



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“EFECTOS DE LA DIETA CETOGÉNICA EN LA
ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

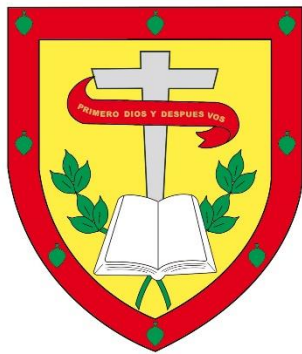
AUTOR: DANIEL ALAÍN SOLÍS GALLEGOS

DIRECTOR: DR. JORGE OCHOA AUCAY

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“EFECTOS DE LA DIETA CETOGENICA EN LA ENFERMEDAD DEL
ALZHEIMER”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: DANIEL ALAIN SOLÍS GALLEGOS

DIRECTOR: DR. JORGE OCHOA AUCAY

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Daniel Alain Solís Gallegos portador de la cédula de ciudadanía N.º **0150047280**. Declaro ser el autor de la obra: “**Efectos de la dieta cetogénica en la Enfermedad del Alzheimer**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 06 de enero de 2024

F: 

Daniel Alain Solís Gallegos

C.I. 0150047280

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**Efectos de la dieta cetogénica en la Enfermedad del Alzheimer**" realizado por **Daniel Alain Solís Gallegos** con documento de identidad No. **0150047280**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 06 de enero de 2024



The image shows a handwritten signature in blue ink that reads "Jorge Ochoa Aucay". Below the signature is a circular professional stamp. The stamp contains the following text: "Méd. Jorge Ochoa Aucay", "MÉDICO NEUROLOGO", and "Reg. SEBES/CI 64.32.187984".

F:.....

Dr. Jorge Ochoa Aucay

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Este logro se lo dedico a mi familia, a mis padres y a mi tía. Se los dedico por el simple hecho de estar siempre presente durante el proceso, por haber depositado la confianza en mí y haberme forjado la personalidad tan dura que tengo hoy en día. Son mi principal motor y mi principal razón de luchar por los sueños, además de mostrarme que en la vida todo es posible. También quiero dedicar este logro a dos personas que la vida me ha dado la dicha de conocer y son mis dos mejores amigos. Pablo por siempre ser mi modelo a seguir y demostrarme que el conocimiento es universal, que el estar en diferentes instituciones académicas no es mérito de desmerecer el nivel académico, además de que solo tu yo sabemos lo que es disfrutar y bromear en lenguaje médico en diferentes eventos sociales. Y Mateo, tu me enseñaste el significado de lealtad, que pueden pasar años y siempre vas a seguir siendo mi mejor amigo, que aun que hayamos salido del colegio y la vida te haya puesto dificultades en el camino sigues estando para mí.

AGRADECIMIENTO

El agradecimiento es un valor que se define como “el acto de valorar hacia la persona que realiza un favor o a quien ha prestado ayuda. Es un sentimiento que en su totalidad lleva a tratar de devolver, de cualquier manera, la ayuda recibida”. En mi vida he tenido cuatro pilares esenciales que me han formado y me han llevado acercarme al sueño que estoy cumpliendo. El primer pilar es mi madre, que le agradezco por su apoyo incondicional, por ser siempre madre, por mostrarme el lado bueno de la vida pese a las adversidades, por ser mi inspiración y mi motor principal durante todo este trayecto. Mi segundo agradecimiento es para mi segundo pilar y mi segunda madre, pese a que las diferentes situaciones de la vida nos unieron, le di un papel que no le correspondía, pero me ha demostrado que el amor hacia la familia es mas fuerte, y su ayuda en todos los ámbitos durante los últimos 4 últimos años de carrera han sido mi motivo para seguir adelante y que me va ha faltar la vida entera para agradecerle todo lo que ha hecho por mí. Mi tercer pilar, es mi padre a quien agradezco infinitamente pese a tener nuestras diferencias por su apoyo incondicional y por permitirme estudiar, por ser el responsable de que pueda estar dentro de una institución privada y quien me ha apoyado durante todo el transcurso de mi carrera. Mi último agradecimiento es para mí virgencita dolorosa, que desde el colegio me han inculcado una fe incondicional, siempre he sido devoto de su amor, y agradecerle por estar amparado bajo su manto en este largo camino, además de haberme dado la familia que tengo, porque gracias a ello, estamos culminando esta larga etapa.

RESUMEN

La dieta cetogénica se ha destacado por su creciente interés en la terapéutica de la Enfermedad del Alzheimer ya que es utilizada para mejorar la función cognitiva que se ve afectada por dicha patología. De esta manera, se define como una dieta que se caracteriza por tener un bajo contenido hidratos de carbono y alto aporte de lípidos, de tal modo se generará cuerpos cetónicos convirtiéndose en la fuente de energía alternativa de las neuronas, con esto disminuyen los efectos negativos en la función mitocondrial provocados por el metabolismo de los carbohidratos y mejorando la función cognitiva del paciente. La presente revisión observó resultados sobre el empleo de la dieta cetogénica, ya que a nivel de la función cognitiva los pacientes se ven beneficiados por una mejoría, junto con la mejora de la función mitocondrial, disminución de la neuroinflamación, además de mejorar la calidad e vida de los pacientes. Dentro de los resultados de la presente investigación, sugieren que el empleo de la dieta cetogénica es beneficiosa en las fases tempranas de la enfermedad para obtener los beneficios antes descritos, además teniendo en cuenta que si se interrumpe la dieta puede existir una reversión de los beneficios a nivel cognitivo, determinando la necesidad de más investigaciones en cuanto a su aplicación a largo plazo.

Palabras clave: Dieta cetogénica, Enfermedad de Alzheimer, Función cognitiva, Función mitocondrial, Neuro inflamación y Neurodegeneración.

ABSTRACT

The ketogenic diet has been recognized for its growing interest in the therapy of Alzheimer's disease since it is used to improve the cognitive function affected by this pathology. In this way, it is defined as a diet characterized by a low carbohydrate and high lipid content in such a way that ketone bodies will be generated, becoming the alternative energy source for neurons, thus decreasing the adverse effects on mitochondrial function caused by carbohydrate metabolism and improving the patient's cognitive function. This review observed results on the use of the ketogenic diet since, at the level of cognitive function, patients benefit from an improvement, together with improved mitochondrial function and a decrease in neuroinflammation, besides improving patients' quality of life. The research results suggest that the use of the ketogenic diet is beneficial in the early stages of the disease to obtain the benefits described above, also considering that if the diet is interrupted, there may be a reversal of the benefits at the cognitive level, determining the need for further research regarding its long-term application.

Keywords: Ketogenic diet, Alzheimer's disease, Cognitive function, Mitochondrial function, Neuroinflammation, Neurodegeneration.

ÍNDICE

RESUMEN.....	7
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN	10
MÉTODOLOGÍA	11
DESARROLLO DEL TRABAJO.....	12
Definición	12
Epidemiología.....	12
Fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer	13
Cuadro clínico.....	15
Estadios de la Enfermedad de Alzheimer.....	15
Diagnóstico.....	17
Criterios diagnósticos de demencia según el Instituto del envejecimiento (NIA).....	17
Criterios diagnósticos de demencia según el manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (DSM)	18
Tratamiento.....	18
Efectos de la dieta cetogénica en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer.....	19
Efecto de la dieta cetogénica en AB y la proteína Tau	21
Efecto de la dieta cetogénica en la neuroinflamación.....	21
Efectos de la Dieta cetogénica en la neurodegeneración	22
Efectos adversos de la dieta cetogénica	22
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	31

INTRODUCCIÓN

La dieta cetogénica se ha implementado como tratamiento no farmacológico en la Enfermedad de Alzheimer debido a sus posibles efectos en la función cognitiva, por ende, se ha tornado como motivo de investigación antes sus múltiples beneficios en cuanto a la función cognitiva alterada por esta patología. Esta dieta es caracterizada por tener un aporte bajo de carbohidratos y alto en grasas que induce una producción de cetonas en sangre, las cuales pueden ser utilizadas por las neuronas como fuente de energía y de esta manera puede mejorar la función cognitiva al evitar alteraciones en el la función mitocondrial provocadas por el metabolismo de la glucosa (1,2).

La enfermedad de Alzheimer según la OMS representa un entre 49.200.000-57.400.000 casos alrededor de todo el mundo en el año 2023 (1). Mientras que, en Ecuador en términos de defunciones, las relacionadas con el Alzheimer ocupan el quinto lugar, representando el 17% del total de muertes que están relacionadas con trastornos cognitivos (1).

Esta enfermedad se caracteriza por ser neuro degenerativa, afectando principalmente de forma gradual la función cognitiva de los pacientes y su calidad de vida (3). De esta manera, actualmente no existe una cura definitiva o un tratamiento eficaz, ya que los tratamientos disponibles solo están dirigidos en ralentizar su progresión. Así, en forma de tratamiento no farmacológico se ha empleado el uso la dieta cetogénica, ya que sus resultados prometen en cuanto a la mejora de la función cognitiva en estudios en animales y humanos (3).

El propósito de la presente revisión bibliografía es determinar los efectos de la dieta cetogénica en la Enfermedad del Alzheimer. De esta manera, el planteamiento del problema es: ¿Puede la dieta cetogénica tiene efectos beneficiosos en cuanto a la progresión y el tratamiento de esta enfermedad?

MÉTODOLÓGÍA

Esta revisión bibliográfica se desarrolló principalmente por una búsqueda de carácter exhaustivo de la literatura científica actual y presentes en las bases de datos Pubmed, Scopus y Web of Science, en la que se consideró artículos científicos originales y reportes de caso publicados en el periodo del tiempo 2019-2023. De esta manera, se ejecutaron estrategias de búsqueda en las cuales se utilizaron palabras clave como “Dieta cetogénica”, “Enfermedad de Alzheimer”, Neuro inflamación”, “Neurodegeneración” y “Función cognitiva”, seleccionando los artículos más relevantes para su inclusión en la revisión, teniendo en cuenta la calidad metodológica y la representatividad de los mismos, para así poder determinar las semejanzas y las discrepancias de los estudios, determinando así la tendencia observada en base a los resultados y discutir las implicaciones clínica de los hallazgos.

DESARROLLO DEL TRABAJO

Definición

El Alzheimer es una patología neurodegenerativa progresiva crónica que afecta principalmente a la memoria y se asocia de manera directa con la edad avanzada acompañada de alteraciones en las funciones cognitivas, desorientación y delirio (3). Mientras que la dieta cetogénica es un plan alimenticio rígido, matemáticamente calculado, individualizado y controlado, utilizado como un plan de tratamiento no farmacológico en diversas patologías metabólicas y neuronales, el cual consiste en seleccionar alimentos que tengan un aporte alto en grasas, un aporte proteico moderado-elevado de acuerdo a los requerimientos del paciente y un aporte bajo de carbohidratos, teniendo una proporción de 3 veces mayor de consumo de grasas, proteínas (4).

Epidemiología

La enfermedad de Alzheimer según la OMS representara un total de casos entre 49.200.000-57.400.000 alrededor de todo el mundo para el año 2023(1).

En investigaciones llevadas a cabo en Europa durante la última década, se ha estimado 850.000 casos de EA en Francia, con una tasa de 220.000 nuevos casos al año (5). En Suecia, los estudios han encontrado una prevalencia del 3% en adultos mayores de 85 años, mientras que en Japón la prevalencia es del 4.5% en mayores de 65 años (5,6).

En América Latina la prevalencia ha aumentado gradualmente de 3,4 millones a 7,6 millones desde el año 2000 al 2030 (5). Las mujeres se ven más afectadas por esta patología de manera desproporcionada, ya que, en América Latina y Estados Unidos, el 66% de las muertes por Alzheimer se han presentado en mujeres, siendo un factor de riesgo independiente debido a la mayor longevidad (7).

Un estudio realizado en la Ciudad de Cuenca, Ecuador, muestra una prevalencia es de 10 casos cada 1.000 adultos mayores, mientras que la prevalencia en el sexo femenino refiere un 57%,

es decir, 6 de los 10 casos (8). Además, muchos de los pacientes presentaron comorbilidades orgánicas y no recibieron tratamiento farmacológico para la enfermedad (8). Mientras que los datos que nos ofrece el Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC) y el Ministerio de Salud Pública del Ecuador en términos de defunciones, las que se relacionan con el Alzheimer ocupan el quinto lugar, representando el 17% del total de muertes por trastornos cognitivos y depresión (8).

Fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer

Las neuronas se consideran la unidad funcional del sistema nervioso y son las principales encargadas de transmitir señales electroquímicas en el cuerpo para un adecuado funcionamiento (7). Estas neuronas presentan una función mitocondrial esencial ya que al ser orgánulos citoplasmáticos son los principales productores de energía y se encargan de la homeostasis neuronal. La energía producida se encuentra en forma de ATP por medio de la respiración celular, el cual es un proceso químico que consiste en la oxidación los ácidos grasos y los carbohidratos en presencia de oxígeno por medio del ciclo de Krebs y fosforilación oxidativa, de esta manera las neuronas pueden llevar a cabo sus funciones vitales como la generación y conducción de señales eléctricas (7).

La Neuropatología se constituye por la alteración del metabolismo mitocondrial neuronal el cual comúnmente genera energía gracias a la oxidación de la glucosa y el piruvato, como consecuencia se produce la acumulación de AB y una disfunción de la proteína Tau. Así, las mitocondrias se caracterizarían por una elevación en la generación de superóxido, provocando una lesión oxidativa y una alteración de la cadena mitocondrial (7).

Las placas amiloides se forman por la acumulación y aumento de péptidos B-amiloide (AB), lo cual conduce a la neurotoxicidad lo que conlleva a la pérdida de neuronas. En este proceso, se involucra la proteína precursora amiloide (APP) la cual es escindida por las enzimas B-

secretasa y Y-secretasa para dar lugar a AB y al dominio intracelular del APP (7,9). La elevada generación de AB y su reducida eliminación provoca la formación de oligómeros insolubles y fibrilares provocando neurotoxicidad, disfunción mitocondrial, inflamación y estrés oxidativo. También puede haber acumulación de AB en arteriolas cerebrales, causando una angiopatía amiloide caracterizada por formación y acumulación de placas amiloides seniles, disminuyendo el aporte sanguíneo cerebral provocando una alteración en la función mitocondrial. En resumen, las concentraciones elevadas de AB provoca disfunción de la neurogénesis, neuroplasticidad que ejerce funciones neurotróficas, neuroinflamación y neurodegeneración (7,9).

Por otro lado, los ovillos neurofibrilares (NFT) se componen de fibrillas citoplasmáticas formadas por la proteína tau fosforilada, la cual está localizada en el interior de las neuronas. La proteína Tau es esencial para el citoesqueleto esta contribuye a la plasticidad y la función sináptica, pero una hiperfosforilación de Tau afecta su función la cual causa lesión sináptica y neuronal (7,9).

Aproximadamente el 20% del metabolismo basal del cerebro de una persona adulta, es proporcionada por la oxidación de 100 a 120 g de glucosa en 24 horas (10). Hay que tener en cuenta que la dieta cetogénica proporciona la suficiente grasas y proteína para el desarrollo, crecimiento celular de los sistemas (10). Al no existir las cantidades necesarias basales de carbohidratos para las funciones metabólicas, la energía se obtendrá principalmente de la grasa que se aporta por medio de la dieta y también del uso de la grasa corporal, promoviendo que los órganos y el sistema nervioso central reemplace su mecanismo de energía por cuerpos cetónicos en vez del uso de la glucosa (10).

Esto provoca que exista una mejora en el funcionamiento mitocondrial del cerebro, de esta manera va a disminuir el estrés oxidativo y por ende la disminución de los radicales libres. También provoca que se inhiba enzimas que son necesarias para la producción de la proteína

beta- amiloide por lo que disminuye los depósitos de placas amiloides, conllevando a una disminución en la neuroinflamación, neurodegeneración y aumentando la capacidad de eliminación de la proteína beta-amiloide y la proteína tau (10).

Cuadro clínico

El Alzheimer afecta principalmente a personas mayores, su cuadro clínico es caracterizado por el deterioro progresivo de la función cognitiva, especialmente en forma episódica. En las primeras etapas, los pacientes pueden mostrar signos de deterioro cognitivo leve, como dificultades para ubicarse en tiempo/espacio y problemas para comunicarse. En cuanto progresa la enfermedad, pueden presentarse síntomas graves, como alteraciones en el juicio, desorientación, confusión, cambios conductuales significativos, síntomas neuropsiquiátricos. Debido a que la enfermedad a menudo puede pasar desapercibida, la cual no se trata adecuadamente hasta que se realiza un diagnóstico preciso (11,12).

Estadios de la Enfermedad de Alzheimer

La división de los estadios preclínicos consiste en asintomático y presintomático. El primero consiste un período que inicia con la aparición de la patogenia causante de lesiones características de la enfermedad hasta establecerse como tal la aparición de signos y síntomas cognitivos (12). Este estado se sospecha cuando hay evidencia de amiloidosis cerebral o cambios en los niveles de ciertas proteínas en el líquido cefalorraquídeo, aunque se desconoce el valor predictivo de estos hallazgos (12). El estadio presintomático se refiere hace referencia los pacientes por su progresión van a desarrollar la enfermedad, y la que se puede predecir únicamente con antecedentes familiares que presentes alteraciones autosómicas dominantes (12).

Existen otras categorías conocidas como predemencia y demencia, las cuales caracterizan por la aparición de los primeros síntomas que son específicos de la EA (12-13). Así, para la

confirmación, su diagnóstico requiere evidencia contundente de trastornos típicos o específicos de amnesia, de trastornos amnésicos específicos, los cuales pueden presentarse de manera típica. Además, deben estar confirmados por medio de pruebas de laboratorio como la identificación de marcadores biológicos. Generalmente se evalúan los valores o la presencia en LCR de amiloide β 42, fosfo-tau y proteína Tau (12-13). Otras pruebas diagnósticas son la evaluación por medio de PET de marcadores amiloide e hipometabolismo temporoparietal, además, por métodos como la resonancia magnética en el que se encuentran signos característicos de atrofia temporal mesangial (12-13).

Dentro de la categoría de demencia, esta se divide en dos estadios, los cuales hacen referencia a el estado prodrómico y es estado de demencia.

El estado prodrómico de los pacientes es aquel en el que aparecen síntomas que pueden llegar a tener ya un compromiso en la memoria episódica. Usualmente los síntomas no suelen afectar a la vida cotidiana de los pacientes, por ende, no el diagnóstico se retrasa pero mediante pruebas de laboratorio y marcadores en LCR si se puede realizar el diagnóstico junto pruebas de imagen que corroboren la existencia de esta patología (13).

Mientras que el estado de la demencia hace referencia cuando los signos y síntomas a nivel cognitivo se tornan graves por lo que interfieren en la vida cotidiana del paciente, incapacitándole en las actividades diarias y sociales. Así, se puede reconocer las formas de presentación como típicas y atípicas (13).

Las formas típicas de presentación hacen referencia a la progresión en cuanto al déficit de la memoria episódica, siendo este el síntoma más específico y predominante, además de ser la forma más común de presentación de la EA. También se caracteriza esta forma ya que pueden encontrar otros signos y síntomas como alteración en el lenguaje, trastornos neuropsiquiátricos, disfunción ejecutiva, entre otros (13,14). Por otro lado, la presentación atípica hace referencia

a signos y síntomas que son menos frecuentes de la enfermedad como la afasia logopédica y la atrofia cortical posterior (13,14).

Diagnóstico

Su pilar diagnóstico sigue siendo la entrevista junto con una correcta evaluación clínica. Con el reconocimiento de que los cambios patológicos y la evidencia de biomarcadores como; B-amiloide 42 bajo con o sin elevación de la proteína Tau 181 fosforilada, proteína total Tau en LCR y una relación Tau/B-amiloide se puede realizar el diagnóstico. Mientras, que en pruebas de neuroimagen se evidencien medidas de atrofia cerebral desproporcionada utilizado PET-FDG o resonancia magnética ya estas pueden incrementar la seguridad del diagnóstico (12,13).

Criterios diagnósticos de demencia según el Instituto del envejecimiento (NIA)

Estos criterios necesitan la presencia de demencia y uno de los siguientes parámetros:

- Incapacidad en realizar actividades cotidianas y laborales.
- Reducción del nivel en el rendimiento cognitivo del paciente.
- No existe motivo de demencia por delirio o algún trastorno psiquiátrico
- Se establece deterioro cognitivo por medio del evaluó de exámenes mentales o test neuropsicológicos
- Presentar un deterioro en la cognición en al menos dos de los siguientes criterios:
 - Dificultad en recordar y retener información nueva
 - Deterioro en la capacidad del paciente visual y espacial
 - Cambios de personalidad, es decir, en el comportamiento y alteraciones en la función del habla.
- Otros criterios clínicos que se incluyen:

- Un inicio insidioso.
 - Historia que indique una progresión en el empeoramiento de la función cognitiva.
 - Inicio más acentuado de déficits en el nivel cognitivo como presencia de amnesia y dificultad en el lenguaje.
- Descarte de enfermedades neurológicas o cerebrovasculares que afecten la función cognitiva.

Criterios diagnósticos de demencia según el manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (DSM)

- A. Deterioro de la función cognitiva en uno o más de los siguientes dominios: función lingüística, cognición social, atención compleja, percepción, motricidad y función ejecutiva.
- B. Disminución en la función cognitiva en cuanto a las actividades cotidianas
- C. Alteraciones cognitivas ajenas al delirio.
- D. Progresión gradual con un inicio insidioso en al menos dos dominios cognitivos.
- E. No existe evidencia de trastornos neurológicos que sean causantes de los déficits neurológicos.
- F. Presencia comprobada de alteración a nivel genético y/o antecedentes familiares de EA.

Tratamiento

El tratamiento farmacológico es sintomático a nivel cognitivo y comportamentales. De esta manera, retrasa la progresión de la enfermedad, pero, en la actualidad no existe un tratamiento que cure a la enfermedad de forma definitiva (14). Los medicamentos más comúnmente utilizados son los inhibidores de la colinesterasa los cuales se caracterizan por aumentar la biodisponibilidad de acetilcolina en el cerebro (como el donepezilo, rivastigmina y galantamina) y los antagonistas del receptor NMDA, por lo que regulan la actividad del

glutamato que evita la excitotoxicidad en el cerebro (como la memantina). Estos medicamentos pueden mejorar la función cognitiva, la capacidad de realizar actividades diarias y disminuir los síntomas conductuales y psicológicos (15).

Además del tratamiento farmacológico, también se recomienda un enfoque no farmacológico para la enfermedad de Alzheimer. Esto puede incluir la terapia ocupacional, fisioterapia, terapia del habla para ayudar a mantener una buena la calidad de vida del paciente y así este mantenga su independencia. En estos pacientes se les recomienda tener un buen estilo de vida, en el que predomine una alimentación equilibrada, y está se puede referir como realizar el uso de la dieta cetogénica por sus múltiples benéficos, ejercicio regular, actividades sociales, de ocio para mantener la estimulación cognitiva y emocional (15).

Efectos de la dieta cetogénica en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer

La dieta cetogénica se determina como una forma alimenticia en la que se basa en tener altas cantidades de grasas saludables y proteínas, junto a una baja cantidad de carbohidratos, para que así el cuerpo entre en un estado de cetosis, el cual es un estado metabólico que aprovecha la energía proveniente de las grasas en lugar de los carbohidratos y proporciona múltiples beneficios metabólicos (16).

Al iniciar el consumo de la dieta cetogénica, es decir, que el 90% del ingreso calórico provenga de las grasas, conteniendo ácidos grasos de cadena larga o triglicéridos de cadena media, a las pocas horas ya se pueden observar cambios de los niveles plasmáticos de la glucosa, glucagón, insulina, cuerpos cetónicos, conllevando principalmente a una reducción de los niveles séricos de glucosa, debido a la estrecha relación de la interacción insulina y el glucagón (16). Al existir un incremento de la concentración de glucagón va a producir la movilización de la glucosa a partir de los depósitos hepáticos inhibiendo la glucogénesis (16).

Tras 2-3 días de ayuno, la principal fuente de energía que genera la matriz mitocondrial hepática son por medio de los cuerpos cetónicos, pero al aumentar en sangre provocan cetonemia y cetonuria. Cabe recalcar, que la concentración de cuerpos cetónicos en condiciones fisiológicas es de $<0,3\text{mg/dl}$, mientras que en ayuno aumenta a un rango de $4-6\text{mg/dl}$, convirtiéndose en la principal fuente de aporte energético para el SNC (16,17).

Posteriormente, debido a la restricción del metabolismo de la glucosa el cerebro tiene una capacidad reducida para utilizar los ácidos grasos del tejido adiposo en forma de energía por lo que en su lugar utiliza los cuerpos cetónicos a través de la β -oxidación mitocondrial de dichos ácidos grasos que producen acetil-CoA (17). Algunas de estas moléculas pueden ser utilizadas en el ciclo de Krebs o formar acetil-coenzima A carboxilasa del ácido acetoacético (acetoacetato) y beta hidroxibutirato, los principales cuerpos cetónicos entran en el torrente sanguíneo la cual presta disponibilidad para el cerebro, músculo y corazón, para que las mitocondrias de las células generen energía (17). De esta manera los cuerpos cetónicos pueden proporcionar hasta el 70% de las necesidades energéticas cerebrales y neuronales basales (17).

La dieta cetogénica proporciona una fuente de energía en comparación a la de la glucosa, debido a que se metaboliza de manera más rápida y evita la vía glucolítica entrando directamente sobre el ciclo de Krebs (16,17). De esta manera los cuerpos cetónicos reducen la producción de ATP glucolítico lo que elevan la generación de ATP por oxidación mitocondrial provocando cambios metabólicos beneficiosos en los que se encuentra principalmente la cetosis, disminución de los niveles de glucosa en sangre y protección de las neuronas ante los mecanismos de apoptosis y necrosis (16,17). Además, provoca una disminución en la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que disminuye la inflamación, aumenta los efectos antioxidantes y la actividad de factores neurotróficos (16,17).

Efeto de la dieta cetogénica en AB y la proteína Tau

La neuropatía de la EA se basa en la alteración del metabolismo mitocondrial neuronal la cual provoca una alteración en la generación de energía a partir de la oxidación de la glucosa/piruvato (16). Esto se debe a la acumulación de AB y la disfunción de la proteína Tau, las mitocondrias se caracterizarían porque provocan una elevación en la generación de superóxido y radicales libres que produce una lesión oxidativa, alteración de la cadena mitocondrial, alteraciones estructurales en los microtúbulos y alteraciones en la autofagia de las mitocondrias dañadas (18).

Los efectos de la dieta cetogénica podrían disminuir la alteración de la función mitocondrial de la cadena respiratoria que alteran el procesamiento de la APP provocada por alteraciones en cuanto al metabolismo de la glucosa, provocando así la neurotoxicidad por acumulación de AB. Con el propósito de proporcionar cetonas como sustratos metabólicos alternativos para el cerebro reduciendo la deposición de las placas amiloides al revertir la toxicidad de AB y con eso a su vez una mejora en la función mitocondrial (16,18).

Efecto de la dieta cetogénica en la neuroinflamación

La neuroinflamación dentro de la neuropatología de la enfermedad del Alzheimer se produce por activación del sistema inmunológico del cerebro por la presencia de la proteína AB, es decir, provoca una activación de los astrocitos, microglía, mediadores proinflamatorios, como citocinas, quimiocinas contribuyendo con la neuroinflamación y esto a su vez a la neurodegeneración ya que la inflamación y el estrés oxidativo contribuyen a la pérdida neuronal en la enfermedad de Alzheimer (16,17).

La dieta cetogénica activa el receptor GPR109A lo que reduce la neuroinflamación mejorando la función cognitiva en la enfermedad de Alzheimer. Además, inhibe la activación del factor nuclear kappa-light-chain-enhancer de células B activadas (NF-kB), disminuyendo la actividad

de citoquinas inflamatorias. La cetona β -OHB producida durante la dieta cetogénica puede limitar la liberación de citoquinas proinflamatorias y revertir el aumento de la expresión de citoquinas inflamatorias (16,17).

Efectos de la Dieta cetogénica en la neurodegeneración

La degeneración neuronal se produce por el metabolismo anómalo de la glucosa, provocando así la disfunción mitocondrial las cuales en conjunto alteran al hipocampo. De esta manera, las mitocondrias regulan las concentraciones de calcio, el cual tiene un papel importante, ya que provoca diversas funciones importantes como es la señalización neuronal y la comunicación axonal. Al existir alteración junto con el estrés oxidativo, son las principales causas de la neurodegeneración (16,18).

Esta puede ser mitigada por la dieta cetogénica ya que la cetosis metabólica mejora la función mitocondrial al inhibir la glucólisis y aumentar la producción de cuerpos cetónicos, lo que reduce los radicales libres de oxígeno y mejora la respiración mitocondrial (16,18). Además, la dieta cetogénica mejora la relación NAD^+/NADH , aumenta la expresión génica, la eficiencia del transporte de electrones. Los ácidos grasos poliinsaturados también pueden mejorar la excitabilidad de las membranas neuronales, aumenta los niveles de glutatión y la actividad del glutatión peroxidasa en el hipocampo que bloquea los canales de sodio y calcio, lo que contribuye a su efecto positivo en la excitabilidad de las membranas neuronales (16,18).

Efectos adversos de la dieta cetogénica

Hay poca información sobre los efectos negativos que se podrían producir por el uso de la dieta cetogénica en adultos, pero algunos efectos predecibles incluyen hiperlipidemia, hipoglucemia y deshidratación. Los efectos secundarios reportados con mayor frecuencia se evidenciaron en pacientes con epilepsia tratados con la dieta cetogénica e incluyen problemas gastrointestinales, pérdida de peso, hipoglucemia y cefalea. Otros efectos secundarios menos comunes pueden

ocurrir después de un tratamiento prolongado, como la deshidratación, la hepatitis y la hipoglucemia (18). El tratamiento crónico con dieta cetogénica puede causar deficiencias de vitaminas, minerales, alteraciones en el catabolismo y síntesis reducida de proteínas (18). En pacientes con sobrepeso, no hubo presencia de efectos adversos significativos en un estudio de 24 semanas. La dieta cetogénica puede afectar el consumo de alimentos a través de alteraciones en cuanto al gusto y el olfato, así como síntomas neurológicos (18).

RESULTADOS

Nombre	Autor	Año de publicación	Revista	Conclusión
<i>“Medium-chain fatty acids for the prevention or treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis”</i>	Castro, Carolina B. Dias, Cintia B. Hillebrandt, Heidi (19).	Septiembre de 2023	Nutr Rev Clinical Nutrition Scotland Edinburgh	Los resultados cognitivos mejoran en con el uso de ácidos grasos en la dieta y suplementación, aumentan los cuerpos cetónicos en sangre y esto a su vez, aumenta el metabolismo energético de los pacientes que no sean poseedores de APOE.
<i>“Dietary Alterations in Impaired Mitochondrial Dynamics Due to Neurodegeneration”</i>	Ashraf, Ghulam Md (20).	Julio de 2022	Front Aging Neurosci	El uso de la dieta cetogénica ofrece neuroprotección debido a que esta interviene en la homeostasis mitocondrial, mejorando su función e inhibiendo la glucólisis. Además de aumentar la producción de ciertos ácidos grasos polinsaturados que suprimen la producción de RSO, como también en la reducción de mediadores de inflamación a nivel cerebral.
<i>“Ketogenic diet ameliorates</i>	Xu, Yunlong	Abril 2022	CNS neuroscience	El efecto de la dieta cetogénica depende del

<i>cognitive impairment and neuroinflammation in a mouse model of Alzheimer's disease"</i>	Jiang, Chenyu (21).		& therapeutics	momento de inicio y la duración, aplicándola en fases tempranas, ya que en fases tardías no hubo resultados. Así se demostró en cuanto a lo cognitivo, mejora en el aprendizaje, memoria espacial y de trabajo asociado a la restauración de neuronas como de la sinapsis en corteza e hipocampo.
<i>"Randomized crossover trial of a modified ketogenic diet in Alzheimer's disease"</i>	Phillips, Matthew C. L Deprez, Laura M (22).	Diciembre 2021	Alzheimer's research & therapy	En un ensayo aleatorio en pacientes con Enfermedad de Alzheimer concluyeron una tasa elevada de poder lograr adherencia en el uso de la dieta cetogénica, en comparación a las dietas habituales. Así se evidenció beneficios en cuanto a la calidad de vida de los pacientes, reduciendo los riesgos cardiovasculares y su función cognitiva en mejoría de puntuación de escalas como la "ACE-III, ADCS-ADL y QOL-AD".
<i>"To Keto or Not to Keto? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials Assessing the Effects of Ketogenic</i>	Deprez, Laura M. Dimitrios G Goulis (23).	2020	Advances in nutrition	En pacientes que se encuentren dentro de las primeras fases de EA, el efecto de la dieta cetogénica tendrá mayor beneficio, en lo que se evidencia mejoría de la

<i>Therapy on AlzheimerDisease”</i>				memoria episódica, pero en cuanto la salud psicológica y función ejecutiva de los pacientes no hubo efectos beneficiosos.
<i>“Modified ketogenic diet is associated with improved cerebrospinal fluid biomarker profile, cerebral perfusion, and cerebral ketone body uptake in older adults at risk for Alzheimer's disease: a pilot study”</i>	Bryan J. Neth, Akiva Mintz (24).	Julio 2020		El ensayo aleatorizado en pacientes con quejas subjetivas de memoria y alto riesgo de EA, concluyeron una buena tolerancia y adherencia hacia la dieta, los efectos beneficiosos de la dieta se vieron reflejados en la mejora de los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo, disminución del riesgo cardiovascular, mejoría en el perfil lipídico y en la perfusión cerebral.
<i>“Medium-chain triglycerides improved cognition and lipid metabolomics in mild to moderate Alzheimer's disease patients with APOE4-/-: A double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial”</i>	Qing Xu Yong Zhang (25).	Mayo 2019	Clinical Nutriion Scotland Edinburgh	El uso de la dieta cetogénica no hubo alteraciones de la captación cerebral de glucosa y el metabolismo energético de la los cuerpos cetónicos aumento en un 230%, de esta manera se evidenció mejoría en la memoria episódica, función ejecutiva en comparación a los valores iniciales antes de iniciar el uso de la dieta.

<p><i>“A ketogenic drink improves brain energy and some measures of cognition in mild cognitive impairment”</i></p>	<p>Mélanie Fortier Christian-Alexandre Castellano (26).</p>	<p>Mayo 2019</p>	<p>Alzheimer’s & dementia: the journal of the Alzheimer’s Association</p>	<p>Determinaron que los pacientes en uso de la dieta cetogénica no hubo alteraciones de la captación cerebral y el metabolismo energético de la los cuerpos cetónicos aumento en un 230%, de esta manera, se evidenció mejora en la memoria episódica, función ejecutiva en comparación a los valores iniciales antes de iniciar el uso de la dieta.</p>
<p><i>“Feasibility and efficacy data from a ketogenic diet intervention in Alzheimer's disease”</i></p>	<p>Matthew Taylor, Debra Sullivan (27).</p>	<p>2018</p>	<p>Alzheimer’s & (New York)</p>	<p>Un ensayo de viabilidad que hizo uso de la dieta cetogénica en pacientes en una clasificación clínica de demencia (CDR) entre 0,5 y 1 hubo mejoría en un total de 4,1 puntos en la Escala de Enfermedad de Alzheimer al alcanzar la cetosis, mientras que al retirar la dieta cetogénica los resultados de las escalas regresaron a valores iniciales.</p>
<p><i>“Ketogenic diet rescues cognition in ApoE4+ patient with mild Alzheimer's disease: A case study”</i></p>	<p>Sarah J Morrill, Kelly J Gibas (28).</p>	<p>2019</p>	<p>Diabetes & Metabolic síndrome</p>	<p>En un reporte de casos de una mujer de 71 con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer en estadio leve que fue sometida a un protocolo de dieta</p>

				<p>cetogénica por 10 semanas. Los resultados aumentaron en el puntaje de la “<i>Evaluación Cognitiva de Montreal</i>” o también conocida como MoCA y en los biomarcadores. Concluyendo que la dieta cetogénica en casos leves puede ayudar a rescatar la cognición de los pacientes.</p>
--	--	--	--	--

DISCUSIÓN

En resultados de las investigaciones de diversos autores sobre el efecto de la dieta cetogénica en la EA hubo resultados mixtos, lo que indica la dificultad del enfoque terapéutico en esta patología. El autor Castro et al (23). menciona el incluir la dieta cetogénica en pacientes que no son portadores de la variante APOE, mejora el metabolismo energético neuronal. Mientras que, en el estudio de Phillips et al. (22). se observó tasas elevadas en cuanto a la adherencia. Así, se evidenció una mejora en la función mitocondrial y la disminución de la neuroinflamación, de esta manera hubo resultados positivos de calidad de vida y función cognitiva, el autor Ashraf et al. (20). en su estudio coincidió que la dieta influye en la homeostasis de la mitocondria neuronal, mejorando su función, junto con la reducción de ROS y la disminución de radicales libres.

La EA presenta diferentes estadios, el autor Xu et al. (21). recalca que el uso de la dieta en los primeros estadios, es decir, de leve a moderado hay una mejora de la función cognitiva, además de una restauración de la sinapsis en las neuronas afectadas. El autor Grammatikopoulou M. (27) respalda estos resultados, ya que en su estudio concluye que la dieta es más efectiva en las primeras etapas de la enfermedad, como también se evidencia en un reporte de casos del autor Morrill S (28) .

En cuanto a la tolerancia, los autores Philips et al. (22). y Neth et al. (24). determinaron una buena adherencia y tolerancia a la dieta cetogénica, además de observar efectos beneficiosos en los biomarcadores del líquido cerebral y la perfusión cerebral. Mientras que a nivel de las escalas que evalúan los diferentes estadios y la función cognitiva de los pacientes con EA que alcanzaron la cetosis en función a la dieta, los autores Xu et al. (25), Fortier et al. (26). y Taylor et al. (27). indican que los pacientes mejoraron la puntuación de las diversas escalas como la de “*MoCA, ACE-III, ADCS-ADL y QOL-AD*” aplicadas en sus estudios, de esta manera también concluyeron que al realizar al interrumpir y quitar la dieta cetogénica después de ver los

resultados favorables, las puntuaciones de las escalas regresaron a los valores iniciales de antes de comenzar el plan terapéutico con la dieta cetogénica, es decir, regreso el deterioro cognitivo de los pacientes.

En conclusión, los resultados que se obtuvieron en la investigación de la presente revisión bibliográfica de los estudios establecidos, nos sugieren que la dieta cetogénica tiene un efecto beneficioso en la enfermedad de Alzheimer, particularmente en las fases iniciales de la enfermedad, mejorando la función cognitiva, calidad de vida, perfusión cerebral, metabolismo energético y en los biomarcadores. Además, cabe hacer hincapié en que los resultados varían entre los estudios ya que se necesitan más investigaciones, incluyendo ensayos clínicos de gran escala, para comprender completamente el potencial terapéutico de la dieta frente a la Enfermedad de Alzheimer y determinar cuáles son los pacientes que podrían beneficiarse más de este enfoque.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Demencia [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. O'Neill B, Raggi P. The ketogenic diet: Pros and cons. Vol. 292, *Atherosclerosis*. Elsevier Ireland Ltd; 2020. p. 119–26.
3. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. Vol. 25, *European Journal of Neurology*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 59–70.
4. Dowis K, Banga S. The potential health benefits of the ketogenic diet: A narrative review. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI AG; 2021.
5. Qiu C, Kivipelto M, Von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: Occurrence, determinants, and strategies toward intervention. Vol. 11, *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2022. p. 111–28.
6. Dirk K, Montine T. Epidemiología, patología y patogenia de la enfermedad de Alzheimer. 2022;
7. Eratne D, Loi SM, Farrand S, Kelso W, Velakoulis D, Looi JCL. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australasian Psychiatry*. el 1 de agosto de 2018;26(4):347–57.
8. Mejía J. Relación entre alteraciones cognitivas y depresión en pacientes con alzheimer en Ecuador. 2021;
9. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. En: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2019. p. 231–55.
10. Dyńka D, Kowalcze K, Paziewska A. The Role of Ketogenic Diet in the Treatment of Neurological Diseases. Vol. 14, *Nutrients*. MDPI; 2022.
11. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. Vol. 103, *Medical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 263–93.
12. Wolk D, Dickerson B. Características clínicas y diagnósticas de la enfermedad de Alzheimer. 2023;
13. Altuna-Azkargorta M, Mendioroz-Iriarte M. Blood biomarkers in Alzheimer's disease. Vol. 36, *Neurología*. Spanish Society of Neurology; 2021. p. 704–10.
14. Barragán Martínez D, Soldevilla MAG, Santiago AP, Tejeiro Martínez J. Enfermedad de Alzheimer. Vol. 12, *Medicine*. 2019.
15. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. Vol. 25, *Molecules*. MDPI; 2020.

16. Rusek M, Pluta R, Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ. Ketogenic diet in alzheimer's disease. Vol. 20, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2019.
17. Norwitz NG, Saif N, Ariza IE, Isaacson RS. Precision nutrition for alzheimer's prevention in apoe4 carriers. *Nutrients*. el 1 de abril de 2021;13(4).
18. Jensen NJ, Wodschow HZ, Nilsson M, Rungby J. Effects of ketone bodies on brain metabolism and function in neurodegenerative diseases. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020. p. 1–17.
19. Castro C, Dias C, Hillebrandt H. Medium-chain fatty acids for the prevention or treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews* . el 10 de agosto de 2023;
20. Asharaf G, Chatzichronis S, Alexiou A, Firdousi G. Dietary Alterations in Impaired Mitochondrial Dynamics Due to Neurodegeneration. *Front Aging Neurosci* . el 11 de julio de 2022;
21. Xu Y, Jiang C, Wu J, Liu P, Deng X, Zhang Y, et al. Ketogenic diet ameliorates cognitive impairment and neuroinflammation in a mouse model of Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther*. el 10 de abril de 2022;28(4):580–92.
22. Phillips MCL, Deprez LM, Mortimer GMN, Murtagh DKJ, McCoy S, Mylchreest R, et al. Randomized crossover trial of a modified ketogenic diet in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. el 23 de diciembre de 2021;13(1):51.
23. Grammatikopoulou MG, Goulis DG, Gkiouras K, Theodoridis X, Gkouskou KK, Evangeliou A, et al. To Keto or Not to Keto? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials Assessing the Effects of Ketogenic Therapy on Alzheimer Disease. *Advances in Nutrition*. noviembre de 2020;11(6):1583–602.
24. Neth BJ, Mintz A, Whitlow C, Jung Y, Solingapuram Sai K, Register TC, et al. Modified ketogenic diet is associated with improved cerebrospinal fluid biomarker profile, cerebral perfusion, and cerebral ketone body uptake in older adults at risk for Alzheimer's disease: a pilot study. *Neurobiol Aging*. febrero de 2020;86:54–63.
25. Xu Q, Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zhou B, Mo R, et al. Medium-chain triglycerides improved cognition and lipid metabolomics in mild to moderate Alzheimer's disease patients with APOE4-/-: A double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. *Clinical Nutrition*. julio de 2020;39(7):2092–105.
26. Fortier M, Castellano C, Croteau E, Langlois F, Bocti C, St-Pierre V, et al. A ketogenic drink improves brain energy and some measures of cognition in mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*. el 23 de mayo de 2019;15(5):625–34.
27. Taylor MK, Sullivan DK, Mahnken JD, Burns JM, Swerdlow RH. Feasibility and efficacy data from a ketogenic diet intervention in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. el 4 de enero de 2018;4(1):28–36.

28. Morrill SJ, Gibas KJ. Ketogenic diet rescues cognition in ApoE4+ patient with mild Alzheimer's disease: A case study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. marzo de 2019;13(2):1187–91.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Daniel Alain Solís Gallegos portador de la cédula de ciudadanía N° **0150047280**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Efectos de la dieta cetogénica en la Enfermedad del Alzheimer”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **06 de enero de 2024**

F: 

Daniel Alain Solís Gallegos

C.I. 0150047280