

DIETAS CETOGÉNICAS Y SU PAPEL EN LA NUTRICIÓN CLÍNICA

Patricia Savino Lloreda¹

Resumen

Propósito de la revisión: La terapia médica nutricional con dieta cetogénica se ha empleado para el tratamiento de la epilepsia por casi un siglo. En la actualidad, resurge para la reducción rápida de peso y su empleo en atletas; también se ha estudiado en enfermedades como las neurológicas, el cáncer, la obesidad y la diabetes de tipo II. En esta revisión se definen los diferentes tipos de dietas cetogénicas, se explican los fundamentos metabólicos, se exploran nuevos conocimientos sobre los mecanismos relacionados en las diferentes enfermedades, y se alerta sobre sus riesgos y consecuencias. **Hallazgos recientes:** Se ha sugerido que las dietas cetogénicas no solo mejoran el control de las convulsiones, sino que también causan un impacto en diferentes afecciones neurológicas, pueden controlar el crecimiento tumoral y contribuyen al control de la obesidad; además, se han observado resultados diversos cuando se usan para mejorar el rendimiento en atletas y en voluntarios sanos. **Discusión:** Se han encontrado resultados positivos con el empleo de las dietas cetogénicas en diferentes enfermedades. Existen dificultades en la estandarización de los datos, debido a la inexactitud de la información con respecto al consumo de alimentos y al cumplimiento de la dieta a largo plazo. El número limitado de pacientes y su deserción hacen difícil la reproducción y generalización de los resultados de este tratamiento nutricional. **Conclusiones:** La dieta cetogénica no es inocua. Se necesita que su indicación, implementación y seguimiento estén a cargo de profesionales de la salud idóneos, quienes pueden prever los riesgos y los beneficios que se pueden obtener en cada una de las indicaciones.

Palabras clave: *dieta cetogénica; dieta de Atkins; glioblastoma; cáncer; Alzheimer; Parkinson; epilepsia; esclerosis múltiple; enfermedades neurológicas; obesidad.*

¹ ND, MBA. Miembro Asociado Academia Nacional de Medicina. Directora del Centro Latinoamericano de Nutrición.

KETOGENIC DIETS AND THEIR ROLE IN CLINICAL NUTRITION

Abstract

Purpose of the review: Ketogenic diet as a medical nutritional therapy has been used to treat epilepsy for almost a century. Nowadays, ketogenic diets are re-emerging as ways to reduce weight rapidly and for performance improvement in athletes. The impact of ketogenic diets in diseases such as cancer, obesity, type II diabetes, and neurological diseases has also been studied. This review lists the definition and classification of the different types of ketogenic diets and the explanation of their respective metabolic fundamentals. Also reviewed, is the new research regarding the risks and related effects in various diseases when following this type of diet. **Recent findings:** It has been suggested that ketogenic diets not only improve seizure control, but also positively impact neurological conditions, may help control tumor growth, and contribute to obesity management. In addition, various positive results have been observed when used to improve performance in athletes and healthy volunteers. **Discussion:** Positive results have been found with the use of ketogenic diets in different diseases. There are difficulties in standardizing the data, due to the inaccuracy of the information regarding food consumption and long-term diet compliance. The limited number of patients and their desertion make it difficult to reproduce and generalize the results of this nutritional treatment. **Conclusions:** The ketogenic diet is not safe. It is necessary that its indication, implementation, and follow-up, be carried out by qualified health professionals, who can understand the risks/benefit tradeoff of ketogenic diets.

Keywords: *ketogenic diet; Atkins diet; glioblastoma; cancer; Alzheimer's; Parkinson's; epilepsy; multiple sclerosis; neurological diseases; obesity.*

Introducción

La dieta cetogénica se ha empleado desde la época de Hipócrates, en la cual los periodos de ayuno mostraban ser beneficiosos para el manejo de la epilepsia. Se caracteriza por ser rica en grasa y baja en carbohidratos. Su objetivo es imitar el estado de ayuno con el propósito de favorecer la producción de cuerpos cetónicos, mediante el cambio de la principal fuente energética, de la grasa por los carbohidratos (1).

Existe evidencia reciente que sugiere la importancia que las dietas cetogénicas pueden tener en diferen-

tes enfermedades, además del conocido papel que desempeñan en el manejo de las convulsiones en los pacientes con epilepsia, pues contribuyen a tratar la sintomatología presente en la enfermedad de Parkinson, la de Alzheimer, la esclerosis múltiple, el cáncer, la diabetes tipo 2 y la obesidad, y en el deportista con el objeto de optimizar su desempeño. (1-14).

En los estudios clínicos recientes de estas dietas en adultos, se destaca la importancia de establecer sus características, las tasas de deserción de los estudios, los métodos para evaluar el cumplimiento de la alimenta-

ción prescrita y los reportes de los efectos secundarios relacionados con la terapia médica nutricional. Esto, con el objetivo de permitir la reproductibilidad y la generalización de los resultados en las diferentes situaciones clínicas.

Existen cuatro tipos de dietas cetogénicas (11): la clásica, la de triglicéridos de cadena media, la de Atkins modificada y la de bajo índice glucémico. Las proporciones de los nutrientes varían entre ellas. Para mayor claridad, se explican a continuación.

- **Clásica o tradicional.** Esta no es una dieta balanceada. Contiene una proporción fija entre gramos de grasa y gramos de carbohidratos y proteínas. Las relaciones más usadas son de 4:1 y de 3:1. Una dieta cetogénica con relación de 4:1 significa que, para un total de 5 gramos, 4 son de grasa y el gramo restante puede ser de proteína o carbohidrato o de su combinación. Por lo tanto, en una dieta cetogénica de 4:1, el 90% de las calorías provienen de la grasa. Cuando la relación es de 3:1, el aporte calórico de la grasa es del 87% y el 13% restante le corresponde a las proteínas y carbohidratos.
- **Triglicéridos de cadena media.** Este tipo de grasa contiene ácidos octanoicos y decanoicos, los cuales producen mayor cantidad de cetonas por unidad de energía que los triglicéridos de cadena larga, que son utilizados con mayor frecuencia en la alimentación normal. Se emplea aceite de triglicéridos de cadena media para proporcionar alrededor de la mitad del aporte calórico, razón por la cual se requiere una menor cantidad de grasa en la dieta, lo cual permite mayor aporte de proteína y carbohidratos y, por ende, una mayor variedad de alimentos.

En 1970, Peter Huttenlocher desarrolló la dieta cetogénica, en la cual el 60% de las calorías las aportaban los triglicéridos de cadena media (12). En algunos pacientes, esta cantidad producía into-

lerancia gastrointestinal, manifestada por dolor de tipo cólico, diarrea y vómito. Por esta razón, se ha sugerido que una dieta en la que estos triglicéridos aportan el 45% de las calorías, tiene los mismos beneficios, con menos efectos gastrointestinales secundarios. Aunque esta dieta tiene varias ventajas, su utilización depende del costo de los triglicéridos de cadena media pues, en algunos países, es alto y no es subsidiado por los sistemas de salud.

- **Atkins modificada.** Esta dieta permite administrar entre 10 y 20 gramos diarios de carbohidratos, se estimula el consumo de grasa (11). Es más fácil de implementar y preparar en casa, puesto que no requiere pesar todos los alimentos que se van a consumir y aporta mayores cantidades de proteína. Al igual que la dieta cetogénica clásica, no es balanceada y requiere suplemento de vitaminas y minerales.
- **Bajo índice glucémico.** Esta dieta también es baja en carbohidratos, los cuales están restringidos a un aporte de 40 a 60 gramos diarios, e incluye la selección de alimentos con un índice glucémico menor de 50 (11). Al igual que la dieta modificada de Atkins, es fácil de implementar, no requiere pesar los alimentos ni supervisión nutricional continua, y no es necesario iniciarla con periodos de ayuno, ni que el individuo se hospitalice para iniciar su tratamiento.

Aspectos bioquímicos de la dieta cetogénica

El objetivo de esta dieta es generar un estado cetogénico, el cual se puede lograr después de algunos días de ayuno o por la reducción del consumo de carbohidratos.

Las dos fuentes primarias de los cuerpos cetónicos son los ácidos grasos y el metabolismo de los aminoácidos leucina, isoleucina, lisina, fenilalanina, tirosina y triptófano. La oxidación del alcohol también puede resultar en la formación de cuerpos cetónicos.

Aunque los cuerpos cetónicos se producen en cantidades limitadas en el hígado, no se emplean como fuente de energía en este órgano, sino en otros tejidos como los del corazón, el sistema musculoesquelético y los riñones. El cerebro puede llegar a requerir entre 140 y 150 gramos diarios de glucosa; cuando el ayuno es prolongado, se adapta para utilizar los cuerpos cetónicos como fuente energética, los cuales pueden llegar a suplir hasta el 50%, lo reduce el catabolismo proteico necesario para la gluconeogénesis (15).

Estado cetogénico

En la mayoría de los pacientes, la homeostasis de la glucosa se mantiene por las acciones reguladoras contrarias de la insulina y el glucagón en el metabolismo de la glucosa y la grasa. En condiciones normales de alimentación, la glucosa es la fuente primaria de energía empleada por los diferentes tejidos. El incremento posprandial de la glucosa estimula las células β del páncreas a secretar insulina, la cual interviene en la captación celular de glucosa. Esto permite normalizar los niveles de glucemia y que la glucosa se convierta en energía celular. Una vez en la célula, se puede producir la glucólisis para generar piruvato y adenosín trifosfato (ATP). El piruvato –en presencia del oxígeno– se transporta a la mitocondria y se convierte en acetil CoA, el cual puede participar en el ciclo del ácido tricarboxílico para la fosforilación oxidativa y la generación de ATP mediante la cadena de transporte de electrones.

En periodos cortos de ayuno, de uno a tres días, los niveles de glucemia se mantienen mediante el estímulo del glucagón sobre la glucogenólisis y por la gluconeogénesis *de novo*.

En casos de inanición prolongada, o sea con una duración mayor de tres días, la lipoproteína lipasa estimula las acciones reguladoras contrarias del glucagón, la epinefrina y el cortisol, y genera la movilización de ácidos grasos libres que se encuentran en los triglicé-

ridos y están almacenados en el tejido adiposo. Los ácidos grasos libres que son secretados hacia la circulación pasan al hígado para la β -oxidación con el objeto de producir acetil-coenzima A (acetil-CoA), que es capaz de entrar al ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ciclo de Krebs) para completar la fosforilación oxidativa.

La producción de ATP se genera a partir de fragmentos de dos carbonos que se secretan como acetil-CoA desde la cadena de ácidos grasos durante la β -oxidación.

Por lo tanto, en los periodos de ayuno, cuando la gluconeogénesis se incrementa, el ácido oxalacético se emplea como precursor de la glucosa, lo cual disminuye su disponibilidad para condensarse con el acetil-CoA para formar citrato, lo que incrementa el flujo de acetil-CoA mediante la acetoacetil-CoA tiocinasa en dirección a la cetogénesis. La acetoacetil-CoA tiocinasa condensa dos moléculas de acetil-CoA para formar acetoacetil-CoA. A su vez, el acetoacetil-CoA se une a una tercera molécula de acetil-CoA que, por la vía de la HMG sintetasa, genera el hidroxil-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA), la cual se fracciona para formar ácido acetoacético y acetil-CoA. El ácido acetoacético puede ser reducido por la NADH para formar ácido B-hidroxibutírico. La acetona, a su vez, puede formarse por la descarboxilación no enzimática del ácido acetoacético. La producción de acetona es relativamente poca y la que se produce se excreta por los pulmones (figura 1).

En condiciones de ayuno o cuando la ingestión de carbohidratos es muy baja, como en el caso de la dieta cetogénica, el organismo agota las reservas de glucosa y comienza a utilizar las reservas grasas mediante la oxidación de los ácidos grasos, la cual genera los cuerpos cetónicos que se emplean como una fuente energética alterna para la producción de ATP. Por lo tanto, la cetosis se produce por la generación y acumulación de cetonas como resultado de la utilización en exceso de grasas debido al déficit de carbohidratos (figura 2).

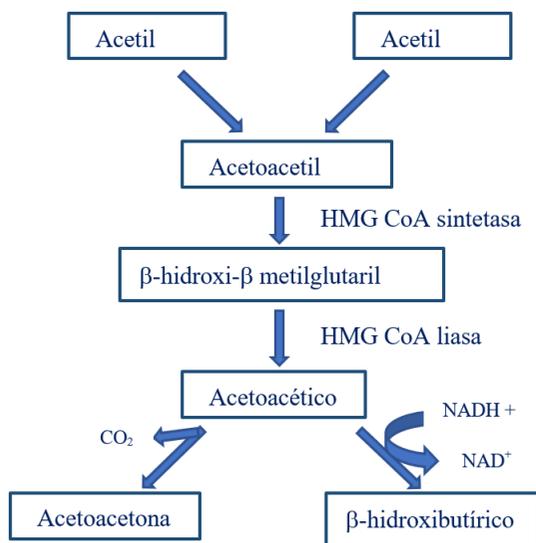


Figura 1. Esquema de formación de los cuerpos cetónicos.

El ácido oxalacético se produce por medio del ciclo anapletórico que lo sintetiza a partir de la glucosa, mediante la carboxilación del ácido pirúvico por la carboxilasa, la cual es dependiente del ATP. Cuando el aporte de glucosa es deficiente, tanto para la oxidación de grasa como para el suministro de la glucosa requerida para el funcionamiento del sistema nervioso central, el cuerpo emplea los cuerpos cetónicos como fuente alterna para producir ATP, debido a que no existe el ácido oxalacético necesario para entrar al ciclo de Krebs. Este ciclo es una secuencia de reacciones químicas que convierten glucosa, proteínas y grasas en energía. La desviación del ácido oxalacético detiene el ciclo de Krebs, reduce su eficiencia y evita el procesamiento de acetil-CoA adicional (13,14). En condiciones normales, la oxidación de la grasa genera grandes cantidades de acetil-CoA, las cuales son procesadas en el ciclo de Krebs.

Los cuerpos cetónicos son el ácido acetoacético, la acetona y el ácido β-hidroxibutírico, los cuales pueden pasar por la barrera hematoencefálica y son fuentes alternativas de combustible para el cerebro y otros tejidos.

En el cerebro, las mitocondrias ocupan los cuerpos cetónicos y usan múltiples procesos enzimáticos para convertirlos de nuevo en acetil-CoA y generar ATP. Este proceso ocurre de manera similar en las mitocondrias de los tejidos extrahepáticos, por lo que la cetogénesis aumenta la concentración de cuerpos cetónicos en la sangre y en la orina.

Mediante tiras reactivas se pueden detectar cuerpos cetónicos en la orina para verificar si se produce cetosis, las cuales indican valores de pH de 0 a 4+, que se correlacionan con las concentraciones de cetonas entre 0 y más de 16 mmol/L.

La cetosis por dieta, a diferencia de la cetoacidosis diabética, es un proceso gradual y, por lo tanto, más seguro. Los niveles sanguíneos de cuerpos cetónicos

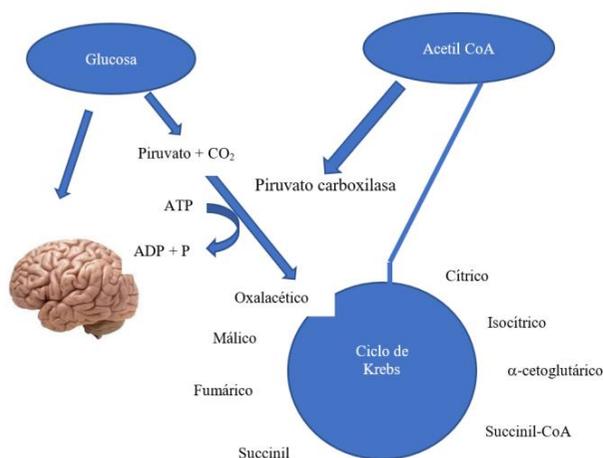


Figura 2. Interacción de la glucosa y la acetil-CoA, y ciclo de Krebs. La glucosa es necesaria para suplir la energía al sistema nerviosos central y para la producción de piruvato que puede ser transformado a ácido oxalacético con la unión de la acetil-CoA. Traducido con permiso de referencia (14).

alcanzan un nivel máximo de 7 a 8 mmol/L y generan menos alteraciones del pH.

Una característica clínica común de la diabetes y una dieta cetogénica es el aliento con olor a “fruta madura”, el cual se produce por la volatilidad de la acetona (13,14).

En las personas con una dieta cetogénica, se emplean los cuerpos cetónicos como la principal fuente energética; sin embargo, los niveles de glucemia permanecen normales. Esto se debe al proceso de gluconeogénesis a partir de proteínas y a la liberación de glicerol por la oxidación de las grasas. De esta manera, los tejidos que son absolutamente dependientes de la glucosa, como los eritrocitos, pueden suplir sus demandas metabólicas (13,14).

En la figura 3, se presenta un esquema de la formación, utilización y excreción de los cuerpos cetónicos (16).

Beneficios en las enfermedades neurológicas

Las dietas cetogénicas se emplean con frecuencia en los pacientes con alteraciones neurológicas, principalmente con epilepsia, aunque se está considerando su empleo en la enfermedad de Alzheimer, la de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple y el síndrome de deficiencia de GLUT1.

Existen varios estudios preclínicos que apoyan el uso de las dietas cetogénicas, los cuerpos cetónicos o ambos, para impedir o mejorar los cambios bioquímicos e histológicos que conducen a la disfunción neurológica. Se han postulado diferentes hipótesis o pruebas de mecanismos que demuestran que las terapias cetogénicas influyen en la regulación metabólica, la modulación de neurotransmisión, la reducción del estrés

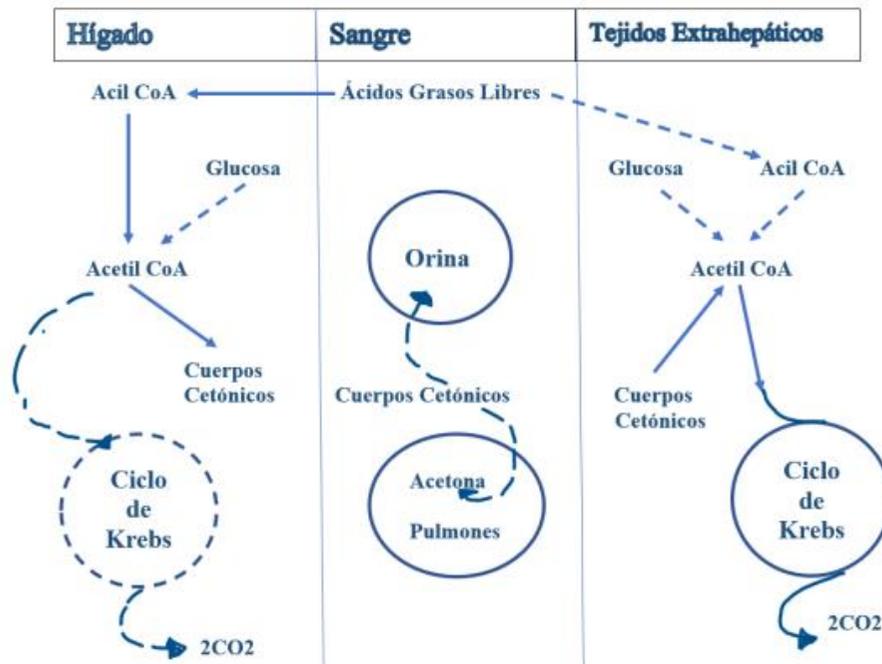


Figura 3. Formación, utilización y excreción de cuerpos cetónicos. Las líneas punteadas muestran vías secundarias y las continuas son vías principales. Adaptado de referencia (16).

oxidativo y los efectos antiinflamatorios y genómicos (17) (tabla 1).

Epilepsia

La dieta cetogénica data de tiempos históricos, cuando se prescribían cambios en la alimentación para el manejo de diferentes enfermedades, entre ellas, la epilepsia. En su tratado sobre *La enfermedad sagrada* (400

a. de C.), Hipócrates trató de eliminar la creencia de que la epilepsia tenía un origen divino, por lo que era necesario buscar la causa orgánica (18).

En 1911, los médicos franceses Guelpap y Marie trataron 20 niños y adultos con epilepsia, empleando una dieta vegetariana hipocalórica combinada con periodos de inanición y purgado, y reportaron una disminución en las convulsiones (19). En los Estados Unidos, y

Tabla 1. Mecanismos hipotéticos mediante los cuales las terapias cetogénicas influyen en las enfermedades neurológicas

Mecanismos cetogénicos	Epilepsia	Glioma maligno	Alzheimer
Regulación metabólica			
Disminución de la absorción de la glucosa y glucólisis	+	+	
Disminución de la insulina, señalización de IGF-1		+	+
Aumento y metabolismo de cetonas	+		+
Alteración de la microbiota intestinal	+		
Neurotransmisión			
Balance alterado de neurotransmisores de excitación o inhibición	+		
Inhibición de los receptores AMPA	+		
Disminución de la activación y señalización del mTOR	+	+	
Modulación de canales de potasio sensibles a ATP	+		
Estrés oxidativo			
Disminución de la producción de especies reactivas de oxígeno	+	+	
Aumento de la biogénesis o función mitocondrial	+		
Inflamación o neuroprotección			
Disminución de las citocinas inflamatorias	+	+	
Inhibición del inflamasoma NLRP3	+	+	
Aumento de las funciones de las células T citotóxicas		+	
Disminución del edema peritumoral		+	
Disminución de los niveles de β -amiloides			+
Efectos genómicos			
Inhibición de HDAC	+	+	
Incremento de PPAR γ	+		
Disminución de los factores angiogénicos en células tumorales		+	

AMPA: ácido amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazolepropiónico; IGF: factor de crecimiento similar a la insulina 1; HDAC: histonas deacetilasas; mTOR: objetivo mamífero de rapamicina; NLRP3: proteína receptora similar a NOD 3; PPAR: peroxisoma receptor activado por proliferador. Adaptado con permiso de: referencia (17)

por la misma época, Bernarr Macfadden, un fisiculturista de la época, popularizó el ayuno para restaurar la salud. H. Conklin (20), un estudiante de Macfadden comenzó a tratar los pacientes epilépticos con ayuno. Tuvo éxito en el 20% de pacientes, quienes no presentaron convulsión alguna, y alguna mejoría en el 50% de ellos (11).

En 1921, Wilder de la Clínica Mayo, propuso la dieta cetogénica como alternativa al ayuno, la cual tenía por objeto imitar metabólicamente la inanición y, por otro lado, proporcionar suficientes cantidades de proteínas y calorías para permitir un crecimiento adecuado (21).

A medida que estuvieron disponibles los anticonvulsivos, la dieta cetogénica se utilizó con menor frecuencia, aunque se considera una opción en los casos de epilepsia resistente cuando la cirugía no es viable y en las encefalopatías epilépticas (11,22). Según la experiencia de Dhamija, *et al.* (11), todos los tipos de convulsiones mejoran con este tipo de tratamiento nutricional, pero los enfermos con epilepsia focal, aunque mejoran, no alcanzan a estar libres de los episodios convulsivos. La eficacia de la dieta cetogénica no es específica para ningún síndrome, aunque se emplea con mayor frecuencia en las encefalopatías epilépticas de la infancia (23–32) (tabla 2).

En adultos, la evidencia sobre los efectos de la dieta cetogénica en la epilepsia es menos contundente que en los niños y, además, se emplea con menor frecuencia (33). Un estudio de Cochrane (22) muestra que son pocas las investigaciones en adultos, las muestras son pequeñas y heterogéneas, y aunque los resultados son positivos, se deben interpretar con cautela, pues es evidente que se requiere más investigación al respecto (34,35). Aun así, las dietas cetogénicas se deben considerar como una opción en adultos con epilepsia intratable con medicamentos. La posibilidad de dietas más agradables, como la dieta modificada de Atkins o la de bajo índice glucémico, mejora las opciones de

cumplimiento en los adultos, y reduce la sintomatología y los efectos secundarios.

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia progresiva. Se caracteriza por la pérdida de la memoria reciente y el déficit cognitivo asociado con el depósito extracelular de péptido amiloide, ovillos neurofibrilares de proteína tau intracelular y muerte neuronal en el hipocampo.

Las teorías varían con respecto a la etiología del proceso general de la enfermedad, pero la disfunción mitocondrial y el hipometabolismo de la glucosa son características bioquímicas reconocidas (36). El procesamiento de la proteína precursora amiloide, los defectos en la función mitocondrial y la disminución en la función de la cadena respiratoria, se alteran para favorecer la producción del fragmento amiloide patógeno. La reducción de la absorción y el metabolismo de la glucosa se relaciona con la degeneración cognitiva progresiva, debido a que las neuronas mueren de hambre debido a una glucólisis ineficiente (37).

Se ha demostrado la asociación entre una dieta con un alto índice glucémico y una mayor carga cerebral de amiloide en humanos (38); además, el aumento de la resistencia a la insulina contribuye al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (39–41). Esto sugiere que es posible modificar la alimentación para prevenir la acumulación de amiloide en el cerebro y reducir el riesgo de enfermedad de Alzheimer.

Las dietas cetogénicas se consideran de utilidad en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. En esta enfermedad parece existir una disminución patológica de la habilidad del cerebro para utilizar la glucosa, que es el principal sustrato energético del cerebro. Hay datos neurobiológicos que sugieren que los cuerpos cetónicos son una fuente alterna de energía, efectiva para el

Tabla 2. Hallazgos en síndromes electroclínicos específicos

Síndrome	Estudio	Tasa de respuesta	Comentario
Espasmos infantiles	Hong, et al., 2010 (23)	104 bebés: 64% de los niños mejoraron en un 50% de los espasmos a los seis meses.	Si se usa la dieta en primera línea, debe probarse por un período máximo de dos semanas, y la terapia se debe interrumpir si hay espasmos o persistencia de la hipsarritmia.
Síndrome de Dravet	Caraballo, et al., 2011 (24)	24 niños: el 62,5% tuvieron una disminución de 75 a 99% en las convulsiones a los dos años de iniciada la dieta. 15 niños: 66% tuvieron una disminución de la frecuencia de las convulsiones \geq 75% al mes.	La dieta se debe considerar en forma temprana en este síndrome.
Epilepsia mioclónica-astática	Caraballo, et al., 2006 (26) Kilaru, et al., 2007 (27)	11 niños: más del 50% tuvieron una reducción de más del 50% en las convulsiones a los 18 meses. 10 niños: 50% estuvieron libres de convulsiones a los seis meses.	La dieta debe considerarse en forma temprana y no como último recurso.
Síndrome de Lennox-Gastaut	Lemmon, et al., 2012 (28)	71 niños: 51% tenían una reducción de más del 50% a los seis meses.	
Síndrome de epilepsia relacionada con infección febril (Febrile Infection-Related Epilepsy Síndrome, FIRES)	Nabbout, et al., 2010 (29)	9 niños: más del 70% tuvieron más del 50% de reducción de convulsiones a los 5 días.	Las dietas cetogénicas pueden ser una terapia alternativa en FIRES resistente y debe considerarse en forma temprana en casos fármacorresistentes.
Alteraciones metabólicas - Defecto respiratorio complejo. Deficiencia de piruvato deshidrogenasa - Deficiencia de transportador de glucosa-1 - Hiperglucemia no cetósica	Kang, et al., 2007 (30) Caraballo, et al., 2011 (24) Cusmai, et al., 2012 (31)	14 niños: 50% libres de convulsiones Hay que considerar las dietas cetogénicas como primera línea de tratamiento debido al mecanismo. 3 niños: reducción significativa de convulsiones.	Los diferentes tipos de convulsiones mejoran con las dietas cetogénicas y su eficacia no es específica para ningún síndrome (32).

FIRES: Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome. Modificado con Permiso Referencia (11)

cerebro. La administración de triglicéridos de cadena media puede elevar la concentración de cuerpos cetónicos y mejorar la función cognitiva en adultos mayores con alteraciones de la memoria (42).

Reger, *et al.* (43), llevaron a cabo el primer estudio clínico doble ciego, controlado y con placebo, de 20 pacientes con enfermedad de Alzheimer o con defecto cognitivo leve. Se les suministró una bebida en emulsión con triglicéridos de cadena media o con placebo. La elevación de los cuerpos cetónicos (ácido β -hidroxibutírico) ocurrió únicamente en los pacientes que no tenían el genotipo de la apolipoproteína E (APOE). En ellos, se encontró un rendimiento cognitivo mejorado a corto plazo, medido con una herramienta sencilla de evaluación que mide dominios cognitivos que incluyen atención, memoria, lenguaje y práctica.

Henderson, *et al.* (44), también compararon la influencia de los triglicéridos de cadena media en la memoria y en la cognición, en un estudio doble ciego controlado con placebo. Al igual que Reger, demostraron que la elevación de la concentración sérica del ácido β -hidroxibutírico mejoraba la memoria y la función cognitiva.

Taylor, *et al.* (45), llevaron a cabo una prueba piloto de un solo grupo de 15 pacientes con enfermedad de Alzheimer, leve y moderada. Este era un estudio de retención y viabilidad de la dieta cetogénica, en el cual se empleó una alimentación con suplemento de triglicéridos de cadena media durante tres meses, una relación de dieta cetogénica $\leq 1:1$ y con complemento de triglicéridos de cadena media (70% de energía como grasa). Se demostró que en 9 de cada 10 pacientes con enfermedad de Alzheimer que completaron el estudio y lograron la cetosis, había una mejoría en el puntaje de la escala cognitiva de evaluación de la enfermedad, que se correlacionó con la elevación de los niveles séricos de ácido β -hidroxibutírico.

Krikorian, *et al.* (46), compararon una dieta baja en carbohidratos con una alta, en 23 pacientes adultos

con déficit cognitivo leve tratados por más de seis semanas. Con la dieta baja en carbohidratos se demostró un mejor rendimiento de la memoria verbal y una correlación positiva con la concentración de cuerpos cetónicos, pero no hubo diferencia significativa en la función cognitiva entre los dos grupos.

Otros estudios demostraron efectos positivos con las dietas cetogénicas, tanto en la enfermedad de Alzheimer como en el déficit cognitivo leve (9,47-51) (tabla 3).

Enfermedad de Parkinson

La patogénesis de la enfermedad esporádica de Parkinson no se conoce aún. Se ha propuesto que el deterioro de la función mitocondrial que compromete la sustancia *nigra*, juega un papel importante en el comienzo y en la progresión de la enfermedad (14). Kashiwaya, *et al.* (52), usaron un análogo de la heroína, el 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP+), que produce la muerte de las células de la sustancia *nigra* dopaminérgica, mediante la inhibición del complejo multienzimático mitocondrial de la NADH deshidrogenasa. Este análogo produce cambios en las neuronas mesencefálicas cultivadas, similares a los observados en la enfermedad de Parkinson. El ácido β -hidroxibutírico protegió a estas neuronas de la neurodegeneración tóxica por el 1-metil-4-fenilpiridinio (+) (52).

En un estudio pequeño y no controlado de siete pacientes, se evaluó la mejoría mediante la escala unificada de calificación de la enfermedad de Parkinson (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, UPDRS), después de que los pacientes se sometieron a una dieta cetogénica durante 28 días; cinco de ellos la implementaron con éxito y mejoraron su puntaje en la escala (53).

Phillips, *et al.* (5), adelantaron un estudio piloto, aleatorizado y controlado de 44 pacientes, a quienes se les asignó en forma aleatoria una dieta baja en grasa o una dieta cetogénica. Treinta y ocho pacientes ter-

Tabla 3. Otros estudios clínicos sobre dietas cetogénicas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

Tipo de estudio	Protocolo	Principales resultados
Presentación de caso de un solo paciente (47)	Un paciente adulto con inicio temprano de enfermedad de Alzheimer Administración de mono éster cetósico durante 20 meses	Mejora notable del estado de ánimo, autocuidado y actividades diarias Rendimiento cognitivo mejorado Los monoésteres inducen cetonemia y los resultados parecen ser robustos, convenientes y seguros.
Estudio piloto y de factibilidad, aleatorizado, doble ciego controlado con prueba de placebo paralela (48)	Seis pacientes adultos con alteración cognitiva leve Administración de 56 g/día de TCM durante 24 semanas	Aumento de los niveles de ácido β -hidroxibutírico Mejoría leve de la memoria en enfermedad de Alzheimer y ApoE4 (-)
Estudio prospectivo, abierto, observacional (49)	22 pacientes adultos con enfermedad de Alzheimer entre leve y moderado Administración de una comida cetogénica "Axona" (40 g de polvo que contienen 20 g de caprílico) durante más de 90 días	No hay mejoría cognitiva, incluso en pacientes con ApoE4 (-).
Otros estudios clínicos (9)	19 pacientes adultos Administración de suplemento de TCM (Ketonformula®) que contiene 20 g de TCM	Aumento de los niveles de ácido β -hidroxibutírico Mejoría de la función cognitiva Efectos positivos en la atención visual, memoria de trabajo y realización de tareas en pacientes sin demencia
Estudio doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado (50)	16 pacientes adultos con enfermedad de Alzheimer de leve a moderado Administración de caprilidene durante 45 días	Aumento del flujo sanguíneo cerebral en pacientes con ApoE4 (-)

TCM: triglicéridos de cadena media. Modificado con autorización de referencia.

minaron el estudio y, los que tenían dieta cetogénica mantuvieron niveles fisiológicos de cetosis. Los autores concluyeron que ambos grupos mejoraron en forma significativa de los síntomas motores y no motores; sin embargo, el grupo con la dieta cetogénica tuvo mayor mejoría de los síntomas no motores.

No obstante, se requieren más estudios para poder decir que la dieta cetogénica tiene un valor contundente en el manejo de la enfermedad de Parkinson.

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurodegenerativa de naturaleza autoinmunitaria que produce inflamación y destrucción de la vaina de mielina de las neuronas, lo que altera la actividad energética en las mitocondrias. Esto lleva a un proceso degenerativo debido a la falta del soporte trófico proporcionado por la mielina. Algunas de las consecuencias físicas incluyen pérdidas o cambios musculares que implican un

deterioro que disminuye hasta en 40% la capacidad mitocondrial muscular, lo que conlleva un empeoramiento de la función física y disminución de la masa muscular.

En el estudio de Benlloch, *et al.* (54), de 27 pacientes con esclerosis múltiple, el empleo de una dieta isocalórica, mediterránea y cetogénica durante cuatro meses, logró mejorar la masa muscular magra, disminuir la inflamación y el estado oxidativo como consecuencia de un incremento en la saciedad y en la disminución del apetito.

En el estudio piloto de Brenton, *et al.* (6), de 20 pacientes con esclerosis múltiple recurrente, se les indicó una dieta cetogénica durante seis meses. Se obtuvo reducción del índice de masa corporal y de la masa grasa total ($p < 0,0001$), reducción de la fatiga ($p = 0,002$), mejoría en los puntajes de depresión ($p = 0,0003$) y reducción significativa de la leptina ($p < 0,0001$).

La dieta cetogénica parece ser una opción en el manejo de la esclerosis múltiple. Brinda beneficios clínicos, aunque se requiere un mayor número de estudios confirmatorios.

Cáncer

En las células cancerosas, la mayor parte de la energía proviene de la glucosa, incluso en presencia de oxígeno. Con el objeto de entender este proceso es necesario revisar sus diferentes etapas. El primer paso de la respiración se llama glucólisis, proceso en el cual la glucosa se rompe en dos moléculas más pequeñas llamadas piruvato y se forman 2 ATP. La mayoría de las células sanas continúan con un segundo proceso de oxidación del piruvato en el ciclo de Krebs, del cual se obtienen 36 ATP (figura 4).

La situación interna de las células tumorales es estresante. Los vasos sanguíneos del tumor se alteran y, con

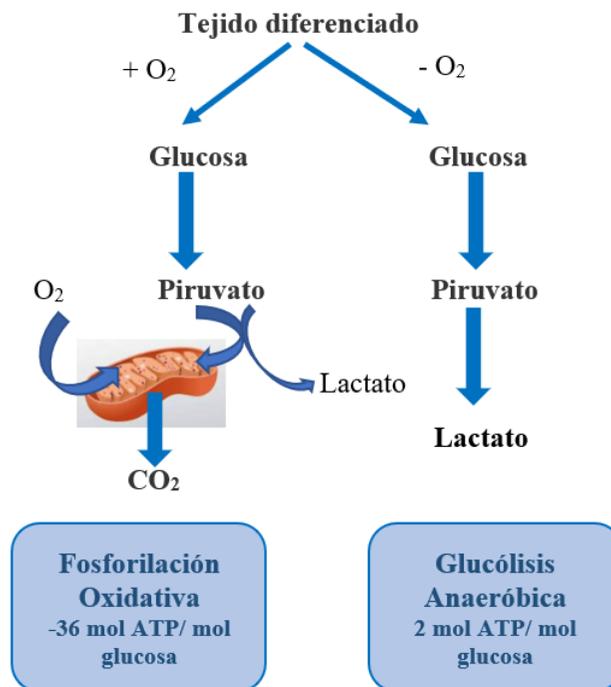


Figura 4. Producción energética en la glucólisis aeróbica y la anaeróbica. Autoría Propia.

frecuencia, tienen aspecto anormal y contorneado. Esta estructura defectuosa conduce a una pobre capacidad de entregar oxígeno y da como resultado un estado de acidosis. Otra consecuencia de la distribución anormal de los vasos es que algunas partes del tumor están lejos de los vasos sanguíneos y no reciben suficientes nutrientes y oxígeno. A medida que los tumores crecen, el suministro de sangre se hace insuficiente, lo cual provoca que el área dentro del tumor se torne hipóxica.

Las células que solo usan glucólisis no dependen del oxígeno para sobrevivir. Esto puede beneficiar a las células cancerosas que se encuentran en ambientes bajos de oxígeno. Como reacción a la hipoxia, se activa una proteína llamada HIF1- α (*Hypoxia Inducible Factor 1-Subunit Alpha*). Esta proteína aumenta la tasa de glucólisis y disminuye la conversión de glucosa a los productos que se ven en las células normales. La hipoxia y la activación de la HIF1- α ayudan a promover tanto el movimiento celular como la metástasis, al incrementar la producción de TWIST, una proteína que juega un papel esencial en las metástasis. La TWIST hace que las células cancerosas cedan el control sobre su entorno, lo que les permite moverse e invadir tejidos cercanos. El proceso por el cual las células epiteliales cambian a un tipo de célula que puede moverse más fácilmente, se conoce como la transición epitelial-mesenquimal. Junto con la capacidad de moverse, la transición epitelial-mesenquimal brinda a las células capacidades “primitivas” que ayudan a proteger las células cancerosas y facilitan la propagación del cáncer (4,6,11,17,55-57).

Las células cancerosas generan un gran desperdicio de energía debido a que solo hacen el primer paso de la glucólisis, produciendo solo 2 ATP. Con frecuencia, no completan la fosforilación oxidativa, que es el segundo paso y en el cual está la mayor producción energética. Como resultado, necesitan usar muchas más moléculas de glucosa para obtener suficiente energía para so-

brevivir. Este mecanismo se conoce como el “efecto Warburg” debido a que fue Otto Warburg, un científico alemán, Premio Nobel de Medicina en 1931, el primero en describir este comportamiento (11) (figura 4).

Es posible que algunas células cancerosas no puedan completar todo el proceso de respiración debido a las mutaciones en el ADN, aunque los cambios metabólicos que se generan por usar solo la glucólisis les proporciona algunas ventajas como, por ejemplo, generar ácido láctico y bicarbonato, que pueden usarse como sustratos que les ayudan a sobrevivir y crecer; evitar ser reconocidas y destruidas por las células del sistema inmunológico; atraer células que pueden ayudar al crecimiento de las células tumorales, y activar oncogenes que les permiten evitar su destrucción.

La dieta cetogénica probablemente crea un entorno metabólico desfavorable para las células cancerosas y, por lo tanto, puede considerarse como un adyuvante prometedor y como una terapia multifactorial específica del paciente. La mayoría de los estudios preclínicos y varios estudios clínicos abogan por el uso de la dieta cetogénica en combinación con tratamientos estándar, con base en su potencial para mejorar los efectos antitumorales de la quimioterapia y la radioterapia clásicas. Este tipo de dieta se considera segura y tolerable, y mejora la calidad de vida (56,57).

Weber, *et al.* (57), evaluaron de forma crítica la evidencia preclínica y clínica de las dietas cetogénicas en el contexto de la terapia del cáncer en un trabajo publicado en línea en el 2019, en el que resaltan los mecanismos que podrían explicar los efectos antitumorales de la dieta cetogénica. La revisión incluyó 87 estudios, de los cuales 30 eran clínicos y 57 preclínicos.

Los estudios preclínicos argumentaron que la dieta cetogénica había disminuido el crecimiento tumoral en el 60%, mientras que en el 17% no se detectó ninguna influencia en el crecimiento tumoral. También, afir-

maban que prolongaba la tasa de supervivencia, retrasaba la iniciación del tumor y reversaba el proceso de caquexia inducida por el cáncer.

Aunque, en su mayoría, los estudios clínicos eran resúmenes, estudios de casos y estudios pilotos y de factibilidad, enfocados en la tolerancia y la seguridad de la dieta cetogénica, encontraron que el tratamiento de referencia es la combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia. Hasta esta publicación de Weber, existen dos estudios y solo uno de ellos controlado aleatorizado en mujeres con cáncer de ovario o de endometrio, de Cohen, *et al.* (58,59), que presentaron mejoría de la función física, mayor energía y disminución de los deseos de picar alimentos.

Nebeling, *et al.* (60), reportaron una reacción terapéutica excelente con la dieta cetogénica en dos pacientes pediátricos con astrocitoma maligno en estado avanzado. Después de ocho semanas con dieta cetogénica, en la tomografía por emisión de positrones, en ambos niños se observó una disminución promedio del 21,8% de la absorción de glucosa en el sitio del tumor. Uno de ellos presentó una mejoría significativa del estado de ánimo y el aprendizaje de habilidades, y continuó con esta dieta durante doce meses, permaneciendo libre de progresión de la enfermedad. Después del diagnóstico, ambos pacientes permanecieron en remisión, uno de ellos durante cinco años y el otro por cuatro, ambos con buena calidad de vida.

En general, cuando los pacientes observaron la dieta cetogénica, se produjo pérdida de peso con reducción de la grasa total, con preservación de la masa magra. En los pacientes caquéticos, la dieta cetogénica produjo ganancia de peso y mantuvo un balance positivo de nitrógeno (60).

La razón por la que algunas investigaciones no pudieron llegar a una conclusión con respecto a la eficacia de la dieta cetogénica en pacientes con cáncer, fue la

falta de poder del estudio o a la falta de observancia de la dieta de los pacientes con cáncer.

Sin embargo, para dilucidar aún más los mecanismos de la dieta cetogénica como terapia y evaluar su aplicación en la práctica clínica, se necesitan más estudios moleculares, así como estudios clínicos controlados uniformes (56).

Glioblastoma multiforme

El glioblastoma multiforme es el tumor cerebral maligno primario más común y letal. El 34,6% de los pacientes tienen un pronóstico de vida de un año y menos del 5% presenta supervivencia a cinco años (61).

Se ha demostrado una relación adversa entre la esperanza de vida y los episodios hiperglucémicos en los pacientes con glioblastoma multiforme que se encuentran en tratamiento. A la luz de los estudios e hipótesis con respecto a la utilización de la glucosa en las células malignas, se considera el empleo de dietas cetogénicas y con restricción calórica como terapia adyuvante.

Paradójicamente, los tratamientos destinados a curar el glioblastoma, como son la cirugía, la radiación y la quimioterapia, causan directamente inflamación y conducen a un aumento de los niveles de cortisol y de sustancias necesarias para alimentar las células malignas, como son la glucosa y el glutamato (neurotransmisor excitador) que luego se convierte a glutamina, lo cual contribuye directamente a la hiperglucemia (62).

Mayer, *et al.* (63) llevaron a cabo un estudio retrospectivo para evaluar el impacto de la hiperglucemia en 106 pacientes que se sometieron al tratamiento estándar para glioblastoma multiforme. La conclusión fue que los que experimentaron episodios hiperglucémicos durante el tratamiento tuvieron un pronóstico significativamente peor, con una mediana de supervivencia de 8,8 meses en aquellos con reportes de uno o más

episodios de hiperglucemia. La mediana de supervivencia fue 16,7 meses para los pacientes que no informaron episodios de hiperglucemia, lo que implica que este es un factor de riesgo potencial para un mal pronóstico. Con base en la hipótesis del aumento de la glucólisis en el glioblastoma multiforme y el valor predictivo pronóstico de hiperglucemia, la restricción de carbohidratos y las dietas cetogénicas se estudian como terapia coadyuvante para este tumor. Infortunadamente, la información que corrobora esta hipótesis es limitada.

Varios estudios clínicos en pacientes con glioblastoma han reportado resultados variables (63–69), algunos son estudios de casos y otros tienen un mayor número de pacientes, pero, en general, son grupos pequeños. Uno de los casos fue el de una mujer de 65 años de edad quien, después de una resección tumoral, recibió una dieta cetogénica durante dos meses y medio, y presentó regresión del glioblastoma multiforme (63).

Los dos estudios que incluyeron el mayor número de pacientes fueron el de Champ y el de Rieger (64,68). Champ, *et al.* (64), estudiaron en forma retrospectiva 53 pacientes, seis de los cuales tuvieron dieta cetogénica durante su tratamiento. Cuatro de los pacientes estaban vivos, con una mediana de seguimiento de 14 meses. Las cifras de glucemia de los pacientes con la dieta estándar eran de 122 *versus* 84 mg/dl para los de la dieta cetogénica. La restricción de carbohidratos contribuyó a reducir de manera significativa los niveles de glucemia, a pesar de estar recibiendo corticoides.

Rieger, *et al.* (68), evaluaron la restricción de carbohidratos y una dieta cetogénica en 20 pacientes con glioblastoma multiforme recurrente. Los pacientes recibieron una alimentación sin restricción calórica, pero con limitación de los carbohidratos, con un aporte de menos de 60 gramos diarios. Para lograrlo, se les suministró yogur fermentado con alto contenido de grasa (500 ml/día) y suplementos a base de aceites vegetales.

Posteriormente, recibieron educación personalizada y material impreso sobre las dietas cetogénicas, junto con recetas e instrucciones para cumplir con la dieta cetogénica durante la alimentación en casa. El efecto de la dieta cetogénica se trató de evaluar verificando las cetonas en orina dos o tres veces por semana, pero su seguimiento fue poco eficaz. El rango de supervivencia libre de progresión fue de 3 a 13 semanas, con una media de tan solo 5 semanas. La mediana global de supervivencia fue de 32 semanas.

Las células cerebrales normales pasan fácilmente al metabolismo de las cetonas durante el ayuno terapéutico o la restricción calórica. Las anomalías estructurales y funcionales presentes en la mitocondria de los tumores cerebrales, por el contrario, restringen el empleo de los cuerpos cetónicos como fuente energética por parte de las células tumorales y dan como resultado una dependencia del metabolismo de la glucosa por parte de estas células malignas (70).

Infortunadamente, la terapia médica nutricional no es parte de la práctica médica actual en el campo del cáncer cerebral. Sin embargo, puede ser que, más pronto que tarde, los médicos y los pacientes lleguen a apreciar el valor del manejo nutricional en los tumores cerebrales malignos, en cuyo caso la dieta cetogénica se enfoca en el metabolismo de la energía tumoral y en reducir su crecimiento mediante mecanismos integrados, como la acción antiinflamatoria, la antiangiogénica y la proapoptótica (70).

Obesidad y diabetes de tipo 2

La obesidad se encuentra asociada con múltiples comorbilidades, afecta en forma negativa el pronóstico de otras enfermedades y resulta en un incremento sustancial de los gastos en salud.

La patogénesis de la obesidad es multifactorial; incluye causas genéticas, ambientales y del estilo de vida, que

contribuyen al desarrollo de alteraciones neuroendocrinas. Cuando se acumula grasa en el tejido adiposo por un balance energético positivo durante un tiempo prolongado, se puede producir un estado fisiológico proinflamatorio que afecta las señales a la insulina y crea resistencia a esta hormona. Con el tiempo, la resistencia a la insulina genera cambios metabólicos, como elevación de la concentración de ácidos grasos libres, de los triglicéridos plasmáticos y de las citocinas inflamatorias, y de la dislipidemia aterogénica, lo cual incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular (71).

La obesidad requiere un manejo multidisciplinario para lograr una pérdida de peso exitosa. Existen opciones diferentes para hacerlo, como regímenes alimentarios, intervenciones cognitivas conductuales, tratamientos farmacológicos, y procedimientos endoscópicos y quirúrgicos. Aunque existan todas estas iniciativas, menos del 20% de las personas logran el objetivo de reducir peso, solo el 10% lo mantiene durante un año y la mayoría vuelve a ganar peso en un lapso de tres a cinco años (72).

Unas de las estrategias para reducir de peso son las dietas cetogénicas, que se emplearon tiempo atrás y que vuelven a considerarse debido a su rápido efecto inicial y su potencial teórico que mejora la resistencia a la insulina y la salud metabólica (71). Esta dieta se empleó desde 1921 para la obesidad y para la diabetes mellitus (73,74), pero el descubrimiento de la insulina redujo la necesidad de prescribir alimentación baja en carbohidratos. Después, a partir de la década de los 60, las dietas cetogénicas muy bajas en carbohidratos se reconocieron con mayor frecuencia como métodos para tratar la obesidad.

Dieta de Atkins

En 1972, Robert C. Atkins (75,76) popularizó la dieta cetogénica y describió una alimentación muy baja en carbohidratos para lograr la pérdida de peso, basada en

el principio de promover la cetogénesis. Las cetonas, predominantemente el ácido acetoacético y el ácido β -hidroxibutírico, se generan como reacción a la oxidación de grasas y pueden utilizarse como fuente primaria de combustible en lugar de la glucosa. La dieta cetogénica de Atkins puede ser baja o muy baja en carbohidratos.

Muy baja en carbohidratos: se recomiendan entre 20 y 50 gramos diarios de carbohidratos o 10% de una dieta de 2.000 kcal/día para alcanzar un estado cetogénico.

Baja en carbohidratos: se caracteriza por aportar menos de 130 gramos diarios de carbohidratos. Este aporte es un punto intermedio entre el 45 y el 65% de calorías totales recomendadas en la población general.

Consiste en cuatro fases, las cuales tienen como objetivo producir una pérdida de peso significativa y mantener el peso corporal ideal a largo plazo (75). Estas fases son: inducción, pérdida continua de peso, pre-mantenimiento y mantenimiento (75) ver tabla 4. La dieta cetogénica parece ser efectiva para obtener una disminución rápida de peso, principalmente a expensas de la pérdida de grasa, aunque también se pierde masa libre de grasa. La disminución de peso se relaciona especialmente con la restricción calórica por saciedad temprana y por la limitación en el consumo de calorías provenientes de carbohidratos. El estado cetogénico se asocia con la disminución de la resistencia a la insulina y con una mejoría en el perfil de los lípidos, ambos relacionados con la disminución de la grasa corporal (77). La mayoría de los estudios indican que la dieta cetogénica no reduce la capacidad de la actividad física, a pesar de que existen algunos informes de disminución del rendimiento en los ejercicios de resistencia (77-79).

Deportes y dietas cetogénicas

El ejercicio y la nutrición son dos intervenciones que influyen en las tasas de síntesis y degradación de la pro-

Tabla 4. Característica de la intervención con la dieta de Atkins

Prescripción de la dieta	Fases	Cambios metabólicos	Limitaciones
Sin restricción calórica, baja en CHO, con consumo sin restricciones de proteína y grasa	Inducción: CHO < 20 g/día, pérdida de peso de 10 libras cada dos semanas	Reducción: peso, triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol total (CT), leptina, insulina y proporción CT/LDL y LDL/HDL	Fluctuaciones del LDL, nueva ganancia de peso, baja observancia
	Pérdida continua de peso: incremento gradual de 5 g/día		
	Pérdida de peso de 1 a 2 libras por semana	Incremento: lipoproteína de alta densidad (HDL), sensibilidad a la insulina y adiponectina	
	Premantenimiento: ingestión de CHO de 40 a 100 g/día		
Mantenimiento: mantener balance ideal de CHO			

CHO: carbohidratos. Modificado con permiso de: referencia (75)

teína muscular y, por lo tanto, en su balance. El 80% de la síntesis proteica proviene del reciclaje de aminoácidos, mientras que solo el 20% se genera a partir de la ingestión proteica (80). Los estímulos anabólicos, como son el consumo de aminoácidos o el ejercicio, pueden aumentar la síntesis proteica muscular, al mejorar la eficacia del reciclaje de aminoácidos esenciales provenientes de la degradación proteica muscular.

En los humanos, la gluconeogénesis se deriva generalmente del aporte de un esqueleto de carbón proveniente de los pocos aminoácidos con propiedades gluconeogénicas (alanina, glutamina y glicina). En las personas con sobrepeso y obesidad, el glicerol derivado de los triglicéridos es una fuente importante de glucosa. Estas dos fuentes mantienen un índice de glucemia estable y evitan la hipoglucemia durante el ayuno o en quienes ingieren una dieta cetogénica. Los cuerpos cetónicos son capturados después por los tejidos extrahepáticos de la circulación y utilizados como fuente de energía (81) (figura 5).

Efectos en el ejercicio aeróbico

La contribución de los ácidos grasos al metabolismo oxidativo varía con la intensidad y la duración del

ejercicio. Durante el de intensidad baja a moderada, la oxidación de ácidos grasos exógenos es una fuente importante de energía. Cuando la intensidad es moderada y tiene mayor duración, la contribución de los ácidos grasos al metabolismo oxidativo aumenta. Por lo tanto, las estrategias que promueven la disponibilidad de ácidos grasos pueden ser críticas para optimizar el ejercicio de resistencia. Además, las dietas cetogénicas pueden ser útiles en el ejercicio de resistencia aeróbica, debido a que promueven el uso de las grasas como combustible, en lugar de los carbohidratos. La grasa derivada del tejido adiposo es un suministro constante de energía, mientras que las reservas de carbohidratos endógenos del glucógeno que se encuentran en el sistema musculoesquelético y en el hígado son finitas. El aumento de los cuerpos cetónicos, como resultado de la dieta cetogénica, puede proporcionar una fuente de combustible alterna o suplementaria para mantener el ejercicio de resistencia (82).

El efecto benéfico de la dieta cetogénica y baja en carbohidratos en el ejercicio aeróbico, está relacionado con la reducción de la masa corporal total y la grasa corporal, una mayor tasa de oxidación de las grasas, una menor oxidación de la glucosa y una reducción en

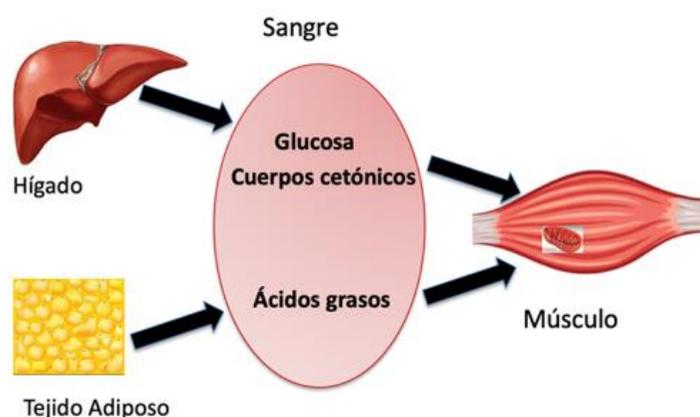


Figura 5. Suministro exógeno de sustratos en el organismo. Durante el ejercicio, el sistema musculoesquelético requiere una administración continua de sustratos exógenos para proveer energía para la contracción muscular. El hígado suministra glucosa y cuerpos cetónicos mediante las vías gluconeogénicas y cetogénicas. La lipólisis del tejido adiposo mantiene las concentraciones de ácidos grasos. Adaptado de Referencia (84).

la tasa de utilización de glucógeno muscular durante el esfuerzo físico.

Es posible que la dieta cetogénica genere algunos mecanismos fisiológicos que pueden limitar el rendimiento debido a fatiga central, que se puede relacionar con una mayor circulación de ácidos grasos no esterificados que aumentan la competencia entre ellos y el triptófano por la captación de albúmina. El resultado es un aumento del triptófano libre que, a su vez, provoca una mayor absorción por parte del cerebro y un aumento subsecuente de la síntesis de serotonina. El triptófano es un neurotransmisor relacionado con la sensación de letargo y cansancio que puede contribuir a la pérdida de la señal nerviosa a nivel central y a una disminución en la motivación.

También, se pueden oxidar más aminoácidos, lo que aumenta la concentración de amoníaco y contribuye a la fatiga central (83,84).

Aunque hay poca información sobre la combinación de las dietas cetogénicas con los ejercicios de resisten-

cia para lograr hipertrofia muscular, a continuación, se mencionan algunos datos disponibles.

En el estudio de Vargas, *et al.* (10), se evaluó la eficacia de la dieta cetogénica combinada con un programa rendimiento deportivo. Esta mezcla mostró una alternativa de alimentación con enfoque en la disminución de la masa grasa y del tejido adiposo visceral, sin reducir la masa corporal magra. Sin embargo, este estudio que consiste en un protocolo de rendimiento deportivo centrado en la tensión mecánica durante ocho semanas, no mostró ser una estrategia óptima para desarrollar la masa muscular en hombres entrenados.

En el estudio de Paoli, *et al.* (85), los cambios metabólicos similares al ayuno, que generan resultados equivalentes a la autofagia, no parecen ser beneficiosos para la formación de masa muscular.

Otros autores consideran que las dietas bajas en carbohidratos o cetogénicas no parecen ser superiores ni ofrecen ventajas para el ejercicio de resistencia, en comparación con las dietas ricas en carbohidratos (86,87).

Efectos en el ejercicio anaeróbico

El ejercicio anaeróbico es aquel de alta intensidad y baja duración (menos de dos minutos). En esta situación, las demandas de energía se suplen mediante el sistema de provisión de fósforo y ácido láctico, los cuales dependen en gran medida del glucógeno que se encuentra en el sistema musculoesquelético. Durante el ejercicio anaeróbico, las fuerzas de contracción dentro del músculo son fuertes y las fibras musculares se lesionan. En el periodo de recuperación, además de reponer los carbohidratos, es necesario suplir los aminoácidos esenciales para apoyar la síntesis de proteínas necesarias para reparar y reconstruir el músculo.

En general, las dietas cetogénicas contienen cantidades suficientes de proteínas (alrededor del 15% del valor calórico total); sin embargo, la baja ingestión de carbohidratos puede afectar de forma adversa el rendimiento anaeróbico, debido a que incrementa la dependencia de aminoácidos gluconeogénicos y disminuye la reposición de glucógeno (83).

Varios estudios demuestran que, en combinación con los ejercicios anaeróbicos, las dietas cetogénicas y

bajas en carbohidratos no se pueden considerar una estrategia efectiva para incrementar el rendimiento anaeróbico ni la masa corporal (10,85-87); inclusive, la hipertrofia muscular del entrenamiento puede verse afectada con este tipo de alimentación (83). En el cuadro 1 (86) se resumen los efectos de las dietas cetogénicas en los diferentes deportes y sus posibles mecanismos fisiológicos (80,88-90).

En conclusión, tal como dice Paoli (85), la dieta cetogénica en el deporte sigue siendo una zona de penumbra “el punto medio entre la luz y la sombra, entre la ciencia y la superstición”. Se puede decir que varios estudios respaldan su empleo en atletas de resistencia como una estrategia efectiva para reducir el peso corporal y la masa grasa, particularmente en el período de las 3 a las 12 semanas.

Las investigaciones que demuestran una mejoría significativa en el rendimiento del ejercicio de intensidad moderada son limitadas; sin embargo, el rendimiento del ejercicio de intensidad más alta puede verse afectado. Su empleo por periodos cortos no afecta los parámetros de rendimiento, pero puede conducir a una disminución indeseada de la masa corporal magra o

Dietas cetogénicas y deporte					
Rendimiento		Reducción de Peso		Fuerza y Poder	
Efectos positivos	Efectos negativos	Efectos positivos	Efectos negativos	Efectos positivos	Efectos negativos
↑ Tiempo agotamiento	↑ Percepción fatiga	↑ Rapidez de pérdida de peso y grasa	↓ Falta de concentración	↓ Percepción fatiga	↑ Percepción fatiga
↓ Percepción fatiga	↓ Contenido glucógeno	↓ Efectos nocivos en la fuerza	↓ Contenido glucógeno		↓ Contenido glucógeno
↑ Umbral de lactato		↑ Balance metabólico			
		↑ Ahorro proteína muscular			

Cuadro 1. Efectos de las dietas cetogénicas en los diferentes deportes y sus posibles mecanismos fisiológicos. Adoptado y Traducido de referencia (86).

bloquear la hipertrofia muscular. Por lo tanto, no se respalda el uso de las dietas cetogénicas como una estrategia alimentaria efectiva para aumentar el rendimiento deportivo (83).

Efectos secundarios

El efecto adverso que se reporta con mayor frecuencia con este tipo de alimentación es la falta de observancia del tratamiento debido a las limitadas opciones de alimentos y a otros efectos predecibles, como hipoglucemia, deshidratación y letargia.

Las características de la alimentación también conducen a efectos gastrointestinales, pérdida de peso e hiperlipidemia transitoria. Entre los efectos gastrointestinales, los más frecuentes son náuseas, vómito, estreñimiento y disminución del apetito. Estos se pueden manejar con ajustes en la alimentación por parte de un profesional en nutrición y dietética.

En los pacientes con sobrepeso u obesidad, la pérdida de peso puede ser un efecto benéfico, pero en aquellos desnutridos, como los enfermos con gliomas, obviamente no lo son. Por lo tanto, se requieren ajustes calóricos para evitar la pérdida de peso (50,55,91).

Los cambios en el perfil de los lípidos, como la elevación en ayunas de los valores del colesterol sérico, los triglicéridos y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), se presentan durante el primer año de tratamiento, pero tienden a normalizarse después de este tiempo.

Otros efectos adversos que se han visto con la dieta cetogénica son hepatitis, pancreatitis, hiperuricemia, hipertransaminemia, hipomagnesemia e hiponatremia (33,50,91) substrate utilization; body composition and quality of life (QOL).

La restricción estricta de carbohidratos puede generar deficiencias de vitaminas y minerales, y propiciar la osteopenia y la osteoporosis. Esto hace necesario emplear suplementos para alcanzar las cantidades requeridas (50,55,91).

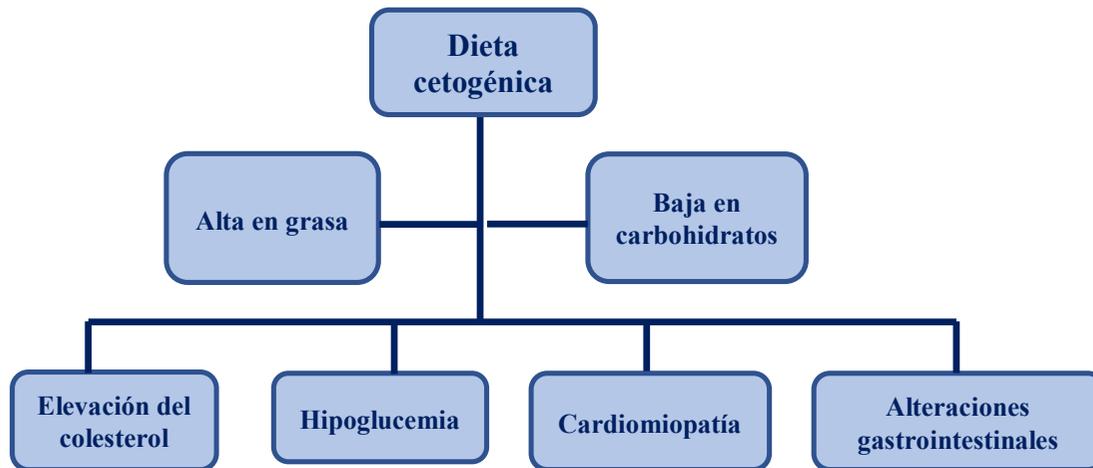
El empleo por tiempos prolongados de la dieta cetogénica puede causar también aterosclerosis, cardiomiopatía, nefrolitiasis, neuropatía del nervio óptico y anemia. En el metabolismo, puede alterar el catabolismo y reducir la síntesis de proteínas funcionales. Además, el poder cumplir con las necesidades calóricas se dificulta debido a la pérdida de apetito y a la disminución de atractivo organoléptico de los alimentos (50,91) (cuadro 2).

Contraindicaciones y seguimiento

Las dietas cetogénicas están contraindicadas en forma absoluta cuando existen alteraciones metabólicas incluidas la deficiencia de piruvato carboxilasa o de carnitina, y los defectos en la oxidación de los ácidos grasos, como aquellos en el transportador de carnitina y porfiria (11).

Algunas de las contraindicaciones relativas son las hiperlipidemias y la litiasis renal. Por esta razón, antes de comenzar este tipo de régimen alimentario, se sugiere solicitar exámenes de sangre y orina. En sangre, se deben determinar la acil-carnitina, el lactato y el perfil de lípidos. En la orina, se deben evaluar los ácidos orgánicos, la relación entre calcio y creatinina, y practicar el uroanálisis.

Durante el seguimiento y, por lo menos, cada tres meses, se deben practicar exámenes de sangre, como hemograma completo, glucemia, electrolitos que incluyan calcio, magnesio y fósforo, albúmina, lipasa, selenio, fosfatasa alcalina, 25-hidroxivitamina D, perfil lipídico en ayunas, carnitina (si está en tratamiento



Cuadro 2. Esquema de los efectos adversos de las dietas cetogénicas. Elaboración propia.

con valproato) y niveles de beta-hidroxibutirato; y en la orina, uroanálisis y la relación entre calcio y creatinina.

Efectos secundarios

La dieta cetogénica tradicional, es decir, la más estricta, genera problemas de observancia y tolerancia. Las versiones modificadas, que son menos estrictas, son más llevaderas.

Algunos de los efectos secundarios agudos que pueden presentarse en el inicio la dieta, son náuseas, vómito, hipoglucemia y cetosis excesiva que conduce a letargia (11).

Los efectos secundarios crónicos pueden ser:

- Gastrointestinales: estreñimiento, pérdida de peso, deficiencia de vitaminas y minerales (selenio, vitamina D y calcio) y pancreatitis
- Renal: cálculos
- Cardíaco: intervalo QT prolongado, miocardiopatía
- Crecimiento y desarrollo: baja talla, osteopenia
- Exámenes de laboratorio: baja albúmina, baja creatinina, perfil anormal de lípidos.

Conclusión

Las dietas cetogénicas se han empleado desde hace muchos años, principalmente en los pacientes con epilepsia, y su empleo se ha extendido a otras enfermedades como el cáncer, las enfermedades neurológicas, la obesidad y la resistencia a la insulina. Aunque se han obtenido buenos resultados, existe dificultad para estandarizar los datos debido a la inexactitud de la información sobre la ingestión de alimentos y el cumplimiento de la dieta a largo plazo, y el número limitado de pacientes y su deserción, lo cual hace difícil reproducir y generalizar los resultados de los estudios con este tratamiento nutricional.

La dieta cetogénica no es inocua; es necesario que su indicación, implementación y seguimiento estén a cargo de profesionales de la salud idóneos en el tema, quienes pueden establecer los riesgos y beneficios que se pueden obtener en cada una de las indicaciones.

Conflicto de interés

Asesor científico de Boydorr Nutrition.

Referencias

- McDonald TJW, Cervenka MC. Lessons learned from recent clinical trials of ketogenic diet therapies in adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22(6):418–24.
- Kverneland M, Molteberg E, Iversen PO, Veierød MB, Taubøll E, Selmer K, et al. Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: A randomized clinical trial. *Epilepsia*. 2018;59(8):1567–76.
- Sremanakova J, Sowerbutts AM, Burden S. A systematic review of the use of ketogenic diets in adult patients with cancer. *J Hum Nutr Diet*. 2018;31(6):793–802.
- Klement RJ. The emerging role of ketogenic diets in cancer treatment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22(2):129–34.
- Phillips MCL, Murtagh DKJ, Gilbertson LJ, Asztely FJS, Lynch CDP. Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial. *Mov Disord*. 2018;33(8):1306–14.
- Brenton JN, Banwell B, Bergqvist AGC, Lehner-Gulotta D, Gampper L, Leytham E, et al. Pilot study of a ketogenic diet in relapsing-remitting MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;6(4):e565.
- Evçili G, Utku U, Ögün MN, Özdemir G. Early and long period follow-up results of low glycemic index diet for migraine prophylaxis. *Agri*. 2018;30(1):8–11.
- Hallberg SJ, McKenzie AL, Williams PT, Bhanpuri NH, Peters AL, Campbell W, et al. Effectiveness and Safety of a Novel Care Model for the Management of Type 2 Diabetes at 1 Year: An Open-Label, Non-Randomized, Controlled Study. *Diabetes Ther*. 2018;9(2):583–612.
- Ota M, Matsuo J, Ishida I, Takano H, Yokoi Y, Hori H, et al. Effects of a medium-chain triglyceride-based ketogenic formula on cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2019;690:232–6.
- Vargas S, Romance R, Petro JL, Bonilla DA, Galancho I, Espinar S, et al. Efficacy of ketogenic diet on body composition during resistance training in trained men: a randomized controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr*. 2018;15(1):31. Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic diet. *Can J Neurol Sci*. 2013;40(2):158–67.
- Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology*. 1971;21(11):1097–103.
- Walczyk T, Wick JY. The Ketogenic Diet: Making a Comeback. *Consult Pharm*. 2017;32(7):388–96.
- Paoli A, Bianco A, Damiani E, Bosco G. Ketogenic diet in neuromuscular and neurodegenerative diseases. *Bio-med Res Int*. 2014;2014:474296.
- Medeiros D, Wildman R, editores. *Lipids: fatty acids, triglycerides, phospholipids, and sterols*. En: *Advanced Human Nutrition* Cuarta edición. Jones & Barlett Learning; 2019. p. 111-146.
- Mayes P. *Metabolismo de lípidos*. En: Harper H, editor. *Manual de química fisiológica*. Cuarta edición. México: Litografía Maico; 1973. p. 297–343.
- McDonald TJW, Cervenka MC. The Expanding Role of Ketogenic Diets in Adult Neurological Disorders. *Brain Sci*. 2018;8(8).
- Hipócrates. *The genuine work of Hippocrates*. Baltimore: Williams and Wilkins; 193p.
- Guelpa G, Marie A. La lutte contre l'épilepsie par la désintoxication et par la rééducation alimentaire. *Rev Ther Medico-Chirurgicale*. 1911;78:8–13.
- Conklin HW. Cause and treatment of epilepsy. *J Am Osteopathic Assoc*. 1922;26:11–4.
- Wilder HH. Anthropometric measurements. *Science*. 1921;53(1358):20.
- Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11:CD001903.
- Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, Kossoff EH. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia*. 2010;51(8):1403–7.
- Caraballo RH. Nonpharmacologic treatments of Dravet syndrome: focus on the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2011;52(Suppl 2):79–82.
- Nabbout R, Copioli C, Chipaux M, Chemaly N, Desguerre I, Dulac O, et al. Ketogenic diet also benefits Dravet syndrome patients receiving stiripentol: a prospective pilot study. *Epilepsia*. 2011;52(7):e54-57.
- Caraballo RH, Cersósimo RO, Sakr D, Cresta A, Escobal N, Fejerman N. Ketogenic diet in patients with myoclonic-astatic epilepsy. *Epileptic Disord*. 2006;8(2):151–5.
- Kilaru S, Bergqvist AGC. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Epilepsia*. 2007;48(9):1703–7.
- Lemmon ME, Terao NN, Ng Y-T, Reisig W, Rubenstein JE, Kossoff EH. Efficacy of the ketogenic diet in Lennox-Gastaut syndrome: a retrospective review of one institution's experience and summary of the literature. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(5):464–8.
- Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, Peudennier S, Allaire C, Flurin V, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia*. 2010;51(10):2033–7.
- Kang H-C, Lee YJ, Lee JS, Lee EJ, Eom S, You SJ, et al. Comparison of short- versus long-term ketogenic diet for intractable infantile spasms. *Epilepsia*. 2011;52(4):781–7.
- Cusmai R, Martinelli D, Moavero R, Dionisi Vici C, Vige-

- vano F, Castana C, et al. Ketogenic diet in early myoclonic encephalopathy due to non ketotic hyperglycinemia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16(5):509–13.
31. Nangia S, Caraballo RH, Kang H-C, Nordli DR, Scheffer IE. Is the ketogenic diet effective in specific epilepsy syndromes? *Epilepsy Res*. 2012;100(3):252–7.
 32. Mosek A, Natour H, Neufeld MY, Shiff Y, Vaisman N. Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy: a prospective pilot study. *Seizure*. 2009;18(1):30–3.
 33. Klein P, Janousek J, Barber A, Weissberger R. Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2010;19(4):575–9.
 34. Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR, Vining EPG. A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia*. 2008;49(2):316–9.
 35. Swerdlow RH. Brain aging, Alzheimer's disease, and mitochondria. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(12):1630–9.
 36. Wilkins HM, Swerdlow RH. Amyloid precursor protein processing and bioenergetics. *Brain Res Bull*. 2017;133:71–9.
 37. Castellano C-A, Nugent S, Paquet N, Tremblay S, Bocti C, Lacombe G, et al. Lower brain 18F-fluorodeoxyglucose uptake but normal 11C-acetoacetate metabolism in mild Alzheimer's disease dementia. *J Alzheimers Dis*. 2015;43(4):1343–53.
 38. aylor MK, Sullivan DK, Swerdlow RH, Vidoni ED, Morris JK, Mahnken D, et al. A high-glycemic diet is associated with cerebral amyloid burden in cognitively normal older adults. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(6):1463–70.
 39. de la Monte SM. Insulin Resistance and Neurodegeneration: Progress Towards the Development of New Therapeutics for Alzheimer's Disease. *Drugs*. 2017;77(1):47–65.
 40. Gaspar JM, Baptista FI, Macedo MP, Ambrósio AF. Inside the Diabetic Brain: Role of Different Players Involved in Cognitive Decline. *ACS Chem Neurosci*. 2016;7(2):131–42.
 41. Nafar F, Clarke JP, Mearow KM. Coconut oil protects cortical neurons from amyloid beta toxicity by enhancing signaling of cell survival pathways. *Neurochem Int*. 2017;105:64–79.
 42. Reger MA, Henderson ST, Hale C, Cholerton B, Baker LD, Watson S, et al. Effects of beta-hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiol Aging*. 2004;25(3):311–4.
 43. Henderson ST, Vogel JL, Barr LJ, Garvin F, Jones JJ, Costantini LC. Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Nutr Metab (Lond)*. 2009;6:31.
 44. Taylor MK, Sullivan DK, Mahnken JD, Burns JM, Swerdlow RH. Feasibility and efficacy data from a ketogenic diet intervention in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2018;4:28–36.
 45. Krikorian R, Shidler MD, Dangelo K, Couch SC, Benoit SC, Clegg DJ. Dietary ketosis enhances memory in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2012;33(2):425.e19-27.
 46. Newport MT, VanItallie TB, Kashiwaya Y, King MT, Veech RL. A new way to produce hyperketonemia: use of ketone ester in a case of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015;11(1):99–103.
 47. Rebello CJ, Keller JN, Liu AG, Johnson WD, Greenway FL. Pilot feasibility and safety study examining the effect of medium chain triglyceride supplementation in subjects with mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *BBA Clin*. 2015;3:123–5.
 48. Ohnuma T, Toda A, Kimoto A, Takebayashi Y, Higashiyama R, Tagata Y, et al. Benefits of use, and tolerance of, medium-chain triglyceride medical food in the management of Japanese patients with Alzheimer's disease: a prospective, open-label pilot study. *Clin Interv Aging*. 2016;11:29–36.
 49. George AJ, Holsinger RMD, McLean CA, Laughton KM, Beyreuther K, Evin G, et al. APP intracellular domain is increased and soluble Aβeta is reduced with diet-induced hypercholesterolemia in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. *Neurobiol Dis*. 2004;16(1):124–32.
 50. Rusek M, Pluta R, Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ. Ketogenic Diet in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16).
 51. Kashiwaya Y, Takeshima T, Mori N, Nakashima K, Clarke K, Veech RL. D-beta-hydroxybutyrate protects neurons in models of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(10):5440–4.
 52. Vanitallie TB, Nonas C, Di Rocco A, Boyar K, Hyams K, Heymsfield SB. Treatment of Parkinson disease with diet-induced hyperketonemia: a feasibility study. *Neurology*. 2005;64(4):728–30.
 53. Benlloch M, López-Rodríguez MM, Cuerda-Ballester M, Drehmer E, Carrera S, Ceron JJ, et al. Reply to "When Is a Ketogenic Diet Ketogenic? Comment on Satiating Effect of a Ketogenic Diet and Its Impact on Muscle Improvement and Oxidation State in Multiple Sclerosis Patients. *Nutrients* 2019, 11, 1156". *Nutrients*. 2019;11(8).
 54. Branco AF, Ferreira A, Simões RF, Magalhães-Novais S, Zehowski C, Cope E, et al. Ketogenic diets: from cancer to mitochondrial diseases and beyond. *Eur J Clin Invest*. 2016;46(3):285–98.
 55. Bozzetti F, Zupec-Kania B. Toward a cancer-specific diet. *Clin Nutr*. 2016;35(5):1188–95.
 56. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? *Mol Metab*.

- 2020;33:102–21.
57. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Soleymani T, Gower BA. Favorable Effects of a Ketogenic Diet on Physical Function, Perceived Energy, and Food Cravings in Women with Ovarian or Endometrial Cancer: A Randomized, Controlled Trial. *Nutrients*. 2018;10(9).
 58. 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;2:963–70.
 59. Nebeling LC, Miraldi F, Shurin SB, Lerner E. Effects of a ketogenic diet on tumor metabolism and nutritional status in pediatric oncology patients: two case reports. *J Am Coll Nutr*. 1995;14(2):202–8.
 60. Fearon KC, Borland W, Preston T, Tisdale MJ, Shenkin A, Calman KC. Cancer cachexia: influence of systemic ketosis on substrate levels and nitrogen metabolism. *Am J Clin Nutr*. 1988;47(1):42–8.
 61. Weeks HD, Weidman-Evans E. Adjuvant metabolic therapy for glioblastoma multiforme. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2017;19:70–2.
 62. Mayer A, Vaupel P, Struss H-G, Giese A, Stockinger M, Schmidberger H. Strong adverse prognostic impact of hyperglycemic episodes during adjuvant chemoradiotherapy of glioblastoma multiforme. *Strahlenther Onkol*. 2014;190(10):933–8.
 63. Champ CE, Palmer JD, Volek JS, Werner-Wasik M, Andrews DW, Evans J, et al. Targeting metabolism with a ketogenic diet during the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2014;117(1):125–31.
 64. Schwartz K, Chang HT, Nikolai M, Pernicone J, Rhee S, Olson K, et al. Treatment of glioma patients with ketogenic diets: report of two cases treated with an IRB-approved energy-restricted ketogenic diet protocol and review of the literature. *Cancer Metab*. 2015;3:3.
 65. Elsakka AMA, Bary MA, Abdelzaher E, Elnaggar M, Kalamian M, Mukherjee P, et al. Management of Glioblastoma Multiforme in a Patient Treated With Ketogenic Metabolic Therapy and Modified Standard of Care: A 24-Month Follow-Up. *Front Nutr*. 2018;5:20.
 66. Artzi M, Liberman G, Vaisman N, Bokstein F, Vitinshtein F, Aizenstein O, et al. Changes in cerebral metabolism during ketogenic diet in patients with primary brain tumors: 1H-MRS study. *J Neurooncol*. 2017;132(2):267–75.
 67. Rieger J, Bähr O, Maurer GD, Hattingen E, Franz K, Brucker D, et al. ERGO: a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol*. 2014;44(6):1843–52.
 68. Zuccoli G, Marcello N, Pisanello A, Servadei F, Vaccaro S, Mukherjee P, et al. Metabolic management of glioblastoma multiforme using standard therapy together with a restricted ketogenic diet: Case Report. *Nutr Metab (Lond)*. 2010;7:33.
 69. Santos JG, Da Cruz WMS, Schönthal AH, Salazar MD, Fontes CAP, Quirico-Santos T, et al. Efficacy of a ketogenic diet with concomitant intranasal perillyl alcohol as a novel strategy for the therapy of recurrent glioblastoma. *Oncol Lett*. 2018;15(1):1263–70.
 70. Seyfried TN, Kiebish M, Mukherjee P, Marsh J. Targeting energy metabolism in brain cancer with calorically restricted ketogenic diets. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 8:114–6.
 71. Kuchkuntla AR, Shah M, Velapati S, Gershuni VM, Rajjo T, Nanda S, et al. Ketogenic Diet: an Endocrinologist Perspective. *Curr Nutr Rep*. 2019;8(4):402–10.
 72. Velapati SR, Shah M, Kuchkuntla AR, Abu-Dayyeh B, Grothe K, Hurt T, et al. Weight Regain After Bariatric Surgery: Prevalence, Etiology, and Treatment. *Curr Nutr Rep*. 2018;7(4):329–34.
 73. Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 8:3–5.
 74. Atkins RC. *Dr. Atkins' New Diet Revolution*. New York: HarperPeren; 1998p.
 75. MD Atkins, Robert. *Dr. Atkins' New Diet Revolution*. Government Institutes; 200p.
 76. Kuchkuntla AR, Limketkai B, Nanda S, Hurt RT, Mundi MS. Fad Diets: Hype or Hope? *Curr Nutr Rep*. 2018;7(4):310–23.
 77. Murphy EA, Jenkins TJ. A ketogenic diet for reducing obesity and maintaining capacity for physical activity: hype or hope? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22(4):314–9.
 78. Cox PJ, Kirk T, Ashmore T, Willerton K, Evans R, Smith A, et al. Nutritional Ketosis Alters Fuel Preference and Thereby Endurance Performance in Athletes. *Cell Metab*. 2016;24(2):256–68.
 79. Wilson JM, Lowery RP, Roberts MD, Sharp MH, Joy JM, Shields A, et al. The Effects of Ketogenic Dieting on Body Composition, Strength, Power, and Hormonal Profiles in Resistance Training Males. *J Strength Cond Res*. 2017;.
 80. Wolfe RR. Branched-chain amino acids and muscle protein synthesis in humans: myth or reality? *J Int Soc Sports Nutr*. 2017;14:30.
 81. Paoli A, Cancellara P, Pompei P, Moro T. Ketogenic Diet and Skeletal Muscle Hypertrophy: A Frenemy Relationship? *J Hum Kinet*. 2019;68:233–47.
 82. Harvey KL, Holcomb LE, Kolwicz SC. Ketogenic Diets and Exercise Performance. *Nutrients*. 2019;11(10).
 83. Chang C-K, Borer K, Lin P-J. Low-Carbohydrate-High-Fat Diet: Can it Help Exercise Performance? *J Hum Kinet*. 2017;56:81–92.
 84. Paoli A, Bianco A, Grimaldi KA. The Ketogenic Diet and Sport: A Possible Marriage? *Exerc Sport Sci Rev*. 2015;43(3):153–62.
 85. Burke LM, Ross ML, Garvican-Lewis LA, Welvaert M,

- Heikura IA, Forbes G, et al. Low carbohydrate, high fat diet impairs exercise economy and negates the performance benefit from intensified training in elite race walkers. *J Physiol (Lond)*. 2017;595(9):2785–807.
86. Burke LM. Re-Examining High-Fat Diets for Sports Performance: Did We Call the “Nail in the Coffin” Too Soon? *Sports Med*. 2015;45 Suppl 1:S33-49.
87. McSwiney FT, Wardrop B, Hyde PN, Lafountain RA, Volek JS, Doyle L. Keto-adaptation enhances exercise performance and body composition responses to training in endurance athletes. *Metab Clin Exp*. 2018;81:25–34.
88. Paoli A, Grimaldi K, D’Agostino D, Cenci L, Moro T, BiancoA, et al. Ketogenic diet does not affect strength performance in elite artistic gymnasts. *J Int Soc Sports Nutr*. 2012;9(1):34.
89. Greene DA, Varley BJ, Hartwig TB, Chapman P, Rigney M. A Low-Carbohydrate Ketogenic Diet Reduces Body Mass Without Compromising Performance in Powerlifting and Olympic Weightlifting Athletes. *J Strength Cond Res*. 2018;32(12):3373–82.
90. Benlloch M, López-Rodríguez MM, Cuerda-Ballester M, Drehmer E, Carrera S, Ceron J, et al. Satiating Effect of a Ketogenic Diet and Its Impact on Muscle Improvement and Oxidation State in Multiple Sclerosis Patients. *Nutrients*. 2019;11(5).

Recibido: Febrero 5, 2020

Aceptado: Mayo 21, 2020

Correspondencia:

Patricia Savino
patricia.savino@gmail.com