

Anomalías urinarias en niños tratados con dieta cetógena

Urinary anomalies in children treated with ketogenic diet

Mercedes Ubetagoyena Arrieta, Jone Mendia Ubetagoyena, Paula Mercado Oscariz, Maddi Beloki Arruabarrena, Lucia Gavilán Santos

Servicio de Pediatría. Hospital Donostia. Donostia-San Sebastián (España)

Resumen

La dieta cetógena (DC) se ha considerado como terapia para niños con epilepsia intratable y en los errores congénitos del metabolismo de la glucosa. Presenta efectos adversos, como la nefrolitiasis.

El objetivo ha sido describir el perfil bioquímico en la sangre y la orina de pacientes pediátricos con DC y comparar los datos obtenidos con niños sanos.

En 13 niños con DC se determinaron los parámetros bioquímicos en la sangre y en la orina de micción aislada; la gasometría venosa; y el oxalato, el ácido úrico y el citrato en la orina. Se creó como grupo control una cohorte de 42 niños sanos.

En los niños con DC destacaban una bicarbonatemia y una excreción de base significativamente menores. El *anion gap* sanguíneo era significativamente mayor en los niños con DC. En la orina de los niños con DC, la calciuria era mayor, y la citraturia, en los niños no tratados con citratos orales, estaba disminuida. Además, el cociente calcio/citrato urinario estaba muy elevado.

Este trabajo demuestra el elevado riesgo litógeno que presentan estos niños, sobre todo debido a la hipercalciuria y a la disminución de la citraturia, lo que evidencia la necesidad del aporte oral de citrato oral. También es fundamental incidir en el aumento de la ingesta hídrica.

Correspondencia:

Mercedes Ubetagoyena Arrieta
Servicio de Pediatría, Hospital Donostia, Avda. Dr. Begiristain,
118, 20014, Donostia-San Sebastián, España
E-mail: M.MERCEDES.UBETAGOYENAARRIETA@osakidetza.eus
E-mail: mertxeubeta@gmail.com

Abstract

The ketogenic diet (KD) has been considered as a therapy for children suffering from intractable epilepsy and inborn errors of glucose metabolism, although it has adverse effects, such as nephrolithiasis.

The aim was to describe the biochemical profiles in blood and urine of pediatric patients following a KD and compare them to data obtained from healthy children.

In 13 children with a KD, blood and urinary biochemical parameters in spontaneous micturition; venous blood gas analysis; and oxalate, uric acid and citrate in urine were determined. A cohort of 42 healthy children was used as a control group.

Blood bicarbonate concentration and basal excretion were significantly lower in children following a KD. The blood anion gap was significantly higher in children with a KD. In the urine of children with a KD, urinary calcium concentration was higher, while in children not treated with oral citrates, urinary citrate concentration was lower. In addition, the calcium/citrate ratio was very high.

This article demonstrates the high lithogenic risk in these children, mainly due to hypercalciuria and decreased urinary citrate concentration, showing the need for oral citrate supplementation. It is also important to increase water intake.

Introducción

La dieta cetógena (DC) se ha considerado como terapia alternativa para niños con epilepsia. Se ha demostrado que los cuerpos cetónicos (acetato, acetoacetato y β -hidroxibutirato) previenen las con-

vulsiones recurrentes, por lo que se prescriben para niños con convulsiones intratables. Igualmente, se instaura en niños con errores congénitos del metabolismo de la glucosa. Es eficaz y bien tolerada por los niños⁽¹⁾.

Sin embargo, puede presentar efectos adversos, como la nefrolitiasis. La incidencia estimada de cálculos renales en pacientes pediátricos sometidos a DC es del 5,9%⁽²⁾, lo cual es significativo, dada la rareza de la enfermedad litiasica en la población pediátrica general.

El objetivo de este trabajo ha sido describir el perfil bioquímico en la sangre y la orina de pacientes pediátricos con DC y comparar los datos obtenidos con el grupo de niños sanos.

Materiales y métodos

Es un análisis observacional, retrospectivo y transversal de los estudios bioquímicos en la orina de micción aislada de 13 pacientes con DC, de los cuales siete eran hombres, y seis, mujeres. La edad media era $8,12 \pm 5,11$ años. En ninguno, la ingesta estimada de calcio excedía sus ingestas dietéticas recomendadas. Cuatro de ellos estaban tratados con citrato potásico en la dosis estándar. El tiempo de tratamiento con DC osciló entre dos meses y cinco años. Cuatro casos (dos pacientes con epilepsias refractarias y otros dos con déficit de GLUT1) llevaban más de dos años en tratamiento. Un paciente que llevaba nueve meses con DC presentó una litiasis renal.

El grupo control fue una cohorte de 42 niños (25 hombres y 17 mujeres) con dieta normal, que no recibió un tratamiento farmacológico y cumplió los siguientes criterios de normalidad: ausencia de enfermedad metabólica, endocrina y renal. Su edad media era $9,5 \pm 3,4$ años.

Se recogieron la edad, el peso y la talla. En la sangre y en la orina de micción aislada se determinaron los siguientes parámetros: creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo y magnesio. En la sangre se realizó también gasometría venosa. En la orina se midió también el pH, el ácido úrico, el oxalato y el citrato.

En todos los pacientes se calculó:

- El índice de masa corporal:
- El *anion gap* en la sangre:
- El volumen de orina que se forma por cada 100 mL de filtrado glomerular como indicador de diuresis⁽³⁾: $(Cr \text{ plasma} \times 100) \div Cr \text{ orina}$.

- Cociente urinario: expresa los mg o mEq de sustancia en orina por cada mg de creatinina filtrada, siempre teniendo en cuenta que la unidad de volumen sea la misma.
- Cociente calcio/citrato: un cociente mayor de 0,33 indica un alto riesgo de litiasis.

Análisis estadístico: se llevó a cabo con el programa SPSS®. Los datos se presentaron como medios con desviación estándar. Se empleó la prueba de la *t* de Student para la comparación de variables continuas. Para el estudio de la relación de dos variables se produjo el coeficiente de consecuencias de Pearson. Se estima significativo un valor de $p < 0,05$.

Los padres o tutores de los niños dieron su consentimiento para ser incluidos en el estudio.

Resultados

No hubo diferencias significativas en el índice de masa corporal entre los niños con DC y los controles ($16,81 \pm 3,43$ frente a $17,99 \pm 3,2$ respectivamente).

En los niños con DC destacaba una bicarbonatemia y una excreción de base, que, aunque en rango normal, eran significativamente menores. El *anion gap* que refleja la acumulación de ácidos en la sangre era significativamente mayor en estos pacientes que en los otros niños (Tabla I).

En la orina de los niños con DC, la calciuria era mayor y la citraturia, en los niños no tratados con citratos orales, estaba disminuida. Además, el cociente calcio/citrato urinario estaba muy elevado en los niños con DC, lo que indica un riesgo elevado de cristalización urinaria. No se encontraron diferencias entre el pH urinario y el cociente úrico/creatinina. La oxaluria era menor en los niños con DC y la magnesuria era mayor en este grupo (Tabla II).

Discusión

La DC consiste en una proporción de 3-4 g de grasa por cada gramo de carbohidrato y de proteína. Ante la falta de carbohidratos en el organismo, se degradan las grasas para obtener energía, y se producen los cuerpos cetónicos en el hígado. Los más conocidos son el 3-hidroxiacetato y el acetacetato⁽³⁾.

En los pacientes sometidos a DC hay una mayor producción de ácidos orgánicos (cuerpos cetónicos ácidos), lo que condiciona un estado acidótico metabólico de bajo grado con unos niveles meno-

Tabla I. Parámetros bioquímicos en sangre en niños con dieta cetógena y niños normales.

VARIABLES MEDIA \pm 2 DE	Dieta cetógena	Niños normales	p<
Creatinina (mg/dL)	0,36 \pm 0,06	0,53 \pm 0,12	0,004
Sodio (mEq/L)	140 \pm 2,31	139 \pm 1,67	NS
Potasio (mEq/L)	4,32 \pm 0,29	4,08 \pm 0,37	0,03
Cloro (mEq/L)	102 \pm 0,16	103 \pm 2,08	NS
Calcio (mg/dL)	9,39 \pm 1,38	9,91 \pm 0,29	NS
Fósforo (mg/dL)	4,35 \pm 1,03	4,56 \pm 0,49	NS
Magnesio (mg/dL)	2,05 \pm 0,2	1,99 \pm 0,18	NS
Glucosa (mg/dL)	79 \pm 10,73	85 \pm 7,88	0,046
Bicarbonato sódico en la sangre (mmol/L)	23,6 \pm 2,79	25,22 \pm 2,4	0,03
Exceso de base en la sangre (mm/L)	-2,37 \pm 2,74	0,37 \pm 1,96	0,001
Anion gap en la sangre	18,87 \pm 2,85	10,6 \pm 2,68	0,006

DE: desviación estándar.

Tabla II. Parámetros bioquímicos y urinarios de los niños con dieta cetógena y niños normales.

	Dieta cetógena	Niños normales	p<
V%FG*	0,58 \pm 0,26	0,83 \pm 0,37	NS
Cociente calcio/Cr mg/g Cr	0,39 \pm 0,36	0,11 \pm 0,05	0,01
Cociente citrato/Cr (tratados con citrato potásico oral) mg/gr Cr	0,86 \pm 0,19	0,7 \pm 0,34	NS
Cociente citrato/Ca (tratados con citrato potásico oral)	0,5 \pm 0,73	0,22 \pm 0,27	NS
Cociente citrato/Cr (no tratados con citrato potásico oral) mg/gr Cr	0,37 \pm 0,09	0,7 \pm 0,34	0,02
Cociente calcio/Ci (no tratados con citrato potásico oral)	1,49 \pm 1,69	0,22 \pm 0,27	0,009
Cociente sodio/Cr mg/g Cr	0,12 \pm 0,03	0,17 \pm 0,06	0,03
Cociente potasio/Cr mg/g Cr	0,07 \pm 0,06	0,08 \pm 0,03	NS
Cociente cloro/Cr mg/g Cr	0,17 \pm 0,06	0,10 \pm 0,03	0,003
Cociente fosfato/Cr mg/g Cr	1,39 \pm 0,59	0,97 \pm 0,32	NS
Cociente magnesio/ Cr mg/g Cr	0,25 \pm 0,21	0,06 \pm 0,02	0,03
Cociente úrico/Cr mg/g Cr	0,59 \pm 0,16	0,58 \pm 0,25	NS
Cociente oxalato/Cr mg/g Cr	0,01 \pm 0,01	0,02 \pm 0,01	0,02
pH orina	6,55 \pm 1,12	6,60 \pm 0,65	NS

Cr: creatinina; V%FG*: volumen urinario correspondiente a 100 mL de filtrado glomerular.

res de bicarbonato en sangre y una mayor brecha aniónica (reflejado en un *anion gap* mayor)⁽⁴⁾.

La acidosis podría explicar la hipercalciuria que observamos en los pacientes sometidos a DC, ya que la acidosis disminuye la reabsorción tubular renal de calcio y, por lo tanto, aumenta la excreción urinaria de calcio. Además, el aumento de la excreción de calcio en la orina en la acidosis se asocia con un aumento en la reabsorción del calcio de la materia ósea⁽⁵⁾.

La acidosis metabólica aumenta significativamente la reabsorción de citrato en el túbulo contorneado proximal, lo que contribuye a la disminución de citrato en la orina. El citrato urinario es un inhibidor de la litiasis cálcica, ya que disminuye la supersaturación de oxalato cálcico urinario y, al formar complejos solubles como el citrato cálcico, reduce el riesgo de formación de cálculos. El citrato urinario también minimiza la aglomeración de oxalato de calcio e impide el crecimiento de cristales de fosfato de calcio^(5,6).

Un cociente calcio/citrato urinario (el normal es menor de 0,33) tan elevado en los pacientes con DC muestra el elevado riesgo litógeno de estos pacientes.

Por otro lado, se ha descrito en la bibliografía⁽⁷⁾ que más de la mitad de los cálculos que se producen con las DC están compuestos de ácido úrico. Se ha demostrado que un pH urinario bajo y una uricosuria elevada influyen en la formación de cristales de ácido úrico⁽⁸⁾. No había diferencias en estos parámetros entre los pacientes sometidos a DC y los controles sanos.

En los niños con DC encontramos una disminución de sodio y oxalato en la orina, que se comportan como promotores de la cristalización urinaria. Además, presentaron una elevación de magnesio urinario que inhibe la saturación de oxalato cálcico al formar complejos solubles con el oxalato (oxalato magnésico), reduciendo, de esta manera, la supersaturación del oxalato cálcico⁽⁹⁾.

Otro factor determinante en la formación de cálculos urinarios es un aporte reducido de líquidos. El volumen por cien FG que estima la diuresis era menor en los pacientes con DC, aunque no había significación estadística.

En resumen, si bien el tratamiento con citratos orales ha sido utilizado de forma empírica por algunos autores⁽¹⁰⁾, este trabajo demuestra el elevado riesgo litógeno que presentan estos niños, sobre todo debido a la hipercalciuria y a la disminución de la citraturia. Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad del aporte oral de citrato oral que precisan los niños sometidos a DC. También es fundamental incidir en las otras recomendaciones dietéticas que contribuyen a inhibir la cristalización urinaria, sobre todo aumentar la ingesta hídrica. Por último, en la DC de larga duración sería conveniente determinar la densidad de calcio en los huesos mediante una densitometría.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias bibliográficas

1. Vining EP, Freeman JM, Ballaban-Gil K, Camfield CS, Camfield PR, Holmes GL, et al. Un estudio multicéntrico de la eficacia de la dieta cetogénica. *Arch Neurol* 1998 ; 55: 1433-7.
2. Acharya P, Acharya C, Thongprayoon C, Hansrivijit P, Kanduri SR. Incidencia y características de los cálculos renales en pacientes con dieta cetogénica: revisión sistemática y metanálisis. *Enfermedades* 2021; 9: 39.
3. Lutas A, Yellen G. La dieta cetogénica: influencias metabólicas en la excitabilidad cerebral y la epilepsia. *Tendencias en Neurociencias* 2013; 36: 32-40.
4. Yuen AWC, Walcutt IA, Sander JW. Una dieta cetogénica ahorradora de acidosis (ASK) para mejorar la eficacia y reducir los efectos adversos en el tratamiento de la epilepsia refractaria. *Epilepsia y Comportamiento* 2017; 74: 15-21.
5. Cameron MA, Sakhaee K, Moe OW. Nefrolitiasis en niños. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1587-92.
6. Ubetagoyena Arrieta M, Martínez J, Corera Casty MN, González Pérez-Yarza E, García Albizua I. Características de los factores fisicoquímicos que componen la orina de los niños con hipercalciuria. *Archivos Españoles de Urología* 2017; 70: 342-8.
7. Furth SL, Casey JC, Pyzik PL, Neu AM, Docimo SG, Vining EP, et al. Factores de riesgo de urolitiasis en niños con dieta cetogénica. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 125-8.
8. Ubetagoyena Arrieta M, Areses R, Mencia Ubetagoyena J, Perez Revuelta M. Saturaciones urinarias en niños con o sin litiasis renal . *Archivos Españoles de Urología* 2022; 75: 642-6.
9. Areses Trapote R, Urbieta Garagorri MA, Ubetagoyena Arrieta M, Mingo Monge T, Arruabarrena Lizarraga D. Evaluación de la enfermedad renal litiásica. Estudio metabólico. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61: 418-27.
10. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil K, Bergqvist C, Blackford B, et al. Manejo clínico óptimo de niños que reciben terapias dietéticas para la epilepsia: recomendaciones actualizadas del Grupo Internacional de Estudio de Dieta Cetogénica. *Epilepsia Abierta* 2018; 3: 175-92.