**Dieta cetogénica en oncología: Serie de 2 casos en páncreas y melanoma, con resultado diferente**

Jordina Casademunt, Dietista-Nutricionista CAT000948

[Jcasademunt.consulta@gmail.com](mailto:Jcasademunt.consulta@gmail.com)

**RESUMEN**

Las dietas cetogénicas (KD) son dietas altas en grasas, moderadas en proteína y bajas en carbohidratos. Se utilizan clínicamente desde hace más de 80 años en la epilepsia refractaria infantil. En los últimos años, ha crecido el interés por las KD como coadyuvante del tratamiento oncológico por los resultados prometedores en estudios preclínicos.

Presentamos dos casos, uno favorable y otro desfavorable. El primer caso es un varón de 49 años de edad diagnosticado de adenocarcinoma de cabeza de páncreas que acude al servicio de nutrición al inicio del tratamiento neo-adyuvante con QT/RT. Tras seguir una dieta cetogénica modificada (MKD) y ejercicio físico pautado, se observa una mejora de la fatiga, reducción del porcentaje graso, incremento de la masa muscular, y una respuesta completa al tratamiento oncológico. El segundo caso, una mujer de 84 años con melanoma en tobillo con mutación del gen Braf v600 acude al nutricionista con síntomas de desnutrición leve-moderada y pérdida de peso involuntaria. Ha seguido una dieta hipocalórica y baja en macronutrientes sin seguimiento durante meses. El objetivo de la intervención dietética se centra a incrementar el consumo calórico y de macronutrientes y minimizar los síntomas de diarrea y mucositis, combinado con ejercicio físico dosis-específico supervisado según sus necesidades. Así pues, no debemos olvidar el objetivo principal del asesoramiento nutricional durante el tratamiento oncológico que es el de ayudar a manejar los efectos secundarios del tratamiento, prevenir la pérdida de peso involuntaria para mantener un buen estatus nutricional y asegurar el éxito y tolerancia al tratamiento.

**Palabras clave:** adenocarcinoma de páncreas, dieta cetogénica, dieta baja en carbohidratos, caquexia, masa muscular, inflamación, β-hidroxibutirato, DHA, caquexia, dieta cetogénica, cáncer, melanoma, dieta baja en carbohidratos, contraindicaciones.

**ABSTRACT**

Ketogenic diets (KD) are diets high in fat, moderate in protein and low in carbohydrates. They have been used clinically for more than 80 years in childhood refractory epilepsy. In recent years, interest in KD has increased as a coadjuvant of oncological treatment due to the promising results in preclinical studies.

We present two cases, one favourable and the other unfavourable. The first case is a 49-year-old male diagnosed with adenocarcinoma of the head of the pancreas who goes to the nutrition service at the beginning of the neo-adjuvant treatment with QT / RT. After following a modified ketogenic diet (MKD) and guided physical exercise, there is an improvement in fatigue, reduction of fat percentage, increase in muscle mass, and a complete response to oncological treatment. In the second case, an 84-year-old woman with melanoma in the ankle with mutation of the Braf v600 gene comes to the nutritionist with symptoms of mild-moderate malnutrition and involuntary weight loss. He has followed a hypocaloric diet low in macronutrients without monitoring for months. The objective of the dietetic intervention is focused on increasing the caloric and macronutrient consumption and minimizing the symptoms of diarrhea and mucositis, combined with dose-specific physical exercise supervised according to their needs. Therefore, we must not forget the main objective of nutritional counselling during oncological treatment, which is to help manage the side effects of treatment, prevent involuntary weight loss to maintain a good nutritional status and ensure success and tolerance to treatment.

**Key words:** pancreatic adenocarcinoma, ketogenic diet, low carbohydrate diet, cachexia, muscle mass, inflammation, β-hydroxybutyrate, DHA, cachexia, ketogenic diet, cancer, melanoma, low carbohydrate diet, contraindications.

**INTRODUCCIÓN**

El objetivo del seguimiento nutricional durante el tratamiento oncológico debe ser ayudar a manejar mejor los síntomas, prevenir la pérdida de peso y mantener un buen estatus nutricional. Los estudios (1) han demostrado el valor de las intervenciones nutricionales en las mejoras funcionales incluido la mejor tolerancia al tratamiento, mejora de la adherencia al tratamiento -menos interrupciones de los tratamientos- un descenso de la pérdida de peso, un descenso de la pérdida de la masa muscular y un incremento de la calidad de vida.

El paciente oncológico es un paciente de riesgo de desnutrición (entre el 40-80% del paciente oncológico presenta problemas de desnutrición) (2). La pérdida de peso y la desnutrición están asociados a un peor pronóstico de la enfermedad. La causa de desnutrición es multifactorial. Además del consumo directo del propio tumor, también contribuyen a posibles problemas de desnutrición las citoquinas proinflamatorias, hormonas catabólicas (glucagón, cortisol), proteínas catabólicas; también el tratamiento al que están sometidos puede dar problemas de desnutrición debido a los efectos secundarios. Y también pueden juntarse problemas de origen psicológico debido al diagnóstico, al tratamiento y al pronóstico, dando problemas de anorexia. La forma más grave de desnutrición asociada al cáncer es la caquexia, un síndrome metabólico que conduce a una pérdida del peso muscular y el agotamiento de los depósitos de grasa.

Aunque se conoce desde hace mucho tiempo la asociación de caquexia con varios tipos de cáncer, el mecanismo molecular de la caquexia inducida por el cáncer es todavía poco conocido (3). La caquexia se desencadena por un gran número de factores catabólicos derivados del tumor y del huésped y por citoquinas proinflamatorias como la IL-6, TNFα y el IFN-γ que conducen a cambios en el metabolismo del huésped y el gasto energético (4). Se ha propuesto que el consumo excesivo de glucosa por parte del tumor en crecimiento conduce a un agotamiento de la glucosa en sangre, de las reservas de glucógeno en el hígado seguido de la degradación muscular y agotamiento de los depósitos adiposos, produciendo también una mala respuesta a la quimioterapia, aparición de fatiga y una calidad de vida reducida para los pacientes con cáncer (5). Así pues, una estrategia efectiva para el tratamiento del cáncer puede ser la inhibición de la caquexia.

**PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO 1**

Paciente de 48 años que acude al hospital en septiembre del 2018 por pérdida de peso sin causa aparente y presencia de cuadros de ictericia y diarreas. Después de ecoendoscopia y estar hospitalizado durante 2 semanas es diagnosticado de adenocarcinoma en la cabeza de páncreas localmente avanzado por afectación vascular, borderline resecable. El equipo médico decide tratamiento neo-adyuvante con QT/RT iniciando cuatro sesiones de quimioterapia con FOLFIRINOX y posterior tratamiento de radioterapia antes de cirugía en enero 2019. Ha requerido colocación de prótesis biliar con normalización de los niveles de bilirrubina.

Antes de iniciar la segunda sesión de quimioterapia acude al nutricionista por propio interés. Se valoran los parámetros bioquímicos, se realiza una anamnesis nutricional, una valoración de la composición corporal con TANITA BC-60 comprobando su buen estado nutricional y predisposición a realizar cambios en la alimentación.

En cuanto a los antecedentes familiares, su madre murió hace 2 años, a los 89 años, de neoplasia de mama y su padre fallecido a los 74 años, con antecedentes de neoplasia de vejiga a los 60 años. Su hermano mayor con antecedente de neoplasia de tiroides a los 50 años y ahora libre de enfermedad. También se encuentran antecedentes en la familia de sobrepeso y diabetes tipo 2.

Como antecedentes personales, el paciente refiere sobrepeso de 10 kilos por encima de su peso habitual acumulándose principalmente en zona abdominal antes del diagnóstico, a pesar de que perdió 8 kilos durante las dos semanas que estuvo en el hospital antes de recibir el diagnóstico. No describe otras patologías hasta el momento de la entrevista. No existen alergias o intolerancias conocidas. Refiere un empeoramiento de la energía relacionado con la primera sesión de quimioterapia. El tránsito intestinal es normal, sin alteraciones.

En cuanto a sus hábitos alimentarios, intenta seguir horarios regulares de comidas y él mismo ha empezado a reducir la cantidad de carbohidratos sin asesoramiento previo, comentando que se encuentra mejor. En una primera visita se valora la posibilidad de realizar una dieta cetogénica modificada (MKD), teniendo en cuenta que su peso está dentro del IMC recomendado y no presenta síntomas de desnutrición. Debido al tipo de tumor que presenta, se recomienda un suplemento extra de aminoácidos, un complemento nutricional de vitaminas y minerales de base y un aporte extra de Omega-3 (DHA) (3g/día) para mejorar el estado de la inflamación y asegurar la modulación de la homeostasis muscular (6,7,8).

La dieta cetogénica modificada es calculada teniendo en cuenta el peso (71kg), la altura (178cm), la edad (48 años) y el ejercicio físico. Se obtiene los siguientes valores: 2060kcal repartido en los siguientes porcentajes de macronutrientes: 5% de carbohidratos (25g-1000kcal), 75-80% de grasa (171g-1536kcal) de las cuales se priorizan: grasas monoinsaturadas, poliinsaturadas y triglicéridos de cadena media; y 20% de proteína (106g-424kcal), insistiendo en la importancia de un aporte de proteína que corresponda a 1,5g por kg de peso (106g de proteína) para minimizar el riesgo de pérdida de masa muscular. Para facilitar el seguimiento de la dieta, se le facilita un documento con la distribución de los macronutrientes con intercambios y ejemplos de menús. **(ver Tabla1) (ver Tabla2).**

Paralelamente se le deriva a un profesional del ejercicio físico especializado en paciente oncológico para que le proponga una rutina de ejercicios dosis-específicos individualizada y supervisada según sus necesidades, teniendo como objetivos: crear un entorno metabólico hormonal favorable para la recuperación o mantenimiento de la masa muscular y mejorar la funcionalidad muscular, contribuyendo a mejorar la autonomía y la calidad de vida (9) (**ver Tabla3) (Ver Dibujo1**).

En las visitas sucesivas mensuales observamos una mejora tanto en disminución de la fatiga como en la composición corporal, observándose una reducción del porcentaje graso y un aumento de la masa muscular. El paciente días antes de la intervención quirúrgica refiere encontrarse con mucha energía y fuerza muscular, llegando a un peso estable de 67kg (IMC =21,2), con reducción del porcentaje de grasa (de 29,5% en la primera visita a 27,9% en la última visita) y mayor masa muscular (incremento de 1,5kg de masa muscular respeto al inicio del tratamiento) Tras la duodenopancreatectomía los médicos confirman la ausencia de metástasis en tejidos ganglionares y respuesta completa al tratamiento. Como medida preventiva finalizará el tratamiento con 8 sesiones más de QT.

**PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO 2**

Paciente de 82 años tratada en el Hospital Vall d’Hebron desde hace 4 años de melanoma con mutación del gen BRAF v600. Acude a la consulta de nutrición por primera vez presentando signos y síntomas de desnutrición leve-moderada y depresión tras llevar más de 7 meses realizando una dieta hipocalórica, baja en carbohidratos, proteínas y grasas, mal controlada y sin supervisión nutricional mensual.

En cuanto a los antecedentes familiares de la paciente, su madre murió de cáncer de mama y su padre falleció de enfermedad cardíaca. Se encuentran antecedentes en la familia de diabetes tipo 2.

Como antecedentes personales, la paciente describe sentirse deprimida y con mucha fatiga. Está con tratamiento de inmunoterapia (dabrafenib y trametinib) y refiere síntomas secundarios al tratamiento: mucositis y diarrea, que le dificultan comer adecuadamente. También comenta que tiene mareos y ligeros desequilibrios a la hora de mantenerse de pie. En una primera visita se valoran los parámetros bioquímicos observándose niveles de albúmina de 3,4 y niveles de lactato deshidrogenasa de 504. También se realiza valoración de la composición corporal con TANITA BC-60 observándose un IMC de 16 y un estado nutricional deficitario (10).

En cuanto a sus hábitos alimentarios, intenta seguir horarios regulares de comida, aunque debido a los síntomas asociados al tratamiento y a la dieta restrictiva ha perdido el apetito y refiere dolor al comer debido a la mucositis. Realizamos un cuestionario de frecuencia de consumo y un registro de 24 horas. Al valorar su dieta observamos que presenta un déficit calórico, y un déficit de todos los macronuntrientes (proteínas, grasas y carbohidratos) con la consiguiente pérdida de peso y principio de desnutrición leve-moderada. Uno de los problemas que se encuentran en consulta a la hora de valorar el seguimiento de una dieta cetogénica es la dificultad que tiene el paciente de incrementar el consumo de grasas y, muchas veces, también de proteína. Al no aportar las grasas recomendadas y al restringir el consumo de carbohidratos, el paciente pierde peso de manera drástica **(Tabla4).**

La intervención nutricional se centra en incrementar el consumo de carbohidratos, proteínas y grasas saludables estableciendo en una primera fase una dieta astringente y de fácil masticación. Juntamente con la dieta se le recomienda realizar ejercicio físico dosis-específico individualizado y supervisado según sus necesidades ya que la pérdida de masa muscular puede producir mayor toxicidad durante el tratamiento oncoespecífico (11).

En la visita de seguimiento, la paciente presenta un aumento ligero de peso (de 40 pasa a 42kg) en un mes pero comenta que se encuentra más animada, ya no presenta mareos ni sensación de desequilibrio, y ha mejorado su estado energético gracias al cambio de alimentación y a la introducción de ejercicio físico pautado.

**DISCUSIÓN**

La decisión del tratamiento nutricional mencionado es complicado debido a la falta de estudios de intervención existentes al respecto y al riesgo mayor de caquexia que presenta este tipo de paciente. A la hora de valorar la recomendación de una dieta restrictiva en carbohidratos es importante tener en cuenta los siguientes factores: edad, estado nutricional, peso, grado de motivación e implicación, tipo de tumor, tratamiento oncológico, efectos secundarios y fase del tratamiento oncológico (si empieza o lleva meses o años).

Una dieta cetógenica es una dieta rica en grasas, moderada en proteína y baja en carbohidratos que conduce niveles elevados en la circulación de cuerpos cetónicos (es decir, acetoacetato, β-hidroxibutirato y acetona), una fuente de energía alternativa (12) que presenta actividad antiinflamatoria (13,14,15) y que tiene el objetivo de producir cambios metabólicos a nivel sistémico como una mayor tolerancia a la glucosa y una reducción de la pérdida de masa muscular, teniendo en cuenta el importante papel de la inflamación y las alteraciones metabólicas actuando contra la caquexia inducida por el cáncer, al mismo tiempo que se producen efectos secundarios mínimos como los observados en el paciente.

También es importante conocer los diferentes tipos de dieta cetogénica que están descritas en la literatura médica. En tratamientos pediátricos y en entornos hospitalarios encontrarnos la dieta cetogénica clásica y la dieta cetogénica MTC (con triglicéridos de cadena media), la dieta cetogénica Adkins modificada (MAD), la dieta cetogénica modificada (MKD) o la de bajo índice glucémico (LGIT) **(ver Tabla5).**

Se ha visto en estudios que una dieta cetogénica es un tratamiento seguro y viable siempre que se realice un control continuado y bajo supervisión de un profesional de la salud cualificado, a pesar de que no es una terapia dietética adecuada para todos los pacientes (14). Es importante saber que al haber heterogeneidad en los protocolos de las dietas cetogénicas todavía falta definir mejor las intervenciones dietéticas en lo que hace referencia a los macronutrientes, frecuencia y duración de la dieta y que actualmente existen más de 30 ensayos clínicos en desarrollo (clinicaltrials.gov) (16) sobre dieta cetogénica y diferentes tipos de cáncer.

**Tabla 1**

**Reparto, distribución e intercambio de macronutrientes en dieta cetogénica modificada (MKD)**

2060kcal | 25g de carbohidrato (100kcal)| 106g de proteína (424kcal) | 171g de grasa (1536kcal)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Distribución de comida | Carbohidratos (gramos) Utiliza 1g o 5g de intercambio | Proteína (gramos) Utiliza 10g de intercambio | Grasas (gramos) Utiliza 10g de intercambio |
| Desayuno | 10g | 30g (3 x 10g de intercambio) | 50g (5 X 10g de intercambio) |
| Comida | 10g | 40g (4 x 10g de intercambio) | 60g (6 x 10g de intercambio) |
| Cena | 5g | 35g (3,5 x 10g de intercambio) | 60g (6 x 10g de intercambio) |

Junto con el reparto de macronutrientes se le da al paciente una tabla de intercambios de alimentos.

**Tabla 2**

**Ejemplo de menú basado en dieta cetogénica modificada (MKD)**

2060kcal | 25g de carbohidrato (100kcal)| 106g de proteína (424kcal) | 171g de grasa (1536kcal)

|  |  |
| --- | --- |
| Comida | Menú ejemplo |
| Desayuno | ½ aguacate (70g) + 40g de frutos del bosque  Tortilla de 2 huevos + 2 claras con 40g de setas shiitakes  2 c/s de aceite de oliva |
| Comida | 100g de “arroz” de coliflor con curry en polvo  160g de pollo plancha con guarnición de 40g de calabacín a la plancha y 100g de ensalada verde variada  4 c/s de aceite de oliva  6 almendras crudas |
| Cena | 170g de puerros en crema con 2 c/s de mantequilla clarificada ghee  180g de calamar fresco a la plancha + 2 c/s de mayonesa de ajo negro  5 macadamias |

**Tabla3. Dibujo1.**

**Modalidad ejercicio | frecuencia | volumen | intensidad | tipo de ejercicios**

|  |  |
| --- | --- |
| Modalidad ejercicio | Entrenamiento de fuerza |
| frecuencia | 2 sesiones semanales |
| Volumen | 5 ejercicios, 2 series, 8 repeticiones, estructura organizativa global |
| Intensidad | Velocidad media 5(1-10). 8(16) |

****

****

**Fuente:** IPEFC ([www.ejercicioycancer.com](http://www.ejercicioycancer.com))

**Tabla 4**

**Porcentaje de pérdida de peso: un marcador interesante para valorar el estado nutricional del paciente**

|  |  |
| --- | --- |
| %pérdida de peso= ((Peso habitual-peso actual) / peso habitual) \*100 | |
| Paciente: | mujer de 82 años |
| Peso habitual: | 47 kg |
| Peso actual: | 40 kg |
| Pérdida de peso en 7 meses |  |
| % de pérdida de peso = 14,89 % = indicador de desnutrición | |
| Considerándose pérdida de peso significativa cuando | |
| Tiempo pérdida | Pérdida de peso grave (%) |
| 1 semana | >2 |
| 1 mes | >5 |
| 3 meses | >7,5 |
| 6 meses | >10 |

**Tabla5**

**Distribución de macronutrientes de las diferentes dietas cetogénicas aplicadas en la práctica clínica**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Macronutrientes | Classic Keto Diet  4:1 | Modified Atkins Diet | MCT | Modified Keto (MKD) | LGI |
| **Grasa** | 90% | 65% | 73%  (30%MTC) | 82% | 60% |
| **Proteína** | 6% | 30% | 10% | 12% | 30% |
| **Carbohidratos** | 4% | 5% | 17% | 6% | 20% |

**Referencias bibliográficas**

1. Bozzetti F, Mariani L, Lo Vullo S, et al (2012) **The nutritional risk in oncology: A study of 1, 453 cancer outpatients.** Support Care Cancer 20:1919–1928. doi: 10.1007/s00520-012-1387-x
2. Arribas L, Hurtós L, Sendrós MJ, et al (2017) **NUTRISCORE: A new nutritional screening tool for oncological outpatients.** Nutrition 33:297–303. doi: 10.1016/j.nut.2016.07.015
3. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, et al (2014) **Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer.** JPEN J Parenter Enteral Nutr 38:196–204. doi: 10.1177/0148607113502674
4. Planas M, Álvarez-Hernández J, León-Sanz M, et al (2016) **Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES® study.** Support Care Cancer 24:429–435. doi: 10.1007/s00520-015-2813-7
5. Caillet P, Liuu E, Raynaud Simon A, et al (2016) **Association between cachexia, chemotherapy and outcomes in older cancer patients: A systematic review.** Clin Nutr. doi: 10.1016/j.clnu.2016.12.003
6. Felipe Aguilar Pupo SeabraMalta, et al. T**he role of omega 3 fatty acids in suppressing muscle protein catabolism: A T possible therapeutic strategy to reverse cancer cachexia?** Journal of functional foods, Volume 54, March 2019, Pages 1-12
7. Mirae Park, Hyeyoung Kim. Anti-cancer **Mechanism of Docosahexaenoic Acid in Pancreatic Carcinogenesis: A Mini-review.** Journal of cancer prevention. Vol. 22, No. 1, March 2017
8. Hye-Won Yum, et al. **Anti-inflammatory effects of docosahexaenoic acid: Implications for its cancer chemopreventive potential**. Seminars in Cancer Biology. 16-8-2016
9. [Wiskemann J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wiskemann%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30589829), [Clauss D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clauss%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30589829), et al. **Progressive Resistance Training to Impact Physical Fitness and Body Weight in Pancreatic Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial.** Pancreas 2019. Feb;48(2):257-266
10. [Shishira Bharadwaj](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bharadwaj%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27174435),et al.**Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment**. [Gastroenterol Rep (Oxf)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5193064/). 2016 Nov; 4(4): 272–280.
11. Kathelijn Sophie Versteg, et al. **Higher Muscle Strength Is Associated with Prolonged Survival in Older Patients with Advanced Cancer.** The Oncologist. December 8, 2017 as 10.1634
12. Daniela D. Weber et al. **Ketogenic diet in cancer therapy**. [Aging (Albany NY)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5842847/). 2018 Feb; 10(2): 164–165.
13. Shukla et al. **Metabolic reprogramming induced by ketone bodies diminishes pancreatic cancer cachexia.** Cancer & Metabolism 2014, 2:18**.**
14. Rainer. Klement, et al. **Beneficial effects of ketogenic diets for cancer patients: a realist review with focus on evidence and confirmation.** Medical Oncology. August 2017, 34:132
15. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB.**Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation.** Science[.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19460998) 2009 May 22;324(5930):1029-33. doi: 10.1126/science.1160809
16. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Cancer&term=ketogenic+diet&cntry=&state=&city=&dist>=