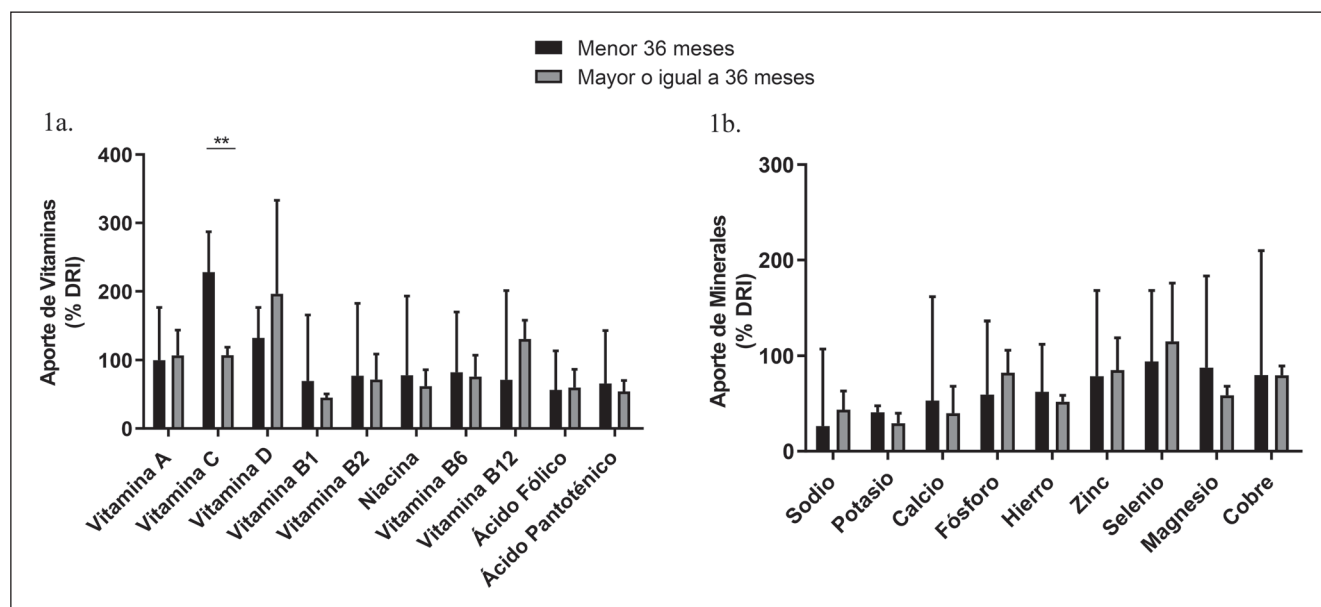


Figura 1. Comparación de aporte de micronutrientes entre mayores o menores de 36 meses en tratamiento con DC según vitaminas (1a) y minerales (1b). Valores presentados como mediana y rango intercuartil. Análisis estadístico fue realizado con test de U-Mann Whitney, Se considera un $p < 0,05$ significativo.

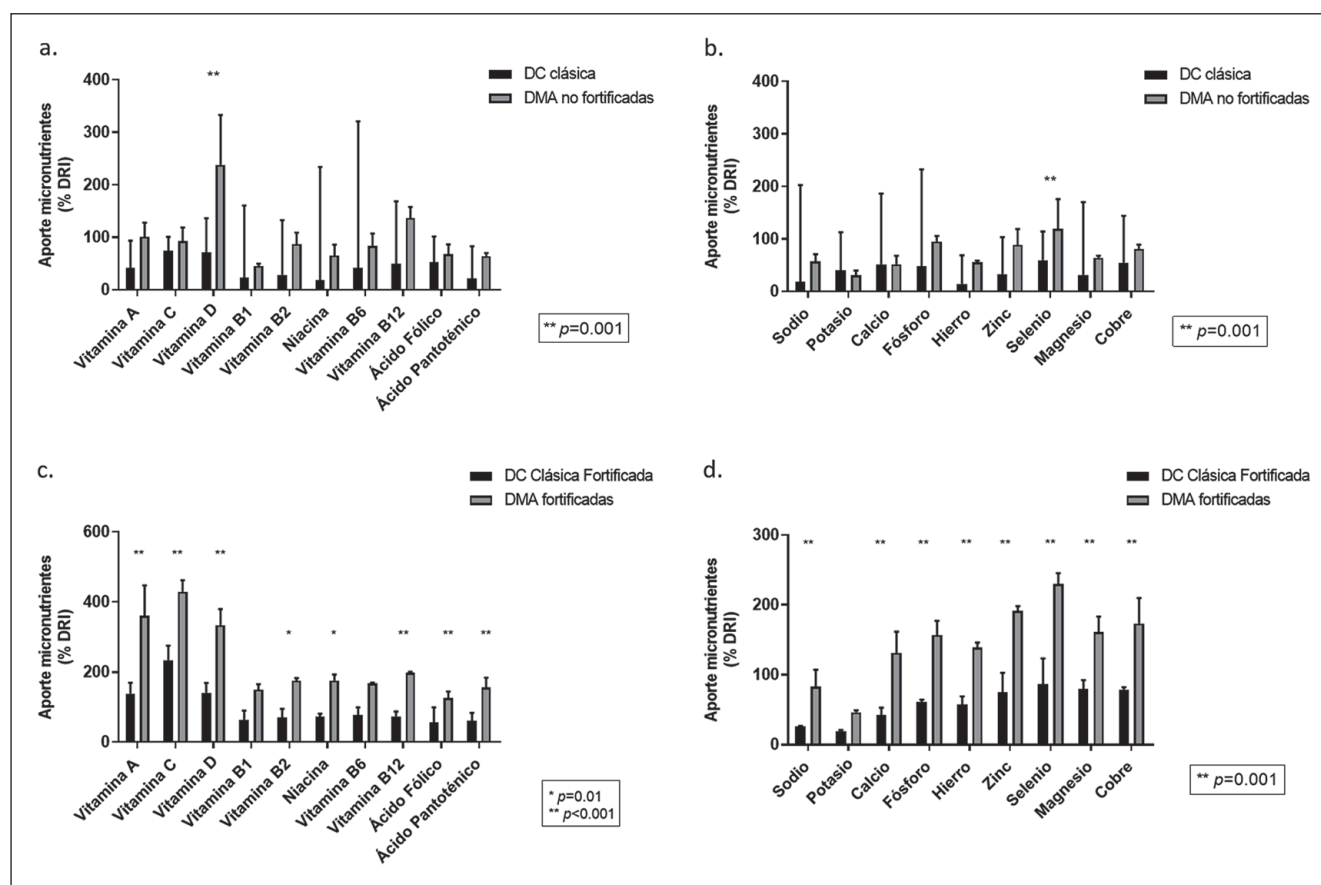


Figura 2. Comparación de aporte de micronutrientes entre DC clásica y DMA sin uso de fórmula especial según vitaminas (2a) y minerales (2b) y entre DC clásica y DMA con uso de fórmula especial según vitaminas (2c) y minerales (2d). Valores presentados como mediana y rango intercuartil. Análisis estadístico fue realizado con test de U-Mann Whitney. Fue considerado como significativo un $p < 0,05$.

Discusión

La DC como terapia dietética restrictiva y no equilibrada implica déficits de micronutrientes y aún no se dispone de evidencia que estime y compare el aporte nutricional neto (sin suplementación) de vitaminas y minerales de las diferentes modalidades de DC^{5,8,12,13}. La modalidad de DC se realizó teniendo en cuenta las recomendaciones específicas según edad, utilizando principalmente la DC clásica 3:1 en lactantes, 4:1 en niños preescolares (2-5 años), mientras que la DMA se usó para los mayores de 4 años y adolescentes^{4,7}. Se consideraron las circunstancias familiares, compromiso cognitivo, autovalencia, uso de gastrostomía y tipo de epilepsia^{5,7,22-24}. Sin embargo, no existe un protocolo que determine el número de comidas diarias o porcentaje de distribución de estas en cada tipo de DC. En la elaboración de la DC, se incluyó fórmula especial para DC en algunos pacientes que tuvieron acceso económico, suministrado por vía oral o GTT de forma complementaria.

Debido a la fuerte restricción de carbohidratos en la DC clásica, la ingesta de frutas y granos enteros es casi nula. Al analizar la ingesta de micronutrientes de las diferentes DC entregadas a nuestros pacientes, las DC clásicas 4:1 y 3:1 sin fórmula cetogénica, presentaban muy baja adecuación en casi todas las vitaminas a excepción de las vitaminas E y K que arrojaron valores de ingesta muy altos. En el caso de la vitamina K, se puede atribuir al uso frecuente de verduras como acelga y espinaca, principales fuentes dietéticas de vitamina K, y utilizadas con frecuencia en la preparación de las comidas en menores de 2 años²¹. Aunque, no se encuentra en niños mayores, donde el consumo de este grupo de alimentos está por debajo de las recomendaciones de la OMS a pesar de la disponibilidad, variedad y accesible en la mayoría de las regiones del país de frutas y verduras²⁵. Respecto a la vitamina E, se explicaría por el amplio uso de aceites de canola y maravilla para suplir el alto porcentaje de lípidos de las DC clásicas 3:1; 4:1 (87% y 90%) y DMA (75%), con ácidos grasos polinsaturados de cadena larga (100 ml de aceite canola aporta 17µg de vitamina E y maravilla 41µg)²¹. Previamente, Christodoulides y cols reportaron niveles plasmáticos elevados de vitamina E en el grupo de DC clásica comparado con otra modalidad de DC, atribuida como consecuencia de la alta ingesta de ácidos grasos de cadena larga²².

La DC clásica sin fórmula resultó deficiente en casi todos los micronutrientes, principalmente en el aporte de vitamina D, B12, sodio, fósforo, zinc y selenio en comparación a la DMA, coincidiendo con lo expuesto en ingesta inadecuadas de vitaminas y minerales como fósforo, calcio, magnesio y ácido fólico en las DC clásicas^{11,26,27}. Otros estudios han descrito aporte

de fósforo y ácido fólico por debajo de las IDR, en DC sin suplementación y aún con suplementación farmacológica^{26,28}. Al igual que el aporte de calcio, vitamina D y fósforo, importantes en el proceso de mineralización ósea, son pobremente provistos por la DC clásica^{11,24,26,27}.

En esta investigación se describe que el nivel de adecuación del calcio es de 27,5%, 53% en las DC clásicas sin fórmula 4:1 y 3:1, en las DC Clásicas con fórmula 42,3% y DMA sin fórmula 51,8%, mientras que, en la DMA con fórmula, la adecuación fue de 131,2%, resultado que refleja el aporte de calcio principalmente por parte de la fórmula especial, sumado al contenido de calcio en alimentos de la DMA como leche, yogurt, quesos y huevos (especialmente la yema)²¹.

En relación al selenio, las DC clásicas con fórmula tuvieron una adecuación de 86,3%, en comparación con las DC clásicas 3:1 y 4:1 sin fórmula con una adecuación deficiente de 26,6% y 59,9% respectivamente. Estos resultados coinciden con estudios previos que han reportado deficiencia de selenio y magnesio plasmáticos en pacientes con DC clásicas no suplementadas^{12,27}. Arslan en su estudio más reciente encontró que los niveles séricos de selenio disminuyen después de 6 y 12 meses de iniciada la DC, y el 49% de los pacientes presentaron deficiencia de selenio sin hallazgos clínicos y con electrocardiograma normal²⁸. Otros estudios identificaron un vínculo con la miocardiopatía¹³. Similar situación ocurre con el aporte de zinc, donde las DC clásicas 3:1 y 4:1 sin fórmula mostraron un nivel de adecuación de 33,3% y 33,8% comparado con las DC clásicas con fórmula (75% de adecuación). Christodoulides, reportó un descenso en los niveles de selenio, zinc y magnesio plasmáticos en niños a los 12 meses de tratamiento con las DC clásica y MCT no suplementadas^{12,22,27}. Sin embargo, Hayashi describe un descenso en los niveles plasmáticos de selenio, zinc y cobre en pacientes con ERF después de 6 meses del inicio de DC con fórmula especial (Ketonformula)²⁹, sugiriendo un aumento en el riesgo de déficit a largo plazo si no se suplementan.

El nivel de adecuación del hierro que obtuvimos fue muy bajo en todas las modalidades de DC excepto en la DMA con fórmula, sin embargo, en la literatura no se reporta anemia ni deficiencia de hierro en pacientes con DC^{12,22}, pero si existe un trabajo que encontró niveles plasmáticos de ferritina más bajos en pacientes suplementados, que recibieron DC clásica y DC con MCT²⁶.

La vitamina D, presentó medianas de adecuación de consumo de IDR > 100% en las modalidades de DC clásica y DMA con fórmula, entendiéndose que con ella, se complementa el aporte de micronutrientes y en el caso de la DMA sin fórmula, el aporte principalmente provenía de alimentos como salmón, atún, huevo

y yemas de huevo (100 g = 9 µg, 6,7 µg, 2,5 µg, 5,4 respectivamente) lo que se explica al compararlo con su IDR por edad que es 5 µg/d¹⁴, pero se debe evaluar con medición de 25-OHD por constituir un grupo de pacientes especiales con mayor requerimiento de esta vitamina³⁰.

Actualmente existen en el mercado fórmulas cetogénicas para preparar de forma líquida, que están enriquecidas con vitaminas y minerales, indicadas en menores de 6 meses como única fuente de alimentación cetogénica o como complemento de las DC clásicas y DMA en niños mayores de 6 meses. Sin embargo, es importante determinar el aporte de micronutrientes y vitaminas para cubrir las IDR por edad y género, en caso de necesidad utilizar la suplementación farmacológica adicional de vitaminas y minerales.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentran el pequeño tamaño muestral para determinar el aporte de micronutrientes, no disponer de marcadores de plasma o urinarios de micronutrientes para confirmar los déficits asociados a nuestros pacientes. Sin embargo, una de fortalezas de este trabajo es la comparación de múltiples modalidades respecto al aporte de micronutrientes de la DC en un programa multidisciplinario de la DC.

Conclusiones

Nuestra investigación mostró que en las modalidades de DC clásicas 4:1, 3:1 con fórmula y sin fórmula, como la DMA sin fórmula, existe déficit en la mayoría de los micronutrientes, confirmando la imperiosa necesidad de calcular el aporte de micronutrientes y suplementar para alcanzar las IDR.

Sí bien la DMA con fórmula cumplió con la mayoría de las IDR, es imprescindible cuantificar el aporte de micronutrientes y si es necesario, ajustar y suplementar.

Se determina así que el seguimiento estricto del aporte de micronutrientes de las DC y su suplementación tanto con fórmula especial y/o suplementación farmacológica, debe monitorearse regularmente con la medición de niveles en sangre de estos micronutrientes y prevenir potenciales deficiencias nutricionales.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la Privacidad y Consentimiento Informado: Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación correspondiente, quien de acuerdo a las características del estudio ha eximido el uso del Consentimiento Informado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Alberti MJ, Agostinho A, Argumedo L, et al. Recommendations for the clinical management of children with refractory epilepsy receiving the ketogenic diet. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(1):56-63. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.20
2. Becker F, Schubert J, Weckhuysen S, et al. Do Glut1 (glucose transporter type 1) defects exist in epilepsy patients responding to a ketogenic diet? *Epilepsy Res*. 2015;114:47-51. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2015.04.012. Epub 2015 May 1. PMID: 26088884.
3. Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2007;48(1):43-58. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.00915.x. PMID: 17241207.
4. Zhang Y, Xu J, Zhang K, et al. The Anticonvulsant Effects of Ketogenic Diet on Epileptic Seizures and Potential Mechanisms. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2018;16(1):66-70. doi:10.2174/1570159X15666170517153509. PMID:28521671; PMCID: PMC5771386.
5. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):175-92. doi: 10.1002/epi4.12225. PMID: 29881797; PMCID: PMC5983110.
6. Ulamek-Kozioł M, Czuczwar SJ, Januszewski S, et al. Ketogenic Diet and Epilepsy. *Nutrients*. 2019;11(10):2510. doi: 10.3390/nu11102510. PMID: 31635247; PMCID: PMC6836058.
7. Goswami JN, Sharma S. Current Perspectives On The Role Of The Ketogenic Diet In Epilepsy Management. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:3273-85. doi: 10.2147/NDT.S201862. PMID: 31819454; PMCID: PMC6883945.
8. D'Andrea Meira I, Romão TT, Pires do Prado HJ, et al. Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. *Front Neurosci*. 2019;13:5. doi: 10.3389/fnins.2019.00005. PMID: 30760973; PMCID: PMC6361831.
9. Hauptman JS. From the bench to the bedside: Breaking down the blood-brain barrier, decoding the habenula, understanding hand choice, and the role of ketone bodies in epilepsy. *Surg Neurol Int*. 2010;1:86. doi: 10.4103/2152-7806.74143. PMID: 21206538; PMCID: PMC3011105.

10. McNally MA, Hartman AL. Ketone bodies in epilepsy. *J Neurochem*. 2012;121(1):28-35. doi: 10.1111/j.1471-4159.2012.07670.x. Epub 2012 Feb 7. PMID: 22268909; PMCID: PMC3969728.
11. Veggiotti P, Burlina A, Coppola G, et al. The ketogenic diet for Dravet syndrome and other epileptic encephalopathies: an Italian consensus. *Epilepsia*. 2011;52 Suppl 2:83-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03010.x. PMID: 21463288.
12. Verrotti A, Iapadre G, Di Francesco L, et al. Diet in the Treatment of Epilepsy: What We Know So Far. *Nutrients*. 2020;12(9):2645. doi: 10.3390/nu12092645. PMID: 32872661; PMCID: PMC7551815.
13. Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka L, et al. Selenium deficiency associated with cardiomyopathy: a complication of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2003;44(4):618-20. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.26102.x. PMID: 12681013
14. Institute of Medicine FaNB. Dietary Reference intakes. Recommended Intakes for Individuals. National Academies Press. 2000. <https://nap.nationalacademies.org>
15. Stevenson RD. Use of segmental measures to estimate stature in children with cerebral palsy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149(6):658-62. doi: 10.1001/archpedi.1995.02170190068012. PMID: 7767422.
16. Patrones de crecimiento de escolares y adolescentes entre 5 años 1 mes y 19 años World Health Organization. 2007. <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years>
17. De Onis M, Garza C, Victora CG, et al. The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning, study design, and methodology. *Food Nutr Bull*. 2004;25(1 Suppl):S15-26. doi: 10.1177/15648265040251S103. PMID: 15069916.
18. Patrones de crecimiento. Para la evaluación nutricional de niños, niñas y adolescentes, desde el nacimiento hasta los 19 años de edad. Ministerio de Salud Subsecretaría de Salud Pública División Políticas Públicas Saludables y Promoción Departamento de Nutrición y Alimentos 2018. <https://diprece.minsal.cl>
19. Zemel BS, Papan M, Stallings VA, et al. Growth Charts for Children With Down Syndrome in the United States. *Pediatrics*. 2015;136(5):e1204-11. doi: 10.1542/peds.2015-1652. Erratum in: *Pediatrics*. 2022;150(5): PMID: 26504127; PMCID: PMC5451269.
20. Brooks J, Day S, Shavelle R, et al. Low weight, morbidity, and mortality in children with cerebral palsy: new clinical growth charts. *Pediatrics*. 2011;128(2):e299-307. doi: 10.1542/peds.2010-2801. Epub 2011 Jul 18. PMID: 21768315.
21. Zacarías I, Barrios L, González CG, et al. Tabla de composición de alimentos 2018. Instituto de Nutrición y tecnología de los Alimentos INTA, Universidad de Chile. ISBN: 9789561910898
22. Christodoulides SS, Neal EG, Fitzsimmons G, et al. The effect of the classical and medium chain triglyceride ketogenic diet on vitamin and mineral levels. *J Hum Nutr Diet*. 2012;25(1):16-26. doi: 10.1111/j.1365-277X.2011.01172.x. Epub 2011 May 27. PMID: 21615805.
23. 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(6):798-809. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.07.009. Epub 2016 Jul 17. PMID: 27470655
24. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al; Charlie Foundation, Practice Committee of the Child Neurology Society; Practice Committee of the Child Neurology Society; Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*. 2009;50(2):304-17. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01765.x. Epub 2008. PMID: 18823325.
25. Olivares C, Sonia BZN. Consumo de verduras y frutas en grupos específicos de consumidores chilenos: elementos a considerar en su promoción. *Rev Chil Nutr*. 2006 33:260-4.
26. Liu YM, Williams S, Basualdo-Hammond C, et al. A prospective study: growth and nutritional status of children treated with the ketogenic diet. *J J Am Diet Assoc*. 2003;103(6):707-12. doi: 10.1053/jada.2003.50136. PMID: 12778041.
27. Armeno M, Araujo C, Sotomontesano B, et al. [Update on the adverse effects during therapy with a ketogenic diet in paediatric refractory epilepsy]. *Rev Neurol*. 2018;66(6):193-200. Spanish. PMID: 29537059.
28. Arslan N, Kose E, Guzel O. The effect of ketogenic diet on serum selenium levels in patients with intractable epilepsy. *Biol Trace Elem Res*. 2017;178(1):1-6. doi: 10.1007/s12011-016-0897-7. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27873289.
29. Hayashi A, Kumada T, Nozaki F, et al. [Changes in serum levels of selenium, zinc and copper in patients on a ketogenic diet using Ketonformula]. *No To Hattatsu*. 2013;45(4):288-93. Japanese. PMID: 23951940.
30. Ozel S, Switzer L, Macintosh A, et al. Informing evidence-based clinical practice guidelines for children with cerebral palsy at risk of osteoporosis: an update. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58(9):918-23. doi: 10.1111/dmcn.13196. Epub 2016 Jul 20. PMID: 27435427.