



Nota Clínica

Desensibilización con Ketocal® en lactante con dieta cetogénica y alergia a proteínas de leche de vaca

Oral desensitization with Ketocal® in an infant with ketogenic diet and cow's milk protein allergy

Cristina Benítez Provedo¹, María Ángeles Martínez Ibeas², Rebeca Losada del Pozo³, Ana María Montes Arjona⁴, Miriam Blanco Rodríguez², Genoveva del Río Camacho⁵

¹Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. Servicios de ²Gastroenterología y Nutrición Infantil, ³Neurología Infantil y ⁵Neumología y Alergología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ⁴Gastroenterología y Nutrición Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital del Henares. Coslada, Madrid

Resumen

Introducción: la dieta cetogénica es un tratamiento con eficacia demostrada en la epilepsia infantil refractaria a fármacos. La alergia a la proteína de leche de vaca puede ser una limitación para tratar a lactantes con dieta cetogénica, ya que necesitan un producto que contiene proteínas de leche de vaca (Ketocal®).

Caso clínico: presentamos el caso de un lactante con una encefalopatía epiléptica refractaria a fármacos y alergia a las proteínas de leche de vaca IgE mediada al que se quiere instaurar una dieta cetogénica clásica. Se consigue la desensibilización con Ketocal 3:1®, pudiendo utilizarlo en la dieta y logrando una mejoría clínica con el control de las crisis.

Discusión: un paciente con epilepsia y alergia a las proteínas de leche de vaca puede beneficiarse de la dieta cetogénica, ya que es posible realizar una inmunoterapia oral con Ketocal® y conseguir, además, una probable resolución de su alergia.

Palabras clave:

Dieta cetogénica. Alergia a proteínas de leche de vaca. Inmunoterapia oral.

Abstract

Introduction: ketogenic diet is a treatment with proven efficacy in drug-refractory childhood epilepsy. Cow's milk protein allergy may be a limitation for treating infants with ketogenic diet, as they need a product that contains cow's milk protein (Ketocal®).

Case report: we report the case of an infant with a drug-refractory epileptic encephalopathy and IgE-mediated cow's milk protein allergy, who started a classic ketogenic diet. Oral desensitization was achieved with Ketocal 3:1®, allowing its use in the diet and achieving a clinical improvement with seizure control.

Discussion: a patient with epilepsy and cow's milk protein allergy can benefit from the ketogenic diet, since it is possible to perform an oral immunotherapy with Ketocal®, also achieving a probable resolution of his/her allergy.

Keywords:

Ketogenic diet. Cow's milk protein allergy. Oral immunotherapy.

Recibido: 20/12/2021 • Aceptado: 28/07/2022

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Benítez Provedo C, Martínez Ibeas MA, Losada del Pozo R, Montes Arjona AM, Blanco Rodríguez M, del Río Camacho G. Desensibilización con Ketocal® en lactante con dieta cetogénica y alergia a proteínas de leche de vaca. Nutr Hosp 2022;39(6):1427-1431

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.4003>

Correspondencia:

Cristina Benítez Provedo. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Av. de los Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid
e-mail: cristina.benitez@fjd.es

INTRODUCCIÓN

La dieta cetogénica es un tratamiento con eficacia demostrada en la epilepsia infantil refractaria y debería considerarse en aquellos casos en los que ha fracasado el tratamiento con dos fármacos antiepilépticos (FAE) a las dosis adecuadas (1,2). No obstante, se valorará precozmente en determinados síndromes epilépticos y en algunas etiologías de epilepsia donde esta terapia es especialmente útil, incluidas encefalopatías epilépticas con espasmos (3,4).

Clásicamente, se denomina dieta cetogénica a aquella rica en grasa, pobre en hidratos de carbono y adecuada en proteínas, que imita los cambios bioquímicos del ayuno, manteniendo un estado anabólico en una situación metabólica de ayuno (3,4).

Existen distintos tipos de dieta cetogénica. La elección del tipo de dieta depende de varios factores como edad, tipo y gravedad de la enfermedad, necesidad de conseguir una respuesta rápida, vía de alimentación, familia y hábitos dietéticos (4).

En lactantes, se recomienda la dieta cetogénica clásica y en ellos se utiliza Ketocal 3:1[®] como dieta completa rica en lípidos y de bajo contenido en hidratos de carbono, con proteínas de leche de vaca (caseína y suero) como parte de su composición. Esta fórmula cetogénica por 100 g de producto proporciona 711 kcal (87 % de grasa, 4 % de hidratos de carbono y 9 % de proteínas).

Creemos que el caso que se expone a continuación puede ser de interés, ya que no hay casos similares descritos en la bibliografía. Se trata de un lactante con alergia a las proteínas de leche de vaca IgE mediada al que se quiere instaurar dieta cetogénica, ya que presenta una encefalopatía epiléptica de origen genético por mutación en SCN2A refractaria a fármacos antiepilépticos. Se consigue la desensibilización con Ketocal3:1[®], pudiendo utilizarlo en la dieta y logrando una mejoría clínica con una reducción de crisis de hasta el 50 %. Por otra parte, dicha inmunoterapia oral con Ketocal[®] consigue tolerancia total a alimentos lácteos una vez finalizada la dieta cetogénica.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un lactante varón de nueve meses sin antecedentes perinatales de interés. Es el primer hijo de padres sanos, no consanguíneos y sin historia previa de abortos ni enfermedades neurológicas. No existen antecedentes familiares de enfermedades hereditarias, muertes en la infancia de causa desconocida, dislipemia, nefrolitiasis, cardiopatía ni accidentes cerebrovasculares.

A los nueve meses de vida comienza con episodios de caída cefálica y flexión de extremidades superiores e inferiores agrupados en salvas, junto con regresión del desarrollo psicomotor. Ante la sospecha de espasmos, ingresa para estudio y se realiza electroencefalograma (EEG), en el que se objetivan anomalías epilépticas multifocales y un patrón de brote-supresión en sueño. Se registran, además, episodios compatibles con espasmos epilépticos. Durante el ingreso, se prueba tratamiento de forma consecutiva con piridoxina, hormona adrenocorticotrófica (ACTH), midazolam, levetiracetam, clobazam, vigabatrina y zonisamida, con respuesta parcial a

estos dos últimos FAE. Disminuyen el número y la duración de las salvas de espasmos, pero aparecen crisis tónicas y estereotipias, por lo que, ante la refractariedad de la epilepsia, se plantea la instauración de dieta cetogénica a los diez meses de vida.

Se realiza estudio metabólico en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo, resonancia magnética cerebral y ecocardiograma, que no muestran alteraciones.

Se extrae una analítica de sangre con hemograma, coagulación, glucemia, función renal, iones, función hepática, perfil nutricional (albúmina; prealbúmina; proteína transportadora de retinol; perfil lipídico; perfil férrico; vitaminas A, E, D y B12; ácido fólico; zinc y selenio), gasometría venosa y niveles de carnitina normales, así como niveles de FAE en rango terapéutico. Se recoge también una muestra de orina en la que no se objetiva proteinuria, hipercalciuria ni hipocitraturia. Dado el riesgo aumentado de litiasis renal por el tratamiento con zonisamida, se realiza ecografía renal que no muestra hallazgos patológicos.

Durante el ingreso, además, se solicita un estudio molecular mediante secuenciación masiva (*next-generation sequencing* [NGS]), en el que se concluye que se trata de un paciente con encefalopatía epiléptica heterocigoto para la variante patogénica c.3631G>A (p.Glu1211Lys) en el exón 19 del SCN2A *de novo*.

Con el diagnóstico de encefalopatía epiléptica por mutación *de novo* en SCN2A con falta de respuesta a FAE, y tras descartar contraindicaciones clínicas y analíticas, se programa inicio progresivo de dieta cetogénica clásica 3:1 mientras permanece en el hospital.

En cuanto al estado nutricional previo al inicio de la dieta, no se objetiva estancamiento ponderoestatural y presenta los siguientes datos antropométricos según las tablas de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS): peso 7,680 kg (-1,63 DE), longitud 70 cm (-1,53 DE), perímetro cefálico 45 cm (-0,59 DE) e índice peso/talla -1,11 DE.

Se diseña una dieta cetogénica clásica 3:1 de 740 kcal/día en forma de purés de alimentos naturales y Ketocal 3:1[®] polvo.

Hasta ese momento, el lactante había recibido como fuente de leche exclusivamente lactancia materna. Se decide retirar la lactancia materna e iniciar administración de fórmula adaptada de continuación junto a Ketocal 3:1[®], pero tras la ingesta de la primera toma de fórmula adaptada, presenta una anafilaxia y se confirma alergia IgE mediada a proteína de leche de vaca con IgE al diagnóstico (kU/l): leche 6,48, alfa-lactoalbúmina (ALA) 0,4, beta-lactoglobulina (BLG) 7,84 y caseína 1,22 (Fig. 1).

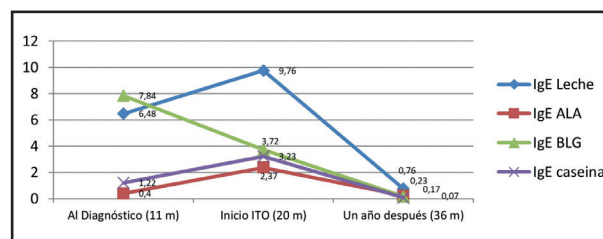


Figura 1.

Evolución de los títulos de IgE (kU/l) frente a leche de vaca y fracciones. m: meses; ITO: inmunoterapia oral; ALA: alfa-lactoalbúmina; BLG: beta-lactoglobulina.

Se intenta una desensibilización rápida con Ketocal 3:1® polvo (contiene proteínas de leche de vaca), programando aumentos diarios a lo largo de cinco días consecutivos, desde 0,0093 g de proteína láctea acumulado el primer día (equivalente a 6,2 ml de Ketocal 3:1) hasta alcanzar 6 g el quinto día. El protocolo con-

sistía en administrar de forma agrupada a lo largo de cinco días consecutivos las dosis de nuestro protocolo estándar de 18 semanas (Tabla I), siendo el primer y segundo día equivalentes; el tercero suponía las dosis de la tercera a la decimoprimer semana del protocolo estándar; el cuarto, las dosis de la deci-

Tabla I. Protocolo utilizado en la desensibilización (inmunoterapia oral) con Ketocal®

| Semana | g pp leche | g Ketocal® 3,1 | Dosis (ml) | Preparación diaria de Ketocal® |
|-------------|------------|----------------|------------|--|
| 1.ª día | 0,0003 | 0,002 | 0,2 ml | 1 cacito de 1 g Ketocal® 3:1 + agua hasta 10 ml (dilución 1/10). De esta nueva dilución, coger 1 ml y mezclar con 9 ml de agua (quedará dilución 1/100, que es con la que se trabaja hoy) |
| | 0,0006 | 0,004 | 0,4 ml | |
| | 0,0012 | 0,008 | 0,8 ml | |
| | 0,0024 | 0,016 | 1,6 ml | |
| | 0,0048 | 0,032 | 3,2 ml | |
| 2.ª día | 0,0048 | 0,032 | 3,2 ml | 1 cacito de 1 g Ketocal® 3:1 + agua hasta 10 ml (dilución 1/10). De esta nueva dilución, coger 1 ml y mezclar con 9 ml de agua. Con esta dilución se trabaja las cuatro primeras dosis de hoy Para la última dosis y para llevar a casa: cacito de 1 g de Ketocal® + agua hasta 10 ml Se irá a casa tomando 5 ml al día de esta última preparación* *Esta dilución es aproximadamente la recomendada en envase: 9,5 g + 90 ml para conseguir 100 ml finales (osmolaridad de 100 mOsm/kg H ₂ O) |
| | 0,0096 | 0,064 | 6,4 ml | |
| | 0,018 | 0,12 | 12 ml | |
| | 0,036 | 0,24 | 24 ml | |
| | 0,075 | 0,5 g | 5 ml | |
| 3.ª semana | 0,12 | 0,8 | 8,4 ml | 1 cacito de 1 g Ketocal® 3:1 + agua hasta 10 ml finales |
| 4.ª semana | 0,18 | 1,2 | 12,5 ml | 2 cacitos de 1 g Ketocal® 3:1 + agua hasta 20 ml finales |
| 5.ª semana | 0,24 | 1,6 | 16 ml | 2 cacitos de 1 g Ketocal® 3:1 + agua hasta 20 ml finales |
| 6.ª semana | 0,3 | 2 | 20 ml | 2 cacitos de 1 g Ketocal® 3:1 + agua hasta 20 ml finales |
| 7.ª semana | 0,36 | 2,4 | 24 ml | 1 cacito de 3 g de Ketocal® 3:1 + agua hasta 30 ml finales |
| 8.ª semana | 0,45 | 3 | 30 ml | 1 cacito de 3 g de Ketocal® 3:1 + agua hasta 30 ml finales |
| 9.ª semana | 0,6 | 4 | 40 ml | 2 cacitos de 3 g de Ketocal® 3:1 + agua hasta 60 ml finales |
| 10.ª semana | 0,75 | 5 | 50 ml | 2 cacitos de 3 g de Ketocal® 3:1 + agua hasta 60 ml finales |
| 11.ª semana | 0,9 | 6 | 60 ml | 2 cacitos de 3 g de Ketocal® 3:1 + agua hasta 60 ml finales |
| 12.ª semana | 1,2 | 8 | 80 ml | 3 cacitos de 3 g de Ketocal® 3:1 + agua hasta 90 ml finales |
| 13.ª semana | 1,5 | 10 | 100 ml | 4 cacitos de 3 g de Ketocal® 3:1 + agua hasta 120 ml finales |
| 14.ª semana | 2,25 | 15 | 150 ml | 5 cacitos de 3 g de Ketocal® 3:1 + agua hasta 150 ml finales |
| 15.ª semana | 3 | 20 | 200 ml | 7 cacitos de 3 g de Ketocal® 3:1 + agua hasta 210 ml finales |
| 16.ª semana | 3,75 | 25 | 200 ml | 9 cacitos de 3 g de Ketocal® 3:1 + agua hasta 216 ml finales *Esta dilución aumenta la osmolaridad dentro de lo permitido según envase (osmolaridad de 131 mOsm/kg H ₂ O) |
| 17.ª semana | 4,5 | 30 | 200 ml | 10 cacitos de 3 g de Ketocal® 3:1 + agua hasta 200 ml finales *Esta dilución aumenta la osmolaridad dentro de lo permitido según envase (osmolaridad de 157 mOsm/kg H ₂ O) |
| 18.ª semana | 5,85 | 39 | 200 ml | 13 cacitos de 3 g de Ketocal® 3:1 + agua hasta 200 ml finales *Esta dilución aumenta la osmolaridad dentro de lo permitido según envase (osmolaridad de 205 mOsm/kg H ₂ O) |

Ketocal® 3:1 tenía 15,3 g de proteína en 100 g de producto (nueva versión 15,4 g/100 g); 1 g de Ketocal® contiene 0,15 g de proteína. Al paciente se le ofrece al comenzar el proceso una báscula de alta precisión y dos cacitos, de 1 y 3 g, respectivamente.

mosegunda a decimoquinta semana; y el quinto, las dosis de la decimosexta a decimoctava semana de dicho protocolo. Sin embargo, no puede completarse ya que el paciente presenta una segunda anafilaxia (síntomas cutáneos y respiratorios) el tercer día, al alcanzar la cantidad de 0,25 g de proteína láctea.

Por todo ello, se comienza la dieta cetogénica clásica 3:1 exclusivamente con alimentos naturales sin Ketocal®, pero con dificultades en su manejo al no disponer de fórmula con perfil cetogénico suplementaria exenta de proteína de leche de vaca. Se pauta un suplemento vitamínico, calcio y vitamina D para asegurar la administración de micronutrientes.

A los 2-3 meses de la dieta, se objetiva una reducción de crisis mayor del 50 %, pero siguen siendo diarias, por lo que precisa añadir nuevos FAE de forma progresiva. La figura 2 muestra la evolución de los FAE utilizados en el paciente y la edad a la que se introdujeron.

A los 22 meses de vida, y tras un año con dieta cetogénica, se añade perampanel al tratamiento con vigabatrina y zonisamida, y el paciente queda libre de crisis.

Presenta numerosas complicaciones asociadas a la dieta cetogénica. Uno de los principales problemas del paciente fue el empeoramiento del reflujo gastroesofágico previo, con vómitos frecuentes debido a la alta proporción de grasa de la dieta y a la hipercetonemia, por lo que precisó varios ingresos hospitalarios.

Por todo ello, a los tres meses de dieta cetogénica, se desciende la ratio 3:1 a 2:1, con lo que se consigue un mejor control de la sintomatología.

Otra de las complicaciones que presenta en el primer mes de dieta es la aparición de hipercalciuria con hipocitruuria junto con litiasis renal izquierda, por lo que se inicia tratamiento con citrato potásico a 2 mEq/kg/día. Los factores de riesgo de nefrolitiasis en este paciente son la baja ingesta hídrica, la dieta cetogénica y el tratamiento con zonisamida (se intentó descenso de dosis del fármaco con empeoramiento brusco del control de las crisis).

Evolutivamente ingresa en varias ocasiones por cólicos nefríticos y finalmente precisa dos sesiones de litotricia extracorpórea con ondas de choque, con buena evolución y desaparición de la litiasis renal.

Además, el deterioro neurológico al comienzo de la dieta es importante, con discinesias orofaciales y atragantamientos frecuentes con líquidos. Inicialmente, se coloca una sonda nasogástrica para asegurar la ingesta hídrica y, finalmente, se decide realizar una gastrostomía endoscópica percutánea dada la necesidad de asegurar la nutrición, la hidratación y el cumplimiento de la dieta.

Por todas estas dificultades, a los 20 meses de vida (diez meses con dieta cetogénica), se plantea de nuevo la introducción de Ketocal®.

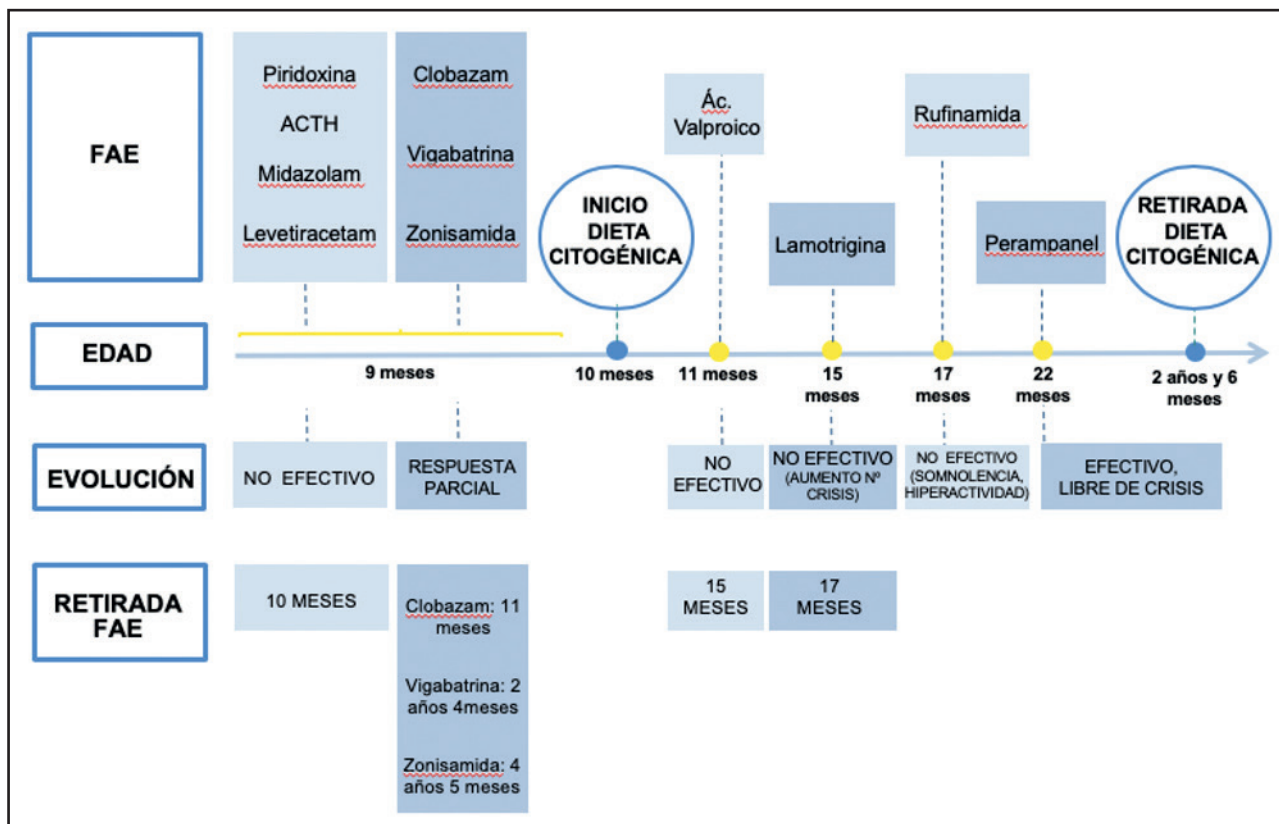


Figura 2. Evolución de los fármacos antiepilépticos utilizados en el paciente. (FAE: fármaco antiepiléptico; ACTH: hormona adrenocorticotropa).

Ante la persistencia de niveles todavía elevados de IgE a leche y fracciones (kU/l) (leche 9,76, ALA 2,37, BLG 3,72, caseína 3,23 [Fig. 1]), se decide hacer desensibilización con Ketocal 3:1® directamente, sin prueba de exposición previa. Se siguió entonces el protocolo estándar de 18 semanas, utilizando para su elaboración los gramos de proteína láctea del protocolo habitual de inmunoterapia oral con leche de vaca y calculando su equivalencia en gramos de Ketocal® (1 g de Ketocal 3:1® contiene 0,15 g de proteína láctea) (Tabla I). La evolución durante el proceso fue buena, sin presentar reacciones adversas. Además, los valores de IgE prácticamente se negativizaron un año después (kU/l): leche de vaca 0,76, ALA 0,23, BLG 0,17 y caseína 0,07 (Fig. 1).

A los dos años y medio de dieta cetogénica, estando en tratamiento con zonisamida y perampanel, y libre de crisis, se realiza EEG de control en el que se objetiva un enlentecimiento de la actividad de fondo sin anomalías epileptiformes. Se retira progresivamente en tres meses y no reaparecen las crisis epilépticas ni empeora el estado neurológico al alcanzar una dieta normal. Durante esta retirada, se realiza también prueba de exposición a leche de vaca que transcurre sin incidencias.

Respecto a la evolución antropométrica, a los dos años del inicio de la dieta se objetivan los siguientes datos: peso 12,390 kg (-1,38 DE), talla 89 cm (-2,1DE) e índice peso/talla 0,14 (-0,09 DE) según OMS 2006/2007, sin que se objetiven alteraciones analíticas en el perfil nutricional que se realizaba periódicamente. Actualmente, con cinco años de edad, presenta una importante mejoría: peso 16,5 kg (-0,89 DE), talla 106 cm (-0,93 DE) y un índice peso/talla 0,16 (-0,46 DE).

DISCUSIÓN

Es excepcional que la alergia a proteínas de leche de vaca IgE mediada se presente durante la lactancia materna y el debut de los síntomas comienza con la introducción en la dieta de fórmula adaptada, después de un período de lactancia materna libre de síntomas, tal y como ocurrió en nuestro paciente. La desensibilización o inmunoterapia oral con alimentos es una alternativa a la dieta de exclusión en estos pacientes (5).

En el caso de nuestro paciente, no se pudo hacer la desensibilización con leche y, además, la fórmula con perfil cetogénico uti-

lizada en esta dieta (Ketocal®) contiene proteínas lácteas, lo que imposibilitaba su administración directamente y obligó a desensibilizar con dicho producto, con lo que no solo se consiguió una tolerancia al mismo, sino una aparente resolución de su alergia.

Este caso tiene algunas limitaciones. Por ejemplo, no se realizó prueba de exposición con Ketocal® previa a la desensibilización para confirmar que el paciente continuaba presentando alergia a las proteínas de leche de vaca. El motivo fue un aumento de IgE a leche de vaca y fracciones sobre los valores previos (Fig. 1), unido a la clínica de anafilaxia en el contacto anterior. Tampoco se realizó dieta de exclusión de Ketocal® durante varias semanas antes de la provocación con leche de vaca para confirmar que efectivamente se había alcanzado una tolerancia completa, pero no nos pareció necesaria dada la situación clínica del paciente, y la evolución fue muy satisfactoria. También fue muy buena la evolución neurológica. Respecto a la evolución nutricional, es bien conocido el impacto que tiene la dieta cetogénica en estos pacientes, con afectación de la talla, tal y como ocurrió en el nuestro, y necesidad de un seguimiento estrecho.

Este caso podría servir de ejemplo a otros similares, en los que se podría realizar una inmunoterapia oral con esta fórmula con perfil cetogénico (Ketocal®) en caso de que el paciente presente una alergia concomitante a las proteínas de leche de vaca, ya que no solo pueden beneficiarse de la dieta cetogénica como tratamiento de la epilepsia refractaria sino también, conseguir una probable resolución de su alergia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open* 2018;3(2):175-92. DOI:10.1002/epi4.12225
2. Van der Louw E, Van den Hurk D, Neal E, Leidecker B, Fitzsimmon G, Dority L, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20(6):798-809. DOI: 10.1016/j.ejpn.2016.07.009
3. Pedrón Giner C. Manual para la práctica de la dieta cetogénica. 1.ª ed. Madrid: Nutricia; 2016.
4. Pedrón Giner C. Manual para la práctica de la dieta cetogénica. 2.ª ed. Madrid: Nutricia; 2021.
5. Martorell-Aragonés A, Echevarría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, Boné-Calvo J, Martín-Muñoz MF, Nevot-Falcó S, et al. Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43(5):507-26. DOI: 10.1016.j.aller.2015.01.003