

Dieta cetogénica en pediatría

V. Cornejo Espinoza

Profesor Asociado, Universidad de Chile, Jefa de Laboratorio de Genética y Enfermedades Metabólicas, Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos (INTA), Universidad de Chile, Asesora del Programa Nacional de Pesquisa Neonatal de Fenilcetonuria e Hipotiroidismo Congénito, Ministerio de Salud de Chile

1. INTRODUCCIÓN

El ayuno comenzó a utilizarse como tratamiento en epilepsia desde las épocas pretéritas. Pero los primeros informes médicos descritos en la literatura fue realizado por Guelpha en 1911 y Conklin en 1921⁽¹⁾. Posteriormente Wilder⁽²⁾ postuló que el efecto anti-convulsivante se relacionaba con la producción de cuerpos cetónicos y no por el ayuno, señalando que la dieta baja en carbohidratos y elevada en grasas reducía la frecuencia de convulsiones en la epilepsia. En 1927, Talbot desarrolló un protocolo de dieta cetogénica similar al utilizado hoy en día. Desde esa fecha, muchos estudios se han realizado y la mayoría concluye que la dieta cetogénica puede ser una alternativa de tratamiento efectivo para individuos con epilepsia refractaria⁽³⁾.

Se define epilepsia refractaria o intratable cuando no se logra el control de las crisis, a pesar de estar en tratamiento farmacológico. Aproximadamente entre el 20 y el 30% del total de las epilepsias son de este tipo, situación que adquiere relevancia en salud pública por las consecuencias desfavorables en la calidad de vida del individuo, la familia y la sociedad, ya que se asocia a mortalidad, daño cognitivo y segregación social⁽⁴⁻⁶⁾.

La primera opción es tratarlas con fármacos, siendo necesario la mayoría de las veces una politerapia con resultados positivos en un número limitado de individuos⁽⁷⁻⁹⁾. La segunda opción es la cirugía, considerada como criterio principal en un foco epileptiforme tratable con la resección quirúrgica. El 10% de estos pacientes son candidatos a cirugía. De estos, el 80% obtiene un control total o parcial de las crisis, manteniéndose estables al menos durante los primeros 4 años post cirugía⁽⁵⁾.

La dieta cetogénica es utilizada como tercera opción sólo después de que haber probado diversas drogas sin respuesta. Cada día son más los pacientes tratados con esta dieta, lo que se fundamenta por el gran número de publicaciones encontradas en la literatura científica, que evidencian el óptimo resultado al disminuir o eliminar las crisis, lo que contribuye favorablemente en la calidad de vida de los individuos que padecen este tipo de epilepsia^(10,11).

Los estudios prospectivos multicéntricos han permitido demostrar que aproximadamente el 75% de los pacientes con epilepsia refractaria manifiesta alguna mejoría substancialmente clínica. No obstante, a pesar del éxito obtenido, aún no se deter-

minado que mecanismo biológico actúa como factor protector traduciéndose como inductor de control de las crisis convulsivas^(12,13).

El objetivo principal de las investigaciones ha sido determinar él o los mecanismos de acción que promueven el efecto antiepileptogénico. Se han propuesto diferentes hipótesis, una de ellas es que los cuerpos cetónicos, específicamente el ácido β -hidroxibutirato tendría un efecto estabilizador en el sistema nervioso central⁽¹⁴⁻¹⁷⁾, que la acidosis metabólica interferiría con el inicio de las convulsiones, o que la restricción de glucosa, o la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados podrían influir en la apertura de los canales potasio, disminuyendo con ello la excitabilidad de la membrana celular^(18,19).

Este artículo tiene como propósito comentar las hipótesis formuladas como efecto anticonvulsivantes, mostrar los tipos de dieta cetogénica aplicadas y describir los efectos colaterales que produce la dieta cetogénica a corto y largo plazo.

2. HIPÓTESIS POSTULADAS PARA EL EFECTO ANTIEPILEPTOGÉNICO

2.1. Cuerpos cetónicos

La oxidación incompleta de las grasas produce una gran cantidad de grupos acilos libres, que al unirse sintetizan estos ácidos entre los que se encuentran: el acetoacetato, el β -hidroxibutirato y la acetona. Su exceso es excretado por los riñones y tienen poder inhibitorio sobre el apetito.

Huttenlocher en 1976⁽¹⁶⁾ demostró que al infundir glucosa intravenosa la cetonemia descendía en un 67%, reapareciendo las convulsiones y generando cambios en el electroencefalograma. De Vivo⁽²⁰⁾ utilizó la dieta cetogénica en pacientes con defecto del transporte de glucosa cerebral tipo I, logrando un control total de las crisis, señalando que los cuerpos cetónicos tienen un efecto estabilizador sobre las convulsiones cuando hay disminución de la glucosa cerebral, proponiendo que al cambiar los carbohidratos por grasas, se transforma la fuente principal de energía del cerebro aumentando la cantidad de adenosin trifosfato (ATP) y citrato, alterándose la relación ATP/ADP, mejorando la utilización de energía cerebral⁽¹⁵⁾.

Thio⁽⁸⁾ planteó que una mayor cantidad de ácido β -hidroxibutirato y de acetoacetato alteraba la capacidad excitatoria o inhi-

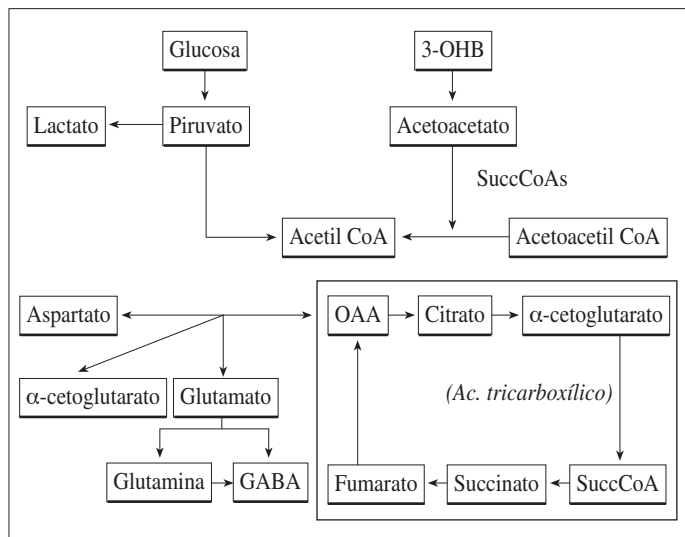


Figura 1. Interacción entre el metabolismo cerebral y del glutamato. 3-OHB: 3-hidroxi butirato; OAA: oxaloacetato; SuccCoAs: succinil CoAsintetasa; GABA: ácido- γ -aminobutírico.

bitoria de la transmisión sináptica, proponiendo que la estructura química del β -hidroxibutirato era similar al ácido γ -aminobutírico (GABA) un gran inhibidor del sistema nervioso central.

Yudkoff⁽²¹⁾ observó que el cerebro al utilizar los cuerpos cetónicos generaba cambios en el metabolismo cerebral del glutamato, debido a que la cetogénesis disminuye la transaminación de glutamato a aspartato. Como consecuencia se origina una mayor cantidad de glutamato disponible para la síntesis de glutamina y de GABA. Además en la glia, se aumenta la actividad de la enzima ácido glutámico decarboxilasa, y el cerebro estaría introduciendo y produciendo mayor cantidad de acetato y convirtiéndolo rápidamente en glutamina, incrementándose con ello la síntesis de GABA. El efecto de los cuerpos cetónicos con el glutamato ocurre cuando la cetogénesis está sobre 2 a 4 mM/L y el 70% de energía al cerebro proviene de los cuerpos cetónicos (Fig. 1).

Suzuki⁽²²⁾ recientemente a través de estudios experimentales demostró que la presencia de β -hidroxibutirato inhibe la expresión de la enzima GABA transaminasa, responsable de degradación de GABA en los astrocito. Esto podría estar relacionar con el efecto antiepileptico de la dieta cetogénica, ya que este proceso incrementa la concentración de GABA en el espacio extracelular del parénquima cerebral.

Dahlin⁽²³⁾ estableció una correlación entre el nivel de algunos aminoácidos y de GABA en líquido cefalorraquídeo (LCR) con el control de crisis. Evaluó el nivel de 11 aminoácido y el GABA en 26 niños, después de 4 meses en dieta cetogénica, detectando que aquellos niños que tenían un buen control de crisis mantenían niveles elevados de treonina, taurina, serina, glicina y GABA. Comprobando que cuando más alto estaba el nivel de GABA había un mayor control de crisis.

2.2. Acidosis metabólica

Producto de la cetoacidosis se promueve el incremento de iones de hidrógenos en la sangre, lo que se ha asociado al efecto anticonvulsivante. No existe evidencia científica, ya que el orga-

nismo rápidamente compensa la acidosis y normaliza el pH⁽¹⁸⁾. De Vivo demostró que el pH en cerebro era normal en la dieta cetogénica⁽¹⁵⁾. No obstante se ha postulado que los ácidos: acetoacetato y β -hidroxibutirato, al ingresar a la célula protonados, aumentarían la acidosis intracelular. Aunque el pH intracelular cerebral se mantiene estable, se ha sugerido que el efecto anticonvulsivante de la cetoacidosis no está relacionado directamente con la disminución del pH cerebral. Recientemente se ha demostrado que los canales de potasio (K_{2p}) son modulados por la acidosis intra y extracelular. Por tanto, la disminución del pH intracelular podría inducir la apertura de los canales de potasio, disminuyendo la excitabilidad de la membrana neuronal y la descarga epileptiforme⁽¹⁷⁾.

2.3. Efecto de la restricción de glucosa

Se ha postulado que durante la dieta cetogénica la restricción de glucosa activa los canales de potasio ATP-sensibles (K_{ATP}), al bajar la concentración de ATP intracelular. Se ha observado en períodos de estrés metabólico como hipoxia isquemia e hipoglucemia, los canales K_{ATP} se cierran como medida de protección. Estos canales de K_{ATP} están en gran cantidad en la sustancia nigra, región del cerebro que actúa centralizadamente en la propagación de la actividad epileptiforme, considerándose como reguladores metabólicos de aparición de diferentes tipos de crisis. Además se ha planteado que la acumulación de ácidos grasos libres podría elevar la activación de estos canales. Los ácidos grasos poliinsaturados cruzan la barrera hematoencefálica libremente a diferencia de los ácidos grasos saturados que requieren de un transportador. Se ha demostrado que los ácidos grasos disminuyen la afinidad de los canales de potasio por el ATP en la membrana de la célula neuronal. Todo esto indica que la dieta baja en glucosa y alta en grasa promueve la activación de los canales de K_{ATP} . Un estudio experimental donde se usó la 2-deoxiglucosa (2-DG), sustancia que inhibe la isomerasa fosfoglucosa, por tanto la glicolisis, observó que al inyectar 1 mM de 2-DG disminuyó el estallido epileptiforme⁽²⁴⁾.

2.4. Efecto de los ácidos grasos poliinsaturados

Estudios clínicos han demostrado que la elevación de los ácidos grasos esenciales (AGE): araquidónico (AA, C20:4 ω 6), eicosapentaenioco (EPA, C20:5 ω 3) y docosahexaenioco (DHA, C22:6 ω 3) en plasma, se asocia a un mejor control de las convulsiones, postulándose que su presencia inhibiría los canales de sodio, reduciendo la excitabilidad de la neurona. Otra hipótesis es que su presencia en las membranas celulares, especialmente el ácido araquidónico, estimularían la apertura de los canales de potasio (K_{2p}), disminuyendo la excitabilidad de la membrana celular⁽²⁵⁻²⁸⁾. Estudios adicionales han demostrado que la suplementación diaria con 5 g de AGE ω 3, reduce la frecuencia e intensidad de las convulsiones en algunos pacientes. Por ello se ha propuesto que los ácidos grasos esenciales inhibirían la actividad de los canales iónicos, observándose que los ácidos grasos ω 3 inhiben los canales de sodio y calcio, aumentan la resistencia al estallido epileptiforme y prolonga el tiempo de recuperación de inactivación de las neuronas del hipocampo⁽²⁴⁾. Junto con ello se propone que los cuerpos cetónicos, en conjunto con los AGE podrían

activar los canales de K_{2P} y aumentar la actividad de la bomba sodio-potasio ATPasa. La elevación de los AGE $\omega 3$ induce una disminución de los ácidos grasos de la familia de los $\omega 6$ aumentando con ello, la función de la bomba sodio-potasio. Esto señala que una mayor ingesta de AGE $\omega 3$ incrementara su nivel cerebral, reduciéndose la hiperexcitabilidad neuronal⁽²⁴⁾.

En el proceso de β -oxidación y cetogénesis son necesarias más de 20 enzimas, determinándose que las enzimas: acil CoA sintetasa de ácidos grasos de cadena larga (ACS1), carnitina palmitoil transferasa 1a (CPT1a) y 3-hidroxi-3metilglutaril CoA sintetasa mitocondrial (HMGCS2), tendrían un rol regulador en este proceso, siendo esta última esencial para la síntesis de cuerpos cetónicos.

En 1990 se identificaron los receptores-activadores de proliferación peroxisomal (PPAR) para los ácidos grasos en el hepatocito y posteriormente en el cerebro. El receptor PPARa es activado específicamente por ácidos grasos con más de 14 carbonos, incluyendo los ácidos grasos esenciales, prostaglandinas y leucotrienos. Se ha sugerido que tanto la enzima HMGCS2, como el receptor PPARa, promueven la cetogénesis durante el ayuno. Experimentalmente se ha demostrado que los ácidos grasos poliinsaturados, al igual que el ácido valproico, son estimuladores de los receptores PPARa, razón por lo cual se ha propuesto que su capacidad antiepiléptica estaría directamente involucrada en la corrección del desbalance de neurotransmisores, lo que incluye la activación del glutamato y aspartato, la inhibición del neurotransmisor GABA y la modulación de dopamina, serotonina y de otros aminoácidos como glicina, taurina⁽¹⁸⁾.

3. DIETA CETOGENICA

3.1. Tipos de dieta cetogénica

La forma convencional o clásica: consiste en proporcionar el 90% de las calorías como grasas y el 10% restante como proteínas e hidratos de carbono complejos (CHO), estableciendo una relación entre lípidos, proteínas e CHO, de 4:1 o de 3:1. Se ha demostrado que la dieta con la relación 4:1 es más efectiva que la 3:1, ya que pacientes con dieta 3:1 aumentaron su control de crisis cuando fueron cambiados a una dieta 4:1⁽²⁹⁾. El aporte de lípidos son principalmente grasas saturadas y se sugiere mantener una razón poliinsaturado-saturado de 3:1^(18,30). En este tipo de dietas se prescribe una restricción de calorías, aportando en promedio 75 calorías por kilo al día, proporcionando sólo el 75% de las calorías según el peso ideal⁽³¹⁾. A través de la investigación aplicada, diversos estudios han demostrado que la dieta cetogénica sin restricción de calorías produce igualmente cetogénesis y se disminuyen los riesgos de hipoglucemia y de deshidratación⁽³²⁾.

El otro tipo de dieta cetogénica es la que utiliza los triglicéridos de cadena mediana (TCM), proporcionando el 30% de proteínas y de CHO y el 70% restante son lípidos. Huttenlocher⁽¹⁶⁾ utilizó una dieta con el 70% de las calorías como grasas (40% grasas naturales y 30% TCM). El 30% restante de las calorías se completó con un 20% de carbohidratos y un 10% de proteínas, manteniendo una relación de 3:1. El autor relata que hubo una mejor tolerancia, debido al mayor consumo de alimentos naturales y que la cetonemia fue igual a la obtenida con la dieta convencional.

Otro estudio comparo tres tipos de dietas: una convencional, otra con TCM y otra mixta (grasas naturales más TCM), detectando que los pacientes que habían usado la dieta con TCM, habían disminuido el nivel de colesterol plasmático y que en todos los grupos se mantenía la misma cetogénesis⁽³³⁾. Se puede deducir que el uso de los TCM favorece la palatabilidad de la dieta, mejora la adherencia. Los efectos adversos descritos son: deficiente en ácidos grasos poliinsaturados, diarrea, dolor abdominal, vómitos lo que induce en forma secundaria a un rechazo de la dieta, por esta razón se sugiere usar hasta un 30% de TCM⁽³³⁾.

Un estudio randomizado entregó dos tipos de dieta cetogénica con un total del 70% de grasas, una de ellas tenía un 60% grasas saturadas, 25% monoinsaturados y 15% de poliinsaturados y la otra un 15% de saturados, 25% monoinsaturados y 60% poliinsaturados. Se concluye que el grupo que recibió mayor cantidad de ácidos grasos poliinsaturados presentó una mayor cetogénesis (8,8 *versus* 3,1 mg/dL ($p=0,0004$), tuvieron una mayor sensibilidad a la insulina, y no se detectaron cambios en el perfil lipídico⁽³⁴⁾.

3.2. Protocolo de la dieta cetogénica

La forma convencional considera iniciar la dieta con un ayuno de 2 días hasta que aparezca cetosis (4 cruces), limitar la ingesta de líquidos a 60 a 70 mL/kg de peso, considerando aproximadamente una caloría por mililitro. Al tercer día se introduce 1/3 de los requerimientos establecidos según edad, peso y talla y se entrega educación nutricional a los padres. Al cuarto día se aumenta a 2/3 y se evalúa tolerancia, y se comienzan a disminuir los fármacos. Cuando el niño este recibiendo la indicación completa es dado de alta.

Producto del ayuno se producen hipoglucemia severas y cetosis profunda, deshidratación, siendo necesaria la evaluación periódica de glicemias (4 a 6 horas), hasta lograr estabilizarla sobre 70 mg/dL. Para evitar acidosis metabólicas o deficiencias tales como potasio o fosfato, es necesario realizar periódicamente gases, electrolitos plasmáticos y fosfemia.

Algunos autores han demostrado que la dieta cetogénica sin el ayuno inicial y restricción de líquidos genera cetogénesis igual que la forma convencional. Además encontraron que se producía menos deshidratación, disminuyendo con ello el período de hospitalización⁽³⁵⁾.

El seguimiento ambulatorio debe ser realizado por un equipo multidisciplinario compuesto por Neurólogos, Pediatras, Nutricionistas y otros profesionales de apoyo. Su objetivo principal es mantener una excreción de cuerpos cetónicos en orina entre 80-160 mg/dL y una concentración plasmática de ácido β -hidroxibutirato sobre los 2 y 4 mM/L⁽³⁶⁾.

Al inicio se evalúa cetonuria y glicemia diariamente. Al menos una vez al mes en lactantes y cada dos meses en escolares, evaluar el peso, la talla y establecer las adecuaciones nutricionales necesarias para aportar los requerimientos de nutrientes según la edad y el crecimiento. Junto con ello, medir el nivel del ácido β -hidroxibutirato el cual deberá ser ajustado. Si está bajo los 2 mM/L se deberá aumentar la ingesta de grasas para favorecer la cetogénesis. Cada tres meses medir hematocrito, perfil lipídico, proteinemia, albuminemia, calcemia, fosfemia,

Tabla I. Resultados del uso de dieta cetogénica en 10 pacientes con epilepsia refractaria de Chile

Caso	Tipo crisis	Nº crisis inicial	Nº crisis c/dieta	Nº droga inicial	Nº droga c/ dieta cetogénica	Relación Lip/CHO+prot	Duración	Término
1	Generalizadas atónicas	13	2	3	1	1:3	10 m	Abandono
2	Atónica	20	0	3	3 < dosis	1:3	3 años	Término
3	Atónica	100	20	3	3	1:3	10 m	Con 20 crisis
4	Generalizadas	40	0	3	0	1:3	4 años	En dieta
5	Tónicas	5	1	3	3	1:3	12 m	Abandono
6	Generalizadas	6	0	3	0	1:3	3 años	En dieta
7	S. West	3	0	3	2 < dosis	1:4	5 m	En dieta
8	Tónica	6	4	2	2 < dosis	1:4	6 m	Sin respuesta
9	Ausencia	2	0	2	1 < dosis	1:4	12 m	En dieta
10	Ausencia	1	0	1	0	1:4	6 m	En dieta

BUN, creatinina, fosfatasa alcalina, pruebas hepáticas, gases venosos, electrolitos plasmáticos, niveles plasmáticos de drogas. Cada 6 meses realizar electroencefalograma, carnitina libre, recuento de hemáties en orina, calciuria y creatininuria y una vez al año electrocardiograma.

Algunos anticonvulsivantes contienen como excipiente almidón o lactosa, especialmente las tabletas, cápsulas y jarabes, permitiéndose hasta 100 mg/día. Esta cantidad debe ser considerada en el cálculo total de CHO de la comidas. Por ejemplo, cada tableta de fenobarbital contiene 74.5 mg de almidón y lactosa, si se prescriben tres tabletas al día estaría ingiriendo 223,5 mg (0,2 g) de carbohidratos extra.

Durante cuadros infecciosos es difícil recetar un tratamiento farmacológico, ya que un gran número de ellas contiene algún tipo de carbohidratos. Existen lista de medicamentos y su contenido de carbohidratos, pero en muchos se desconoce su contenido total, ya que el sorbitol por ser un ingrediente inerte, no requiere ser rotulado en las etiquetas del producto⁽³⁷⁾.

Por la gran restricción de alimentos naturales principalmente lácteos, frutas y verduras, la dieta es deficitaria en micro y macronutrientes principalmente minerales como calcio, hierro, cinc, selenio, vitaminas liposolubles e hidrosolubles, es imprescindible su suplementación. Cada medicamento recetado debe ser exento de azúcar o de algunos de sus derivados como sorbitol, manitol, xilitol, maltitol, monohidrato de lactitol, dextrinas, lactosa, galactosa, maltosa, fructosa, policosa, dextrosa y glucosa.

Se pueden usar productos dietéticos con sacarina, o sucralosa, aquellos que contengan: Equal®, Sweet'N Low®, o Nutrasweet®, quedan excluidos por tener pequeñas cantidades de carbohidratos⁽³⁸⁾.

La dieta puede ser discontinuada por problemas de tolerancia o por decisión de los padres. En la gran mayoría de los estudios revisados se encontró que el tiempo de adherencia a la dieta es más del 80%. Freeman⁽¹⁴⁾ detectó que el 17% de sus pacientes habían discontinuado la dieta a los tres meses, y que el 29% lo hizo a los 6 meses y el 45% de los niños que habían iniciado la dieta la dejaron después de un año. Las causas fueron diversas, pero la más frecuente fue por ser demasiado estricta o poco efectiva. El tiempo de adherencia a la dieta está estrechamente rela-

cionado con la disminución del número de crisis. Es así como aquellos niños que tuvieron un control sobre el 90% de sus crisis, se mantuvieron mayor tiempo que aquellos con un control de crisis inferior al 50 y el 41% de los niños mayores de 8 años mantuvieron la dieta hasta el año⁽³⁶⁾. Se ha visto que los adultos tienen una menor adherencia a la dieta⁽³⁰⁾. La palatabilidad es un factor importante en el éxito del tratamiento, razón por lo cual el Nutricionista debe establecer la dieta basándose en las preferencias de alimentos, incluir nuevos sabores, hacer las preparaciones variadas y atractivas.

Se ha recomendado suspender el tratamiento nutricional cuando existe un control de crisis por más de dos años, después de ello, el 60% mantiene más del 50% de reducción de las crisis⁽³⁸⁾. Sin embargo los padres rehúsan discontinuar la dieta por los grandes beneficios que ésta ha entregado, no obstante se debería considerar el potencial impacto a largo plazo que tendría la hipercolesterolemia, la desmineralización ósea o deficiencias secundarias de micronutrientes.

En Chile la dieta cetogénica ha sido aplicada en más de 100 niños con diferentes tipos de crisis: mioclónicas, tónicas, ausencias, síndrome de Rett, esclerosis tuberosa, espasmos masivos, síndrome de Westt y en el defecto del transportador de glucosa tipo 1⁽⁴⁶⁾. Los resultados en 10 niños que mantuvieron la dieta se muestran en la tabla I. Se puede ver que en 6 casos, hubo un 100% del control de crisis y en el resto disminuyeron en un 50%. No obstante se debe señalar que el 70% de los niños que inician la dieta cetogénica, la abandonan antes de los 3 meses exclusivamente por las dificultades en su preparación, baja tolerancia a las grasas y la palatabilidad. En la actualidad se ha iniciado el uso de TCM, existiendo una mejor aceptación, pero el costo de este producto limita su uso en forma generalizada (Tabla I).

El único caso chileno con síndrome de deficiencia del transportador de glucosa cerebral tipo 1 (SGLUT-1) tratado con dieta cetogénica, presentó al nacer un peso y talla normal. A las 6 semanas de edad comenzó con convulsiones, aumentando a 20 mioclonías al día. Se trató con ácido valproico, fenobarbital y carbamazepina sin respuesta. Se realizaron exámenes de sangre, aminoacidemia y acilcarnitinas, siendo todos normales. La resonancia nuclear magnética mostró una atrofia frontal con aumento de espacios subaracnoídeos y un electroencefalograma anor-

mal. La glucemia fue de 84 mg% y en líquido cefalorraquídeo 26 mg%, resultando una razón entre ambos parámetros de 0,31 (VN mayor de $0,65 \pm 0,01$). Este resultado fue sugerente del diagnóstico de un SGLUT-1, confirmándose al determinar un 44% de captación de glucosa por el eritrocito (VN 80-100%) y el estudio molecular determinó la presencia de la mutación tipo delección: 969, C971T, ubicada en el exón 6 del gen Glut-1. Inmediatamente se inició la dieta cetogénica y después de 7 días cesaron las convulsiones. Conjuntamente y en forma progresiva, se suspendieron los anticonvulsivantes. En la actualidad tiene 9 años de edad, mantiene la dieta cetogénica, recibe suplementación con L-carnitina (50 mg/kg/día), ácido lipóico (200 mg/día), vitaminas y minerales. El crecimiento y desarrollo son normales y tiene coeficiente intelectual de 103⁽⁴⁶⁾.

4. CORRELACIÓN CON LA EDAD Y EL TIPO DE CRISIS

4.1 Edad

Tradicionalmente ha sido usada en niños mayores de 2 años hasta la adolescencia. Este criterio fue establecido considerando la dificultad de los lactantes de producir y mantener cetosis y por la mayor susceptibilidad que tiene este grupo etáreo en originar precozmente hipoglucemias severas. A través de diversos estudios se ha demostrado que su efectividad es independiente de la edad, sexo y tipo de crisis⁽³⁹⁾.

Kinsman⁽¹⁸⁾ estudio de 58 casos de los cuales siete eran mayores de 10 años, el 55% de sexo masculino, el 81% de raza blanca y todos tenían daño neurológico severo. La edad de inicio de las convulsiones fue en promedio a los 13,7 meses (rango entre una año y 82 meses), con diversos tipos de crisis. Al iniciar la dieta el 88% de ellos estaba recibiendo dos o más drogas y el 47% tres o más. Después de un año de dieta el 67% disminuyó las crisis en un 50%, y no encontró ninguna correlación entre la edad o el tipo de crisis y la disminución del número de convulsiones.

Se ha observado que en mayores de 8 años hay un 50% de control de crisis y la posibilidad de discontinuar la dieta antes de los 12 meses por tolerancia, es mayor⁽⁴⁰⁾.

La aplicación en adulto es infrecuente, estudios realizados han demostrado diversidad de respuestas, en algunos reportes se ha descrito que 12% tiene detención de las crisis después de un año de tratamiento, en otros estudios no hubo respuesta, señalando limitaciones en su adherencia con aumento de lipoproteínas de baja densidad⁽⁴¹⁾.

4.2. Tipo de crisis

Se ha demostrado que es efectiva en crisis mioclónicas, atónicas, generalizadas tónico-clónicas, focales y en espasmos infantiles; sin embargo en la actualidad es aplicada en todo tipo de crisis. La dieta cetogénica debe ser aplicada como primera opción en deficiencia de piruvato deshidrogenada^(42,43) y en SGLUT-1⁽⁴⁴⁻⁴⁹⁾. Se ha observado efecto positivo en el síndrome de Ligh, síndrome de Ohtahara con deficiencia del complejo I de la cadena respiratoria⁽⁵⁰⁾, síndrome de Alpers-Huttenlocher⁽⁵¹⁾ y resultados relativos en esclerosis tuberosa⁽⁵²⁾ y síndrome de Dravet⁽⁵³⁾.

Un estudio realizado por Freeman⁽¹⁴⁾ en 150 niños, 78 presentaron sólo un tipo de convulsiones; 51 niños dos tipos y 31 dos o más. Las caracterizadas como tónico-clónicas, tónicas o clónicas tuvieron un promedio de 115 crisis al mes, las ausencias o ausencias atípicas promediaron 840 convulsiones al mes y mioclónica/atónicas o espasmos infantiles, 769 crisis al mes. El 83% del total de los niños se mantuvo en dieta hasta los tres meses, de ellos el 3% había controlado sus crisis en un 100%, el 31% las disminuyó en un 90%, y el 26% las redujo entre un 50 a un 90% en comparación a la línea base establecida al inicio. Concluyeron que la dieta puede ser usada en cualquier tipo de crisis epilépticas, independiente del tipo de anticonvulsivante utilizado.

Esta dieta además ha sido empleada en niños con microcefalia, daño cerebral por hipoxia, infartos anteriores, síndrome de Rett, pacientes con espigas y ondas continuas durante el sueño lento con resultados relativos⁽⁵⁴⁾. Pacientes con síndrome de Lennox Gastaut con crisis atónicas-mioclónicas, tratados con dieta cetogénica disminuyeron sus crisis en un 50% y el electroencefalograma realizado a las 24 horas, demostró que las crisis reportadas por los padres representa sólo una parte del total de las alteraciones eléctricas ocurridas⁽⁵⁵⁾. Wheless y Kossoff, obtuvieron resultados similares, manifestando que más del 50% de los niños con espasmos masivos disminuyeron el número y/o dosis de los medicamentos y que en el 20% de los niños cesaron las crisis convulsivas^(56,57).

Un estudio realizado en 24 niños con epilepsia refractaria y que iniciaron la dieta cetogénica se les realizó electroencefalograma al inicio y después de 3 meses de tratamiento, observándose que en 15 casos el patrón electroencefalográfico mejoró, disminuyendo la actividad interictal epileptiforme, pero estos cambios no se correlacionaron con mejorías clínicas o reducción de las convulsiones⁽⁵⁸⁾.

Experimentalmente se ha probado la dieta cetogénica como terapia en cáncer cerebral maligno, considerándose que el tumor obtiene energía sólo a través de glucosa, a diferencia de las células normales que pueden obtener energía además de los cuerpos cetónicos. Este estudio observó una disminución del crecimiento intracerebral de células malignas, concluyendo que la dieta cetogénica tiene un efecto anti tumor y antiangiogénico⁽⁵⁹⁾.

Se puede concluir que la dieta es 100% efectiva en el 7 al 33% de los niños y que en el 22 y 56% de ellos, las crisis disminuyen en un 90%⁽⁶⁰⁾.

La mayoría de estos estudios han sido realizados sin un grupo control, requiriéndose estudios con placebo y remisión espontánea, para poder corroborar científicamente el éxito de la dieta. Recientemente se evaluó el efecto del placebo y de 6 drogas de nueva generación en un grupo de adultos con epilepsia refractaria, demostrándose que los pacientes con placebo respondieron en un 9,8%, lo que se contraponen a lo encontrado en la dieta cetogénica, ya que todos los estudios demuestran que sobre el 50% de los pacientes tienen un control de al menos un 50% de las crisis, señalando con ello que el placebo no explicaría los mecanismos antiepilépticos de la dieta⁽⁶¹⁾.

Se han determinado que entre el 1,5 al 4% de los pacientes pediátricos después de un año de tratamiento farmacológico puede hacer una remisión espontánea de convulsiones, no correspon-

Tabla II. Estudios experimentales con dieta cetogénica y su correlación con la respuesta clínica

	Observación en estudios experimentales	Correlación con clínica
Tipo de crisis	Es efectiva en una amplia gama de modelos animales	Muchos tipos de crisis y síndromes epilépticos
Rango de edad	Responden mejor animales jóvenes	Es más eficiente en niños que en adultos
Restricción calórica	Aumentan las crisis	Se asocia a reducción de crisis
Cetosis	Es necesario niveles aumentados, pero no es suficiente para explicar efecto	Es necesaria cetosis pero no suficiente
Grasas	Mejor efectividad con ↑ lípidos/↓ hidratos carbono Dieta convencional o c/TCM igual cetogénesis	↑ Lípidos/↓ hidratos carbono. Efecto positivo de grasas de cadena larga e insaturados Dieta convencional o con TCM igual cetogénesis
Latencia de efectividad	Muchos días	Días o semanas
Eliminación efecto protector al suspender dietas	En horas	En hora

diendo a lo encontrado en la dieta cetogénica, ya que aproximadamente en el 15% de ellos, las convulsiones desaparecen antes de haber cumplido un año de dieta. Es importante señalar que no existen estudios comparativos entre dieta cetogénica y drogas o cirugía, y la mayoría de los estudios realizados son retrospectivos (Tabla II)^(62,63).

5. EFECTOS COLATERALES

Se han reportado efectos colaterales ocasionados por esta dieta, dentro de las que se incluyen: hipoglicemia, alteraciones gastrointestinales, diarrea, vómitos como efectos precoces en su aplicación y a largo plazo se ha descrito la constipación, cálculos renales e hiperuricemia, anemia ferropriva, alteración en ciclo menstrual o amenorrea, deficiencia de micronutrientes^(64,65).

- **Litiasis renal:** es el problema descrito con mayor frecuencia y la mayoría son de ácido úrico y se presentan también en pacientes con uricemia normal. Freeman⁽⁶⁶⁾ encontró litiasis renal en 6 de los 150 pacientes en tratamiento, tres tuvieron cálculos de ácido úrico y tres de oxalato y fosfato de calcio. Herzberg⁽⁶⁷⁾ detectó que el 5% de ellos desarrollo urolitiasis, siendo esta significativamente más alta a la relatada por otros autores. La alta tasa de formación de uratos ha sido asociada a la cetonuria, al aumento de pH urinario y a la restricción permanente de líquidos, ya que la solubilidad del ácido úrico disminuye en la medida que desciende el pH urinario y al estar restringida la ingesta de líquidos, los cristales de uratos precipitan fácilmente⁽⁶⁸⁾.

Otra hipótesis propuesta para la urolitiasis es que la mala absorción de grasas podría atrapar oxalato en el estómago, aumentando su reabsorción y excreción urinaria. Algunos estudios han demostrado que se exagera la probabilidad de cálculos renales cuando se mantienen drogas tales como acetazolamida, topiramato o zonisamida, que actúan como inhibidor de la anhidrasa carbónica⁽⁶⁹⁾, pero otros autores no han detectado ninguna relación⁽⁷⁰⁾.

Chesney⁽⁶⁴⁾, detectó urolitiasis en niños que tenían una relación calcio/creatinina en promedio de 0,42 (rango: 1,06 a 0,05). Por las evidencias clínicas encontradas se sugiere evaluar periódicamente la relación calcio/creatinina urinaria, la que se debe mantener bajo 0,2. Si se manifiestan niveles superior-

es se debería aumentar la ingesta de líquidos (80 a 100% de las recomendaciones), alcalinizar la orina con clorotiazide o citrato oral y evaluar hematuria semanalmente, ya que es uno de los métodos de pesquisa precoz de manifestaciones clínicas de urolitiasis.

- **Anticonvulsivantes:** se ha correlacionado un efecto adverso entre el ácido valproico y la dificultad de mantener la cetosis. Además se ha visto que el uso de este anticonvulsivante en la dieta cetogénica produce deficiencia secundaria de carnitina libre, asociándose a hipoglucemias severas, por lo que se recomienda suplir con dosis de 50 a 100 mg/kg/día⁽⁷¹⁾. Freeman⁽¹⁴⁾ sugiere, que si esta recibiendo fenobarbital al inicio del ayuno se debe disminuir a la mitad o suspenderlo, ya que se ha comprobado que la acidosis metabólica facilita su entrada a través de la barrera hematoencefálica afectando el estado general del paciente. Si el paciente esta bien y las crisis han desaparecido, se inicia el retiro progresivo de las otras drogas, situación que demorará algunas semanas. Si hay signos de indiferencia, mayor somnolencia o apatía, este ajuste de medicamentos deberá realizarse con mayor rapidez.
- **Mal incremento ponderal:** en un estudio evaluaron 26 niños en dieta que aportaba 1 g/kg/día de proteínas y 75 calorías/kg/día, lo que correspondía al 90% de grasa y el 10% a proteínas e hidratos. Determinaron que todos los niños después de 6 meses de tratamiento mantenían un crecimiento lineal con relación a sus parámetros basales, a pesar que se detectó disminución del nitrógeno ureico⁽⁷²⁾. Otros autores han demostrado que tanto la dieta cetogénica convencional o con TCM, no afecta el crecimiento lineal de los niños, sin embargo sugieren que es necesario mantener un control frecuente y realizar adecuación de los requerimientos de micro y macronutrientes según el crecimiento del niño⁽⁷³⁾.
- **Hipoglucemia:** es otro de los efectos adversos descritos en la mayoría de los estudios que utilizan el ayuno inicial. Se recomienda controlar la glucemia cada 4 a 6 horas. Si el nivel de glucemia desciende a 40 mg/dL, y no existen signos clínicos de hipoglucemia, se puede mantener el ayuno estricto; pero si está entre 30 o 40 mg/dL, será necesario realizar un control de glucemia a las dos horas. Cuando es inferior a 25 mg/dL y hay síntomas clínicos como náuseas, sudoración intensa, somnolencia u otros, se sugieren dar a beber 15 a 30 mL de jugo

de naranja natural. Un exceso de jugo de fruta podría alterar la cetogénesis. Si el niño presenta convulsiones y compromiso de conciencia, instalar una solución intravenosa con glucosa al 5%⁽¹⁸⁾. Se ha visto que cuando la dieta utiliza TCM, la hipoglucemia aparece después de un mes de haber comenzado el tratamiento nutricional, con glicemias de 40-50 mg/dL, con nivel mínimos de 35 mg/dL y sin sintomatología clínica^(14,16).

Es importante señalar que diversos estudios han demostrado que una dieta sin ayuno inicial evita las hipoglucemias manteniendo cetogénesis iguales a las dietas convencionales⁽³⁵⁾.

- **Constipación:** es otra complicación ocasionada por el bajo consumo de fibra dietaria y a la baja actividad física que tienen la mayoría de los niños producto del daño neurológico. Se puede tratar dando la cantidad de carbohidratos permitidos como verduras de hojas, y el consumo libre de dos hojas de lechuga diarias, lo que aumentara el volumen fecal. Importante revisar el aporte de líquidos y si es necesario proporcionar 100 a 150 mL de líquido extra. Si no hay respuesta utilizar laxantes osmóticos como leche de magnesia o aceite mineral. Los enemas pediátricos se usan en forma intermitente ya que puede alterar la pared intestinal⁽⁷⁴⁾. El uso de prebióticos o probióticos podría ser una alternativa mejor tolerada durante estos períodos de constipación.
- **Enfermedades cardiovasculares:** uno de los riesgos potenciales de la dieta es inducir una enfermedad coronaria. Delgado⁽⁷⁵⁾ demostró que aproximadamente el 29% de los casos desarrollaban hipercolesterolemia significativa y el 24% presentó hipertrigliceridemia. No se ha descrito efectos colaterales de la hipercolesterolemia a largo plazo con esta dieta. Otros estudios han demostrado aumentos de las lipoproteína de baja densidad (LDL), colesterol, triglicéridos y disminución de lipoproteína de alta densidad (HDL)⁽³³⁾.
- **Complicaciones cardiacas:** se encontró una correlación significativa entre la prolongación del intervalo QT, el bicarbonato sérico y el ácido β -hidroxibutirato, sugiriendo que la acidosis y la cetosis podrían tener un rol importante en estas anomalías cardiacas⁽⁷⁶⁾.
- **Deficiencia de selenio:** Bergqvist⁽⁷⁷⁾ reportó que de 40 niños en dieta cetogénica, 9 manifestaron deficiencia de selenio después de 3 meses en dieta y uno de ellos desarrolló una cardiomiopatía. Bank⁽⁷⁸⁾ describe dos casos en dieta cetogénica que fallecieron sin evidencia previas de problemas cardíacos y posterior a la instauración de la dieta manifestaron prolongación de los intervalos QT. En ambos casos se detectó deficiencia de selenio. En uno de ellos la biopsia post mortem mostró cardiomiopatía asociada a deficiencia de selenio. El autor sugiere realizar rutinariamente electrocardiograma, ecocardiografía y medición del valor de selenio durante el tratamiento con dieta cetogénica.
- **Excepciones en el uso de la dieta cetogénica:** queda excluido el uso de la dieta en patologías como: la deficiencia de piruvato carboxilasa, las citopatías mitocondriales, los defectos de β -oxidación de los ácidos grasos y en las alteraciones del metabolismo de carnitina, ya que en estos casos la dieta es letal.

6. COSTO BENEFICIO

Una de las grandes ventajas que aporta esta dieta es la disminución o suspensión del tratamiento farmacológico, asociado a la reducción de crisis después de dos semanas de dieta. Señalan que podría ocurrir un aumento de las crisis durante este proceso, si persiste durante una semana el niño mantendrá la dosis mínima de droga hasta que desaparezcan las crisis.

Se han estimado los costos-beneficio que implica realizar la dieta con relación a la disminución de las drogas. Un estudio evaluó el costo del tratamiento farmacológico en un grupo de niño, el 79% estaba con politerapia (dos o más drogas) al inicio de la dieta cetogénica. Después de un año de dieta sólo el 23% estaba con alguna droga y el 48% de ellos no requería tratamiento farmacológico. Esto significó reducir el costo del tratamiento en un 70%^(79,80).

Desde que Wilder en 1921 describió por primera vez el efecto de la dieta cetogénica sobre la epilepsia refractaria, han pasado más de 100 años y aún no se ha dilucidado cual es el mecanismo anticonvulsivante. Diversas hipótesis han sido propuestas dentro de las que destaca la restricción de glucosa o la suplementación con ácidos grasos esenciales, principalmente de la familia de los omega 3 que podrían interferir con los canales de potasio, lo que induciría a una disminución de la polarización de la membrana neuronal. A través de esta revisión se puede concluir que el efecto anticonvulsivante de la dieta cetogénica no es uno sólo, sino el conjunto de eventos que ésta produce. Junto con ello se enfatiza que cada día la dieta cetogénica es una alternativa efectiva para un gran número de patologías que cursan con epilepsia refractaria y otras, como es el caso de los tumores cerebrales malignos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bailey E, Pfeifer H, Thiele E. The use of diet in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 6: 4-8.
2. Wilder R. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bull* 1921; 2: 307.
3. Keene D. A systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 2006; 35: 1-5.
4. Freeman J, Vining E, Pillas D, Pyzik P, Casey J, Kelly M. The efficacy of the ketogenic diet-1998: A prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 1998; 102: 1358-63.
5. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics* 2000; 105 (4): e46.
6. Wheless J. The ketogenic diet: Fa(c)t or fiction. *J Child Neurol* 1995; 10 (6): 419-23.
7. Stafstrom C, Spencer S. The ketogenic diet. A therapy in search of an explanation. *Neurology* 2000; 54: 282-3.
8. Thio L, Wong M, Yamada K. Ketone bodies do not directly alter excitatory or inhibitory hippocampal synaptic transmission. *Neurology* 2000; 54 (5): 325-31.
9. Schwartz S, Boyes S, Aynsley-Green A. Metabolic effects of three ketogenic diets in the treatment of severe epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1989; 31: 152-60.
10. Gilbert D, Pyzik P, Vining E, Freeman J. Medication cost education in children on the ketogenic diet: data from a prospective study. *Child Neurol* 1999; 14: 469-71.

11. Hassan A, Keene D, Whiting Sh, Jacob P, Champagne J, Humphreys P. Ketogenic diet in the treatment of refractory epilepsy in childhood. *Pediatr Neurol* 1999; 21 (2): 548-52.
12. Vaisleib I, Buchhalter J, Zupanc M. Ketogenic diet: outpatient initiation, without fluid, or caloric restrictions. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 198-202.
13. Fukao T, Lopaschuk G, Mitchell G. Pathways and control of ketone body metabolism: on the fringe of lipid biochemistry. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 243-51.
14. Freeman J, Vining E. Seizures decrease rapidly after fasting. Preliminary studies of the ketogenic diet. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 946-9.
15. De Vivo D, Leckie M, Ferrendelli J, McDougal D. Chronic ketosis and cerebral metabolism. *Ann Neurol* 1978; 3: 331-7.
16. Huttenlocher P. Ketonemia and seizures: metabolic and anticonvulsant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy. *Pediatr Res* 1976; 10: 536-40.
17. Vamecq J, Vallée L, Lesage F, Gressens P, Stables J. Antiepileptic popular ketogenic diet: emerging twists in an ancient story. *Prog Neurobiol* 2005; 75 (1): 1-28.
18. Kinsman S, Vining E, Quaskey Sh, Mellits D, Freeman J. Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorders: Review of 58 cases. *Epilepsia* 1992; 33 (6): 1132-6.
19. Cullingford T. The ketogenic diet; fatty acids, fatty acid-activated receptors and neurological disorders. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 253-64.
20. De Vivo D, Trifiletti R, Jacobson R, Ronen G, Behmand R, Harik S. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 1991; 325 (10): 703-9.
21. Yudoff M, Daikhin Y, Nissim I, Lazarow A, Nissim I. Ketogenic diet, brain glutamate metabolism and seizures control. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 277-85.
22. Suzuki Y, Yakahashi H, Fukuda M, Hino H, Kobayashi K, Tanak J, et al. β -hydroxybutyrate alters GABA-transaminase activity in cultured astrocytes. *Brain Res*, 2009, doi:10.1016/j.brainres.2009.02.074.
23. Dahlin M, Elfving A, Ungerstedt U, Amark P. The ketogenic diet influences the levels of excitatory and inhibitory amino acids in the CFS in children with refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2005; 64 (3): 115-25.
24. Bough K, Rho J. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007; 48: 41-58.
25. Sills M, Forsythe W, Haidukewych D. Role of octanoic and decanoic acids in the control of seizures. *Arch Dis Child* 1986; 61: 1173-7.
26. Fraser D, Whitting A, Macdonald E, Musa-Veloso K, Cunnane S. Elevated polyunsaturated fatty acids in blood serum obtained from children on the ketogenic diet. *Neurology* 2003; 60: 1026-9.
27. Cunnane S. Metabolism of polyunsaturated fatty acids and ketogenesis: an emerging connection. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 237-41.
28. Stafstrom C. Dietary approaches to epilepsy treatment: old and new options on the menu. *Epilepsy Currents* 2004; 4 (6): 215-22.
29. Seo J, Lee Y, Lee J, Kang H, Kim H. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid: nonlipid ratio-comparison of 3:1 with 4:1 diet. *Epilepsia* 2007; 48: 801-5.
30. Sirven J, Whedon B, Caplan D, Liporace J, Glosser D, O'Dwyer J, et al. The ketogenic diet for intractable epilepsy in adults: preliminary results. *Epilepsia* 1999; 40 (12): 1721-6.
31. Greene A, Todorova M, Seyfried T. Perspectives on the metabolic management of epilepsy through dietary reduction of glucose and elevation of ketone bodies. *J Neurochem* 2003; 86: 529-37.
32. Wirrell E, Darwish H, Williams-Dyfur C, Blackman M, Lauge V. Is a fast necessary when initiating the ketogenic diet. *J Child Neurol* 2002; 17: 179-82.
33. Kossoff E. More fat and fewer seizures dietary therapies for epilepsy. *Lancet Neurol* 2004; 3: 415-20.
34. Fuehrlein B, Rutenberg M, Silver J, Warren M, Theriaque D, Dunca G, et al. Differential metabolic effects of saturated versus polyunsaturated fat in ketogenic diets. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1641-5.
35. Kim D, Kang H, Park J, Kim H. Benefits of the nonfasting ketogenic diet compared with the initial fasting ketogenic diet. *Pediatrics* 2004; 114 (6): 1627-30.
36. Gilbert D, Pyzik P, Freeman J. The ketogenic diet: seizure control correlates better with serum β -hydroxybutyrate than with urine ketones. *J Child Neurol* 2000; 15: 787-90.
37. McGhee B, Katyal N. Avoid unnecessary drug-related carbohydrates for patients consuming the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 87-101.
38. Casey J, McGrogan J, Pillas D, Pyzik P, Freeman J, Vining E. The implementation and maintenance of the ketogenic diet in children. *J Neurosci Nurs* 1999; 31 (5): 294-302.
39. Mackay M, Bicknell-Royle J, Nation J, Humphrey M, Harvey S. The ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *J Paediatr Child Health* 2005; 41: 353-7.
40. Schwartz R, Eaton J, Bower BD, Aynsley-Green A. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. *Dev Med Child Neurol* 1989; 31: 145-51.
41. Mosek A, Natour H, Neufeld M, Shiff Y, Vaisman N. Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy: a prospective pilot study. *Seizures* 2009; 18: 30-3.
42. Taylor MR, Hurley JB, Van Epps HA, Brockerhoff SE. A zebrafish model for pyruvate dehydrogenase deficiency: rescue of neurological dysfunction and embryonic lethality using a ketogenic diet. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004; 101: 4584-9.
43. Barañano KW, Hartman AL. The ketogenic diet: uses in epilepsy and other neurologic illnesses. *Curr Treat Options Neurol*, 2008; 10 (6): 410-9.
44. Taylor M, Hurley J, Van Epps H, Brockerhoff S. A zebrafish model for pyruvate dehydrogenase deficiency: rescue of neurological dysfunction and embryonic lethality using a ketogenic diet. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 (13): 4584-9.
45. De Vivo D, Leary L, Wang D. Glucose transporter 1 deficiency syndrome and the other glycolytic defects. *J Child Neurol* 2002; 17 (suppl 3): 3S15-25.
46. Cornejo V, Cabello JF, Colombo M, Raimann E. Síndrome de deficiencia de la proteína transportadora de glucosa tipo 1 (SDGLUT1) tratada con dieta cetogénica. *Rev Med Ch* 2007; 135: 219-23.
47. Cano A, Ticus I, Chabrol B. Glucose transporter type 1 (GLUT-1) deficiency. *Rev Neurol* 2008; 164: 896-901.
48. Brockmann K. The expanding phenotype of GLUT-1 deficiency syndrome. *Brain Dev*, 2009, doi:10.1016/j.braindev.2009.02.008
49. Coman D, Sinclair KG, Burke C, Appleton D, Pelekanos J, O'Neil C, et al. Seizures, ataxia, developmental delay and the general paediatric: glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 263-7.
50. Seo J, Lee Y, Lee J, Kim S, Kim H. A case of Ohtahara syndrome with mitochondrial respiratory chain complex I deficiency. *Brain Dev*, 2009, doi:10.1016/j.braindev.2008.12.020
51. Joshi Ch, Greenberg Ch, Mhanni A, Salman M. Ketogenic diet in Alpers-Huttenlocher syndrome. *Pediatr Neurol* 2009; 40: 314-6.
52. Coppola G, Klepper J, Ammendola E, Fiorillo M, Della-Corte R, Capano G, et al. The effects of the ketogenic diet in refractory partial seizu-

- res with reference to tuberous sclerosis. *Eur J Pediatr Neurol* 2006; 10: 148-51.
53. Caraballo R, Cersosimo R, Sakr D, Cresta A, Escobal N, Fejerman N. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2005; 46: 1539-44.
 54. Nikanorova M, Miranda M, Atkins M, Sahlholdt L. Ketogenic diet the treatment of refractory continuous spike and waves during slow sleep. *Epilepsia*, 2009; doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01958
 55. Schmidt D, Bourgeois B. A risk-benefit assessment of therapies for Lennox-Gastaut syndrome. *Drug Saf* 2000; 22 (6): 467-77.
 56. Wheless J. Nonpharmacologic treatment of the catastrophic epilepsies of childhood. *Epilepsia* 2004; 45 (suppl. 5): 17-22.
 57. Kossoff E, Pyzik P, McGrogan J, Vinning E, Freeman J. Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics* 2002;109: 780-3.
 58. Remahl S, Dahlin M, Amark P. Influence of the ketogenic diet on 24 hours electroencephalogram in children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2008; 38: 38-43.
 59. Zhou W, Mukherjee P, Kiebish M, Markis W, Mantis J. The calorically restricted ketogenic diet, an effective alternative therapy for malignant brain cancer. *Nutrition and Metabolism*, 2007;4:5 doi:101186/1743-7075-4-5
 60. Vining E. Clinical efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsy Res* 1999; 37 (3): 181-90.
 61. Matsuo F, Bergen D, Faught E, Messenheimer J, Dren A, Rudd G, et al. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. *Neurology* 1993; 43: 2284-91.
 62. Kang H, Chung D, Kim D, Kim HD. Early-and late-onset complications of the ketogenic diet for the intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45 (9): 1116-23.
 63. Stafstrom C, Bough K. The ketogenic diet for the treatment of epilepsy: a challenge for nutritional neuroscientists. *Nutr Neurol* 2003; 6 (2): 67-79.
 64. Chesney D, Brouhard B, Wyllie E, Powaski K. Biochemical abnormalities of the ketogenic diet in children. *Clin Pediatr* 1999; 38: 107-9.
 65. Villanueva N, Pinton F, Bahi-Buisson N, Dulac O, Chiron C, Nabbout R. The ketogenic diet improves recently worsened focal epilepsy. *Developmental Med Child Neurol*, 2009, doi: 10.101111/j 1469-8749.2008.032.16
 66. Freeman J, Kelly M, Freeman J. The epilepsy diet treatment: an introduction to the ketogenic diet. New York, NY: Demos; 1994.
 67. Herzberg G, Fivush B, Kinsman S, Gearhart J. Urolithiasis associated with the ketogenic diet. *J Pediatr* 1990; 117 (5): 743-5.
 68. Kielb S, Koo H, Bloom D, Faerber G. Nephrolithiasis associated with the ketogenic diet. *J Urol* 2000; 164 (2): 464-6.
 69. Jarrar R, Buchhalter J. Therapeutics in pediatric epilepsy, Part 1: The new antiepileptic drugs and the ketogenic diet. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 359-70.
 70. Kossoff E, Pyzik P, Furth S, Hladly H, Freeman J, Vining E. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2002; 43 (10): 1168-71.
 71. Berry-Kravis E, Both G, Sánchez A, Woodbury-Kolb J. Carnitine levels and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2001; 42 (11): 1445-51.
 72. Couch S, Schwarzman F, Carroll J, Koenigsberger D, Nordli D, Decelbaum R, et al. Growth and nutritional outcomes of children treated with the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc* 1999; 99 (12): 1573-5.
 73. Liu Y, Williams S, Basualdo-Hammond C, Stephens D, Curtis R. A prospective study: growth and nutritional status of children treated with the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 707-12.
 74. Katyal N, Koehler A, McGhee B, Foley C, Crumrine P. Thee ketogenic diet refractory epilepsy: the experience of Children's Hospital of Pittsburgh. *Clin Pediatr (Phila)* 2000; 39 (3): 153-9.
 75. Delgado M, Mills J, Sparagano S. Hypercholesterolemia associated with the ketogenic diet. *Epilepsia* 1996; 37(suppl 5): 108.
 76. Best T, Franz D, Gilbert D, Nelson D, Epstein M. Cardiac complications in pediatric patients on the ketogenic diet. *Neurology* 2000; 54: 2328-30.
 77. Bergqvist AG, Chee C, Lutchka L, Rychik J, Stallings V. Selenium deficiency associated with cardiomyopathy: A complication of the Ketogenic diet. *Epilepsia* 2003; 44 (4): 618-20.
 78. Bank I, Shemie S, Rosenblatt B, Bernard C, Mackie A. Sudden cardiac death in association with the ketogenic diet. *Pediatr Neurol* 2008; 39: 429-31.
 79. Mandel A, Ballew M, Pina-Garza J, Stalmasek V, Clemens L. Medical cost are reduced when children with intractable epilepsy are successfully treated with the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 396-8.
 80. Peterson S, Tangney C, Pimentel-Zablah E, Hjelmgren B, Booth G, Beery-Kravis E. Changes in growth and seizures reduction in children on the ketogenic diet as a treatment for intractable epilepsy. *J Am Diet Assoc* 2005; 105 (5): 718-25.

