

---

# DIETA CETOGÉNICA COMO TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA

---

*Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud*

---

**Autora:**

Rocío Barrena Barbadillo

**Directora:**

Antonia Campolongo

**Co-director:**

Dr. Iñaki Irastorza  
Profesor de pediatría UPV/EHU

---

Junio de 2016

# ÍNDICE

## **1. Introducción**

- 1.1. Definición de epilepsia, epilepsia refractaria e historia de la epilepsia.
- 1.2. Incidencia, Etiología, Clasificación, Diagnóstico y Tratamiento.
- 1.3. Abordaje nutricional (Dieta cetogénica).

## **2. Objetivos**

## **3. Metodología**

## **4. Resultados y Discusión**

- 4.1. Composición de las principales dietas cetogénicas publicadas.
- 4.2. Mecanismo de acción.
- 4.3. Eficacia en el control de los episodios comiciales de la epilepsia refractaria.
- 4.4. Indicaciones.
- 4.5. Contraindicaciones.
- 4.6. Efectos adversos.
- 4.7. Implementación y duración de la dieta.

## **5. Conclusiones**

## **6. Bibliografía**

ILAE	Internattional league against epilepsy	OE	oligoelementos
EF	epilepsia refractaria	MCT	triglicéridos de cadena media
FAE	fármacos antiepilépticos	CDR	cantidad diaria recomendada
EEG	electroencefalograma	LCT	triglicéridos de cadena larga
TCE	traumatismo craneoencefálico	MAD	dieta Atkins modificada
ACV	accidente cerebrovascular	LGIT	dieta con bajo índice glucémico
LCR	líquido cefalorraquídeo	RC	restricción calórica
ECG	electrocardiograma	ADP	adenosín difosfato
GABA	ácido $\gamma$ -aminobutírico	ATP	adenosín trifosfato
SNC	sistema nervioso central	PUFA	ácidos grasos poliinsaturados
CI	cociente intelectual	DHA	ácido docosahexanoico
DC	dieta cetogénica	AA	ácido araquidónico
HC	hidratos de carbono	EPA	ácido eicosapentanoico
CC	cuerpos cetónico	UCP	prot. de desacoplamiento mitocondrial
BHB	beta-hidroxiacetato	ROS	especies reactivas de oxígeno
ACA	acetoacetato/ac. acetoacético	NA	noradrenalina

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Definición de epilepsia, epilepsia refractaria e historia de la epilepsia.

#### **Definición de epilepsia**

La epilepsia es una enfermedad cerebral que afecta a personas de todo el mundo y se caracteriza por convulsiones recurrentes. Estas convulsiones son episodios breves de movimientos involuntarios que pueden afectar a una parte del cuerpo (convulsiones parciales) o a su totalidad (convulsiones generalizadas) y a veces se acompañan de pérdida de la conciencia y del control de los esfínteres.

Estas convulsiones son producidas por descargas eléctricas excesivas en algún grupo de células de diferentes partes del cerebro.<sup>1,2</sup>

Hauser y Kurland definieron la enfermedad como dos o más ataques epilépticos recurrentes, no ocasionados por causa conocida alguna.<sup>3</sup>

#### **Epilepsia refractaria**

La *International League Against Epilepsy* (ILAE) definió en 2010 la epilepsia refractaria (ER), o epilepsia resistente a fármacos, como aquella en la que no se han controlado las crisis tras un tratamiento adecuado con dos fármacos antiepilépticos (FAE) tolerados, adecuadamente elegidos y pautados (bien en monoterapia o en combinación). Se entiende como falta de control cuando aparecen crisis a lo largo de un periodo de un año o en un tiempo inferior a tres veces el intervalo entre crisis anterior al inicio del tratamiento.<sup>4</sup>

Los pacientes con ER habitualmente son resistentes a todo tipo de FAE, independientemente de su mecanismo de acción, por lo que se piensa que la resistencia a FAE tiene causas intrínsecas a nivel de los receptores de neurotransmisores, por ejemplo, o genéticas, ya que se ha identificado recientemente un factor genético que asocia la resistencia a FAE con una concentración y penetración inadecuada del fármaco en el cerebro.<sup>5</sup>

La morbi-mortalidad de la ER es alta debido a las crisis epilépticas y a los FAE. La calidad de vida de los enfermos disminuye progresivamente y se produce un deterioro cognitivo, neuronal y psicosocial paulatino.<sup>6</sup>

La prevalencia de la ER oscila entre un tercio y un cuarto de la población epiléptica.

La incidencia, en países desarrollados, es de 10-20 /10<sup>5</sup> personas y año.<sup>7</sup>

#### **Historia de la epilepsia**

De pocas enfermedades tenemos registros escritos tan lejanos en el tiempo como de la epilepsia. Su mención en los textos es casi tan antigua como la escritura misma, datando las primeras referencias de hace unos 3000 años, en el contexto del Imperio babilónico.

Durante todos estos siglos, la comprensión y el tratamiento de la epilepsia han variado en función del momento histórico y del contexto geográfico, pero en casi todas las culturas se le ha asignado un origen sobrenatural.

Las personas que la padecían podían ser consideradas “poseídas”, o bien “elegidas”, hecho determinante para valorar la actitud que las sociedades han tenido hacia ellas y, en general, para comprender el estigma que ha rodeado históricamente a esta enfermedad.

#### **Las primeras referencias: Babilonia**

Para localizar los registros más tempranos sobre la epilepsia nos tenemos que remontar al imperio babilónico. En el código de Hammurabi, datado en torno al año 1750 a. de C., se dicta la prohibición de casarse o de testificar en juicios a las personas aquejadas del mal. También se establece cómo los contratos de compraventa de esclavos podían quedar invalidados si el esclavo sufría un ataque en el plazo de tres meses desde el momento de la adquisición.

En el Museo Británico de Londres se conserva un conjunto de 40 tablillas de arcilla, datadas en el 1067 a. de C., que conforman todo un tratado de medicina. Una de ellas describe con precisión muchos de los tipos de crisis epilépticas que reconocemos hoy en día.

Según parece, en la cultura mesopotámica se le asignaba un origen sobrenatural a la enfermedad, asociando cada tipo de ataque a la influencia de un espíritu o dios en particular, generalmente maligno.

### **La epilepsia en la medicina tradicional india**

En el Charaka Samhita, compendio médico dentro de la tradición ayurvédica (medicina tradicional india), y que se remonta hasta el siglo IV a. de C., la epilepsia es descrita como “apasmara”, que significa “pérdida de conciencia”. El tratado proporciona muchas referencias a todos los aspectos de la epilepsia: sintomatología, etiología, diagnóstico y tratamiento.

### **Grecia**

En el periodo de la Grecia clásica encontramos un acercamiento “científico” hacia la consideración de la epilepsia. Hipócrates, en el año 400 a. de C., atacaba a aquellos magos o curanderos que consideraban “sagrada” a la enfermedad, juzgándola él, por el contrario, como una enfermedad natural que provenía del cerebro. Según él, esa consideración divina no era otra cosa que un escudo para la ignorancia y las prácticas fraudulentas. En consecuencia, la epilepsia no se debía tratar con magia, sino con medicamentos y mediante la dieta, aunque advertía de que este tratamiento solo podía ser efectivo en casos en la que la enfermedad no se hubiera hecho crónica.

### **Tradición judeo cristiana.**

El evangelio de san Marcos contiene una descripción precisa de un ataque epiléptico en un muchacho que es milagrosamente sanado por Jesús (Marcos 9, 17-18). En la interpretación que se hace en el evangelio, el muchacho está poseído por un espíritu maligno. Esta consideración de los epilépticos como “endemoniados” será una constante en la tradición cristiana de los siglos siguientes.

### **Roma.**

La atribución de un origen sobrenatural de la epilepsia sigue vigente en la antigua Roma. Morbus divinus, Enfermedad de la Luna, etc. son algunos de los nombres que encontramos en los autores clásicos.

A las personas sospechosas de padecer la enfermedad se les daba a oler un trozo de piedra de azabache. Si no caían al suelo en el momento de hacerlo se les consideraba libres de la enfermedad. Este era un procedimiento habitual al comprar esclavos. También nos han llegado noticias de cómo si, en el transcurso de unos comicios, alguno de los presentes sufría un ataque epiléptico, el acto era suspendido hasta realizar la obligada purificación. Era además tenido por mal presagio.

Padecer la enfermedad conllevaba por tanto rechazo y marginación también en la antigua Roma.

### **La Edad Media y Edad Moderna**

Durante la Edad Media se agudiza la consideración de la enfermedad como una intervención del demonio que, como hemos visto, tiene su origen en los propios evangelios. Esta visión se mantiene incluso en los primeros siglos de la Edad Moderna, en pleno Renacimiento.

La corriente naturalista iniciada por Hipócrates es desechada y es la Iglesia la que, desafortunadamente, impondrá su particular visión. Se la considera una enfermedad contagiosa y maldita, como la peste o la lepra. El simple hecho de respirar el mismo aire que una persona afectada es tenido por un gran peligro. Algunos predicadores recomiendan no hablar siquiera con los enfermos.

Como únicos remedios, la iglesia recomienda encomendarse a la Virgen, a los Reyes Magos (Gregorio de Tours) o, particularmente, a San Valentín (se llega a conocer a la epilepsia como “Mal de San Valentín”).

Fue el **pensamiento ilustrado** desarrollado en pleno siglo XVIII, el que propició que la epilepsia fuera vista, de nuevo, como una enfermedad natural y no como un mal con origen sobrenatural, siendo esta vez la teoría ampliamente aceptada. Sin embargo, con el conocimiento científico disponible, las causas verdaderas

del mal estaban lejos de ser entendidas. En general se relacionaba a la epilepsia con formas de locura, por lo que el destino de muchos epilépticos eran las instituciones mentales, segregados del resto de pacientes.

La moderna interpretación de las causas de la epilepsia tiene que esperar todavía otro siglo. Desde **mediados del siglo XIX**, empiezan a publicarse las primeras teorías que relacionaban la epilepsia con desequilibrios en la actividad eléctrica del cuerpo. Destaca el trabajo de tres grandes neurólogos ingleses: **John Hughlings Jackson, Russell Reynolds y Sir William Richard Gowers**.

Sin duda **el siglo XX** ha sido testigo de los mayores avances en el estudio, diagnóstico y tratamiento de la epilepsia. Algunos hitos dentro de esta carrera de avances han sido el descubrimiento de las propiedades del pentobarbital en el tratamiento de la enfermedad (1912), las investigaciones en torno a la eficacia de la dieta cetogénica en los años 20 del siglo pasado; la invención del encefalógrafo por Hans Berger en 1929, fundamental en el diagnóstico de la enfermedad; el descubrimiento de la difenilhidantoína (DFH) en 1938, de la carbamacepina en 1953; o ya más modernamente, de las benzodiazepinas y el ácido valproico.<sup>8,9</sup>

## 1.2 Incidencia, Etiología, Clasificación, Diagnóstico y Tratamiento.

### Incidencia

La incidencia y prevalencia de la epilepsia varían en función de factores demográficos como la edad, el sexo, la raza o el nivel socioeconómico.

Más de 50 millones de personas en el mundo sufren epilepsia. Un 80% de ellas viven en países subdesarrollados o en desarrollo.

La incidencia de la epilepsia en los países desarrollados se estima en 48 casos por cada 10<sup>5</sup> habitantes y año. Una de cada 26 personas sufrirá esta enfermedad a lo largo de su vida. Se calcula que su prevalencia es de unos 7 casos por cada 10<sup>3</sup> habitantes.

En los países en desarrollo estas cifras pueden llegar a suponer el doble.<sup>10,11</sup>

Tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo, la edad más habitual de debut de la enfermedad es durante la infancia, periodo en el que se concentran también el mayor porcentaje de episodios comiciales. Los niños son también los que suelen presentar los casos más graves de epilepsia tanto en términos de comorbilidad (retraso mental, parálisis cerebral, deterioro cognitivo, etc.) como de refractariedad al tratamiento.<sup>12</sup>

### Etiología de la epilepsia

A la epilepsia pueden atribuírsele dos causas, una **primaria**, idiopática o de causa desconocida. Es la más frecuente, ya que 6 de cada 10 enfermos están afectados por este tipo de epilepsia.

No existen antecedentes de riesgo pre, peri o postnatal; el examen neurológico es normal; las neuroimágenes también son normales; el EEG presenta un patrón reconocible como primario; y hasta la aparición de la crisis la evolución psicosocial ha sido normal. Pueden existir antecedentes familiares.

La epilepsia **secundaria**, sintomática o de causa conocida es aquella en la que existen factores de riesgo en la historia clínica: examen neurológico anormal, alteración del neurodesarrollo o neuroimágenes anormales. Pueden existir antecedentes familiares de enfermedades neurológicas o epilepsia, un EEG con un patrón inespecífico, y afectación de la evolución psicosocial.

Las causas de la epilepsia secundaria pueden ser daño cerebral pre o perinatal, malformaciones congénitas, traumatismos craneoencefálicos (TCE), accidentes cerebrovasculares (ACV), meningitis, encefalitis, neurocisticercosis, síndromes genéticos o tumores cerebrales.

La epilepsia secundaria es un factor de riesgo para la aparición de ER.<sup>13</sup>

## Clasificación de la epilepsia

La ILAE clasificó en el año 2010 la epilepsia en los siguientes tipos y subtipos:<sup>14</sup>

**Crisis generalizadas** que surgen e involucran rápidamente a redes neuronales distribuidas bilateralmente. A su vez se distinguen los siguientes subtipos: Tónico-clónicas (en cualquier combinación), ausencias, mioclónicas, clónicas, tónicas y atónicas.

**Crisis focales** que se originan en redes neuronales de un solo hemisferio, pueden evolucionar a crisis convulsivas bilaterales y pueden tener una o más de las siguientes características: auras, motoras, autonómicas y nivel de conciencia alterado (discognitivas) o preservado.

**Desconocidas:** Son aquellas en las que no existe evidencia suficiente para incluirlas dentro del tipo de las focales ni en el de las generalizadas.

## Diagnóstico

Un diagnóstico correcto requiere de una exhaustiva anamnesis del paciente, en la que se debe realizar un interrogatorio completo y estructurado para poder recopilar toda la información posible sobre los antecedentes del paciente y de sus familiares.

Asimismo la exploración física resulta imprescindible. En ella deben inspeccionarse los datos antropométricos del paciente, sus constantes vitales y su estado neurológico y psíquico.

Las pruebas complementarias contribuyen a realizar un diagnóstico diferencial, identificar etiologías posibles o morbilidades asociadas.

Las más importantes son: Ecocardiografía, análisis de sangre, orina y líquido céfalo raquídeo (LCR), test genéticos, EEG, electrocardiograma (ECG), pruebas de imagen neurológica, test neuropsicológicos.<sup>15</sup>

## Tratamiento

**Farmacológico:** en más del 90% de los enfermos se aplica la terapia farmacológica mediante FAE. Aproximadamente un 60 % de enfermos experimenta una reducción importante de sus crisis y otro 20% alcanza alguna mejoría.

La tolerancia de los FAE no suele ser buena debido a sus efectos adversos, que pueden ser agudos o crónicos.

La elección terapéutica ideal es la monoterapia. Si ésta fracasa habiendo alcanzado los niveles terapéuticos y habiendo intentado controlar las crisis con diferentes fármacos de forma única, se valorará la combinación de dos fármacos.

El paciente epiléptico debe tratarse preventivamente entre unos años y toda su vida. Resulta imprescindible que el tratamiento interfiera lo mínimo en la vida del paciente, ya que de lo contrario podría darse el caso de no cumplir fielmente el tratamiento pautado, con la consiguiente posibilidad de que reaparezcan las crisis epilépticas que estaban previamente controladas y que su calidad de vida se vea disminuida.<sup>16</sup>

Por ello es muy importante pautar el FAE de forma individualizada en función del paciente y sus características propias.

Los mecanismos de acción más investigados en los FAE son:

- El bloqueo los canales del sodio
- El bloqueo de diferentes tipos de canales del calcio
- Los agonistas de los receptores del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) en el SNC. El GABA es un neurotransmisor que inhibe el sistema nervioso central (SNC). Sus funciones son las de reducir la excitabilidad de las neuronas y la de regular el tono muscular.

Determinadas epilepsias pueden empeorar según el fármaco prescrito, ya que si se trata de uno muy eficaz en las crisis parciales y se pauta para las crisis generalizadas, éstas pueden aumentar.

La polimedicación a largo plazo en estos pacientes favorece la aparición de efectos adversos<sup>17</sup> que pueden reducir su calidad de vida y ser causa de un cumplimiento irregular del tratamiento.<sup>18</sup>

Hay que tener en cuenta los factores dependientes del paciente, como la edad, la vía de administración, fórmulas para pacientes pediátricos, sexo o patologías asociadas.<sup>19</sup>

**Quirúrgico:** El objetivo de la cirugía de la epilepsia es la resección de la zona epileptógena sin ocasionar ningún déficit al paciente.

En caso de no ser posible dicha cirugía, se pueden intentar procedimientos paliativos de desconexión o sistemas de estimulación cerebral o vagal.<sup>20</sup>

Para plantearse un tratamiento quirúrgico se deben valorar los siguientes aspectos:<sup>21</sup>

- El paciente debe padecer una epilepsia refractaria.
- El paciente debe sufrir crisis epilépticas que interfieran en su vida diaria.
- Se deben valorar los posibles efectos secundarios de los fármacos y su interferencia en la vida del paciente.
- La epilepsia que presenta el paciente es susceptible de ser remediada mediante la cirugía.
- La cirugía puede mejorar la calidad de vida del paciente asumiendo las posibles secuelas, que en los estudios previos se entiende que son aceptables teniendo en cuenta la gravedad de las crisis epilépticas.

Las contraindicaciones a la cirugía deben considerarse de forma individual en función del paciente. Los aspectos a tener en cuenta son:

- Edad: valorar la relación riesgo/beneficio según las características individuales del paciente.
- Causa de la epilepsia: quedan descartados los pacientes cuya etiología epileptógena sea una enfermedad neurológica degenerativa, excepto en la encefalitis de Rasmussen.
- Enfermedades médicas concomitantes que pueden comprometer el pronóstico funcional o vital del paciente.
- Enfermedades psiquiátricas si comprometen el resultado o el posterior seguimiento de la cirugía.
- Coeficiente intelectual (CI) menor de 70, ya que se ha identificado como un factor de peor pronóstico.

La evaluación para la cirugía tiene en cuenta el tipo de crisis, la importancia del foco o la región del cerebro involucrada. La intervención puede reducir de forma significativa las crisis en muchas personas, pero como toda cirugía implica cierto riesgo. Pueden darse casos de cambios cognitivos, de personalidad o de incapacidad física. A pesar de ello, varios estudios han demostrado que la cirugía tiene más posibilidades de curar las crisis cuando los medicamentos fallan, que intentar probar otros antiepilépticos.<sup>22,23</sup>

**Dispositivos:** suponen otra opción terapéutica para pacientes con epilepsia refractaria no candidatos a la cirugía.<sup>24,25</sup> Consisten en diferentes estimuladores: del nervio vago, del cerebro o del nervio trigémino.

**Dietético:** Dieta cetogénica o Cetógena (DC)

### 1.3 Abordaje nutricional (Dieta cetogénica)

En epilepsias refractarias se usa, dependiendo de la edad y tipo de epilepsia, una DC.

Es un tratamiento no farmacológico ampliamente utilizado para los niños con epilepsia refractaria. Consiste en una dieta disociada, alta en grasas y baja en carbohidratos. Esta dieta induce al organismo a un estado de cetosis, que favorece que éste, para obtener energía, descomponga las grasas en lugar de los hidratos de carbono (HC). El metabolismo de los ácidos grasos genera cuerpos cetónicos (CC) (beta-hidroxibutirato (BHB), acetoacetato (ACA) y acetona), que serán la fuente de energía para el cerebro.<sup>26</sup> Es decir, se trata de conseguir los cambios bioquímicos propios del ayuno permitiendo un estado anabólico del organismo, lo que produce un efecto anticonvulsivante y neuroprotector.<sup>27</sup>

En algunas personas, la DC reduce las convulsiones de forma eficaz, sobre todo en niños con determinados tipos de epilepsia.

Diversos estudios han demostrado que en un 50% o más de los pacientes tratados con esta dieta se reduce la incidencia de las crisis en más de un 50% y que más de un 10% deja de tenerlas.<sup>28,29,30,31</sup>

La DC se utiliza para tratar la epilepsia en niños desde principios del siglo XX. El protocolo original, usando un alto contenido en grasas y bajo en HC fue creado en la Clínica Mayo de Rochester, en 1921<sup>32</sup> y fue popularizado por el Hospital Johns Hopkins de Baltimore.<sup>33</sup> La DC se iniciaba tradicionalmente en el hospital después de 48 horas de ayuno, seguido de una introducción gradual de calorías en forma de una DC a lo largo de 3 días.

Los niños eran explorados periódicamente en la clínica por el médico y se les hacía un seguimiento nutricional.

En el pasado, el uso de la DC estaba limitado por la escasez de centros con experiencia en su uso, así como por la falta de confianza en la misma y por las carencias nutricionales en oligoelementos (OE) y vitaminas que impedían el mantenimiento de estas dietas durante largo tiempo.<sup>34</sup> Sin embargo, durante los últimos años, el papel de la DC en el tratamiento de la epilepsia refractaria ha cobrado más importancia y se evidencia por el aumento del número de publicaciones disponibles, así como por el del número de centros de epilepsia que ofrecen la dieta.<sup>35,36</sup>

Tradicionalmente, la DC se ha reservado como una "última opción de tratamiento" cuando en un niño han fallado dos o tres terapias anticonvulsivantes, independientemente de la edad o el sexo, y particularmente en aquellos con epilepsias generalizadas sintomáticas.<sup>37,38</sup>

Existen distintos tipos de DC. Su elección depende de las necesidades y características de cada paciente, de la práctica de cada centro y de la colaboración del paciente y su familia.<sup>30</sup>

Las dietas existentes son:<sup>37</sup>

- DC clásica.
- DC con triglicéridos de cadena media (MCT).
- Dieta de Atkins modificada (MAD).
- Dieta de bajo índice glucémico (LGIT).

Independientemente de la dieta que se decida aplicar a cada paciente, ésta debe realizarse por equipos de profesionales con experiencia y ajustarse a un protocolo específico y a un seguimiento estrecho.

Antes de iniciar la dieta, es imprescindible descartar errores innatos del metabolismo como trastornos del transporte mitocondrial de ácidos grasos, la  $\beta$ -oxidación y otras citopatías mitocondriales.<sup>39</sup>

Las DC deben ser suplementadas con OE y vitaminas porque su aporte a través de la ingesta es insuficiente y pueden desencadenar un déficit nutricional, especialmente de calcio, vitamina D y vitaminas del grupo B.<sup>30,31</sup>

## 2. OBJETIVOS

Los objetivos planteados en este trabajo son los siguientes: Revisar la utilidad de las dietas cetogénicas en el tratamiento de la epilepsia refractaria.

Describir la composición de las mismas, revisar su eficacia en el control tanto de los episodios comiciales como en la evolución de la comorbilidad de los pacientes con epilepsia refractaria, revisar su mecanismo de acción, sus indicaciones y contraindicaciones, las dietas alternativas existentes, la implementación y sus efectos adversos.

## 3. METODOLOGÍA

Revisión sistemática de artículos científicos consultando las bases de datos "MedLine", "The Cochranre Library Plus", y "Up to date" sin restricción de fecha, en idioma inglés. Se revisaron los abstracts, y en los casos necesarios los artículos completos, teniéndose en cuenta los artículos que incluían las palabras clave "Epilepsy" OR "Refractory epilepsy" OR "seizure" AND "ketogenic diet". No se ha incluido literatura gris mediante búsqueda manual. En la búsqueda de Medline, utilizando el motor de búsqueda de Pubmed, no se hicieron restricciones respecto al tipo de estudio. Para la consulta de artículos se utilizó el sistema de autenticación de MyATHENS para el acceso desde terminales informáticos de Osakidetza a la Biblioteca Virtual de Ciencias de la Salud y a los del Servicio de Biblioteca del Hospital Universitario Cruces, que también se utilizó para la consulta de los libros citados. Para el caso de algunos artículos antiguos no referenciados en Pubmed se utilizó el acceso virtual a la "University of Minnesota Medical Library".

Se seleccionaron 161 artículos de MedLine, una revisión sistemática de The Cochranre Library Plus, dos artículos de revisión de Up to Date, cuatro artículos antiguos de la biblioteca de la Universidad de Minnesota y cuatro capítulos de libros de la biblioteca del Hospital Universitario Cruces.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1 Composición de las principales dietas cetogénicas publicadas

Las siguientes dietas están diseñadas para producir CC y son dietas calculadas estrictamente en función de la talla, peso y edad del paciente.

Son ricas en grasas, moderadas en proteínas y pobres en HC, de tal forma que al ingerirlas los ácidos grasos se oxidan de manera incompleta en el hígado. En consecuencia, simulan metabólicamente al consumo de las reservas grasas del organismo que se produce durante el ayuno, generando CC que circulan por la sangre (cetonemia) y parte de los cuales son excretados por el riñón con la orina (cetonuria).

Las diferentes proporciones entre grasas vs. proteínas más HC se expresan mediante una ratio en la que la primera cifra indica los gramos de grasas y la segunda cifra los gramos de proteínas más HC. Así por ejemplo una dieta con una ratio 4:1 implica que contiene 4 gramos de grasa por cada gramo de proteínas más HC.

Dependiendo de la proporción de macronutrientes y de los diferentes tipos de lípidos, existen hoy en día cuatro variantes de dietas cetogénicas.<sup>37</sup>

#### **Dieta cetogénica clásica (DC)**

La DC es muy rica en grasas, normoproteica y baja en HC. La mayoría del aporte calórico proviene de las grasas con una proporción variable entre 2:1 y 5:1.

Las proteínas se mantienen en los requisitos mínimos para asegurar el crecimiento del paciente.

Los HC proceden en su mayor parte de pequeñas cantidades de fruta y verdura y las grasas se aportan como triglicéridos de cadena larga. (LCT)

Al sustituir los HC por grasas, el metabolismo de las mismas genera CC (acetoacetato, BHB y acetona). Estos CC proporcionarán la fuente energética que el cerebro necesita.<sup>38</sup>

La relación más común es 4 g de grasa por cada g de proteína e HC (ratio 4:1). El 90% de la energía proviene de la grasa y el 10% de las proteínas más los HC. A veces es necesario ajustar la DC a una proporción más baja para aumentar la ingesta de proteínas o HC. Existe cierta evidencia de que iniciar y mantener la terapia dietética durante los primeros 3 meses con una proporción de 4:1 puede proporcionar mejores resultados terapéuticos.<sup>40</sup>

Normalmente las calorías se restringían a un 80% - 90% de cantidad diaria recomendada (CDR) para la edad del paciente, aunque nunca se ha demostrado el beneficio de esta restricción. Esto parecía tener como única base la costumbre y podía condicionar el desarrollo pondoestatural del niño, por lo que actualmente el aporte calórico se calcula teniendo en cuenta el estado nutricional del niño, su edad, sexo y grado de actividad física.<sup>40</sup>

Por otra parte, en un niño con bajo peso se debe iniciar la dieta tomando como referencia su peso habitual y en un niño con sobrepeso se debe intentar que su crecimiento se mantenga en un peso adecuado para su talla.<sup>40</sup>

Actualmente la DC suele ser administrada en forma de fórmula polimérica líquida ("batidos"), bien por vía oral o por vía enteral (sonda nasogástrica, gastrostomía o yeyunostomía). Las fórmulas comercializadas más habituales contienen ratios 4:1 y 3:1.<sup>41</sup>

La prescripción de una fórmula líquida facilita a los nutricionistas la labor de calcular los requerimientos, requiere menos educación sobre la DC de las familias, cuidadores o pacientes, la cetosis se mantiene con mayor facilidad y los errores ocurren con menos frecuencia.<sup>42</sup>

## **Dieta con MCT**

*Hunttenlocher* introdujo en 1971 la dieta con MCT porque son más cetogénicos que los LCT. Esto permitiría un mayor consumo de HC y haría que la dieta fuera más sabrosa y apetecible.<sup>43</sup>

El aceite MCT se incorpora frecuentemente a la DC clásica con el fin de disminuir los niveles de lípidos en sangre y prevenir el estreñimiento. Tiene un sabor diferente al del resto de aceites. Existe el tópico extendido de que no se puede calentar ni freír pero no es cierto. De hecho, la página web de “*Matthews Friends*” (<http://www.matthewsfriends.org/keto-kitchen/keto-recipes/mct-recipes/savoury/>), organización benéfica especializada en dietas cetogénicas como tratamiento médico, ofrece multitud de recetas en las que el aceite MCT se calienta y es utilizado para freír diversos alimentos. Se puede consumir directamente o añadiéndolo a bebidas o alimentos. Debido a su mayor osmolaridad y para mantener la ratio cetogénica, se debe repartirse en varias comidas a lo largo del día. Se puede suministrar en la dieta en forma de aceite de coco o como una presentación comercial.<sup>44</sup>

La dieta con MCT está compuesta por 10% de proteínas, 19% de HC y 71% de lípidos. Su ratio cetogénico es de 2:1.

Su eficacia terapéutica es comparable a la de la DC clásica aunque los efectos adversos son mayores, principalmente en el aparato digestivo, presentando vómitos, retortijones, flatulencias o diarrea. Esto hizo que su uso se haya limitado significativamente siendo usada sólo ocasionalmente.<sup>45</sup>

## **Dieta Radcliffe**

Debido a las intolerancias digestivas que las dosis altas de MCT provocan, se propuso la dieta de John Radcliffe, en la que los MCT se disminuyen a un 30% - 45% y los LCT se incrementan proporcionalmente hasta llegar el 71% (entre un 26% y un 41%) del aporte calórico total.

La dieta de John Radcliffe no ha demostrado la misma eficacia terapéutica que la DC clásica ni que la dieta con MCT por lo que no se incluye en la actualidad entre las dietas cetogénicas.<sup>44,45</sup>

## **Dieta Atkins modificada (MAD)**

La dieta Atkins se utiliza desde los años 70 para perder peso. El primer artículo sobre MAD para el tratamiento de la epilepsia se publicó en 2003.<sup>46</sup>

Fue diseñada en el hospital John Hopkins con el fin de conseguir una dieta más sabrosa y menos restrictiva que la dieta cetogénica clásica.<sup>47</sup>

Es una dieta rica en grasas y proteínas con un ratio aproximado de 1:1. En la MAD no se limita el consumo de grasas ni proteínas, que llega a representar aproximadamente el 50% y el 35% de las calorías totales respectivamente. A diferencia de la dieta Atkins clásica, se limita aún más el consumo de HC. No se pesan los alimentos ni se controla el consumo de líquidos ni el aporte calórico total. Se podría decir que es una dieta hecha “a ojo” en la que se recomienda al paciente que coma abundantes proteínas y grasas y una muy limitada cantidad de HC. Todo esto hace que sea una dieta más fácil de seguir y proporciona más independencia a los padres y al niño afecto de epilepsia refractaria.<sup>48,49</sup> Es una dieta que ocasionalmente puede compartir toda la familia y que incluso es fácil de pedir en un restaurante.

Sigue siendo una dieta desequilibrada por lo que es necesaria la suplementación con vitaminas y OE y realizar controles analíticos durante el tiempo que dure.<sup>50</sup>

Se ha demostrado como una dieta eficaz para el mantenimiento en remisión de la epilepsia refractaria tras una primera fase con DC clásica (ratio 4:1 y 3:1) e incluso como terapia dietética de inicio. A pesar de tener un ratio hasta 1:1 no presenta problemas para mantener la cetonemia.<sup>49</sup>

## **Dieta de bajo índice glucémico (LGIT)**

Basada en una ingesta calórica más equilibrada y capaz de mantener el crecimiento en los percentiles adecuados. Se desarrolló al observar que los niños tratados con la DC clásica tenían en sangre niveles

variables de glucosa en función del tipo de HC ingerido y que en ocasiones estas fluctuaciones favorecían la reaparición de las crisis comiciales.

Del aporte calórico total el 60% corresponde a la grasa y el 20-30% a las proteínas. Los HC permitidos son 40-60 gr al día, más que en la DC o en la MAD, pero deben provenir de alimentos con un índice glucémico bajo, menor de 50, ya que estos producen menores oscilaciones en los niveles glucémicos.<sup>51</sup>

El ratio de esta dieta es ligeramente superior a 1:1. Es más fácil de seguir que la DC tradicional porque no requiere pesar los alimentos y, al igual que la MAD, tanto los padres como los pacientes la toleran mejor desde el punto de vista de preparación, calidad de vida e infraestructura doméstica.<sup>50</sup>

Son HC con un índice glucémico menor de 50 por ejemplo las legumbres, la pasta y el arroz integral, la avena, los cacahuetes, los vegetales verdes, el tomate, la soja, la leche y derivados, las naranjas, las manzanas, las peras, las cerezas, etc. y como edulcorante calórico, la fructosa.

## 4.2 Mecanismo de acción

### Mecanismo anticonvulsivo de la DC

Desde que se originó la DC hace más de 85 años, han sido varias las hipótesis propuestas, aunque ninguna de ellas ha sido aceptada mayoritariamente.

La característica distintiva de todas las dietas cetógenas es la producción de CC por el hígado. Éstos son un sustrato alternativo a la glucosa para la obtención de energía por parte del cerebro. También constituyen sustratos esenciales para la biosíntesis de las membranas celulares y de los lípidos.<sup>52</sup>

Si bien la eficacia clínica de la DC es ampliamente aceptada, sorprende lo poco que se sabe acerca de su mecanismo de acción subyacente. Aunque algunos estudios sugieren que los componentes de la dieta o sus metabolitos tienen efectos anticonvulsivos directos, la evidencia emergente indica que son principalmente las adaptaciones a la administración crónica de la DC las que mejoran el control de las convulsiones.

La DC activaría varios "programas" genéticos y metabólicos endógenos que estabilizarían y/o mejorarían el metabolismo celular. Estos cambios ayudarían a contrarrestar la disfunción neuronal asociada con actividad convulsiva.<sup>53,54</sup>

Los CC, los ácidos grasos libres (en particular los poliinsaturados) y la restricción de glucosa serían los responsables directos o indirectos que inducirían el control de las crisis convulsivas.

### Cuerpos cetónicos

Casi todos los estudios han intentado establecer un vínculo causal entre el nivel de cetonemia y la eficacia anticonvulsiva. El control de las crisis suele aparecer días o semanas después del desarrollo de la cetonemia, que ocurre a las pocas horas de inicio de la DC, lo que sugiere la existencia de un proceso metabólico adaptativo.

El BHB es la principal cetona medida en la sangre y, como tal, se ha utilizado como marcador para la implementación de la DC. El nivel en sangre de BHB es la medida más utilizada como indicador de un tratamiento exitoso.<sup>55</sup> Sin embargo, aunque se han observado elevaciones en los niveles plasmáticos de BHB durante el tratamiento dietético, algunos estudios no han demostrado una correlación significativa entre esta elevación y la reducción de las convulsiones.<sup>56</sup>

Existe alguna evidencia de que cetonas diferentes del BHB pueden poseer propiedades anticonvulsivantes. Cuando se inyecta ACA en animales se previenen las convulsiones agudas provocadas. Un trabajo realizado en los años 30 del pasado siglo reveló que la administración intraperitoneal de acetona o ACA de etilo en conejos, los protegía de las convulsiones inducidas por la tujona (aceite esencial del ajeno con acción convulsionante).<sup>57,58</sup> La tujona es a su vez un antagonista de los receptores GABA.<sup>59</sup>

Estudios más recientes han mostrado resultados similares, en los que la acetona, pero no el BHB, presentaba propiedades anticomiciales en modelos experimentales de epilepsia aguda y crónica en roedores.<sup>60</sup>

El estudio de *Seymour et al.* de 1999 concluye que la acetona contribuye al efecto anticonvulsivo de la DC.<sup>61</sup>

El concepto de que un disolvente lipófilo pueda bloquear la actividad convulsiva no es nuevo. El ejemplo clásico de esto es el ácido valproico, que se usó inicialmente como disolvente para disolver compuestos

anticonvulsivos en investigación y se descubrió, de forma casual, que poseía propiedades anticonvulsivas intrínsecas.<sup>55</sup>

Ni con estudios farmacodinámicos ni electrofisiológicos in vivo se ha podido demostrar que los CC modulen directamente la transmisión sináptica y/o la excitabilidad neuronal, por lo que no hay evidencia del efecto anticonvulsivo directo de ACA, BHB o acetona.<sup>62,63</sup>

Recientemente, se ha sugerido que ACA y/o su subproducto metabólico, la acetona, pueden activar una nueva clase de canales de fuga de potasio conocidos como canales K2P o canales de potasio de doble dominio de poro.<sup>64</sup> Los canales K2P representan un grupo de canales diversos que generalmente hiperpolarizan las membranas celulares y regulan su excitabilidad.<sup>65</sup>

Estos canales pueden ser modulados por los cambios en el pH, la osmolalidad, la temperatura, la presión mecánica y ciertos ácidos grasos. Se requiere un cierto grado de cetosis mantenida para conseguir el efecto terapéutico deseado. Aunque la cetosis se puede conseguir a las pocas horas de iniciarse la DC, el efecto anticonvulsivo aumenta según pasa el tiempo, más bien a lo largo de semanas que de días.<sup>66</sup>

### **Restricción de glucosa**

Mientras que la mayoría de los estudios han sugerido que la cetosis mantenida es esencial para la protección inducida por la DC, otros autores plantean que la clave reside en la restricción de glucosa.<sup>67</sup>

A medida que se desarrolla la cetonemia, una consecuencia inmediata de la restricción calórica (RC) y/o de la DC es, además de la cetosis, una reducción de la glucemia.

Es posible que la restricción calórica pueda limitar los sustratos gluconeogénicos o que pueda producir una adaptación metabólica que ayude a sofocar la hiperexcitabilidad. La restricción calórica en sí misma fue suficiente para inhibir la susceptibilidad a las crisis en los ratones epilépticos, jóvenes y adultos. Los niveles de glucosa en sangre se correlacionan directamente con una disminución en el riesgo de convulsiones.<sup>68</sup>

Algunos autores se plantearon que la RC reducía la producción de energía a través de la glucólisis, lo que limitaría la capacidad de las neuronas de alcanzar y mantener los niveles de actividad sináptica necesarios para producir convulsiones.<sup>67</sup>

Otros supusieron que la restricción de la glucosa durante el tratamiento con DC activaría los canales de potasio sensibles a adenosin trifosfato (KATP).<sup>64,69</sup>

Los canales de KATP funcionan como sensores de glucosa y se expresan en todo el sistema nervioso central, tanto en las neuronas como en la glía.<sup>70</sup>

Estos canales actúan como sensores metabólicos que relacionan la excitabilidad de la membrana celular con los niveles fluctuantes de adenosin difosfato (ADP) y adenosin trifosfato (ATP). La activación de estos sensores mediante la reducción de la ratio ATP/ADP abre el canal y conduce a la hiperpolarización de la membrana. Cuando los niveles de glucosa se encuentran restringidos, como durante la administración de una DC, los canales de KATP se pueden abrir para hiperpolarizar la célula, como ocurre al disminuir las concentraciones intracelulares de ATP. En cambio, cuando la glucosa está presente, el ATP aumenta y los canales de KATP se cierran.

Por ello, los canales de KATP podrían servir como sensores de protección contra factores metabólicos estresantes como la hipoxia, la isquemia, o la hipoglucemia, y se cree que podrían regular el umbral convulsivo.<sup>70</sup> Los canales de KATP abundan en la sustancia negra, una región del cerebro implicada en la propagación de la actividad convulsiva, por lo que estarían en disposición de regular metabólicamente el inicio de las crisis.<sup>71,72</sup>

Otros estudios han demostrado un aumento de las reservas de energía en forma de ATP después del tratamiento con DC.<sup>73</sup> Estos datos sugieren que los canales KATP permanecerían cerrados, y no abiertos como se propone en el modelo anterior, durante el tratamiento con DC, y que por lo tanto contribuirían a la despolarización de la membrana celular neuronal y glial.

Los canales KATP están regulados principalmente a través de fuentes de energía de la glucólisis.<sup>74</sup> El enzima gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) sirve como proteína accesoria a los canales KATP y regula directamente su actividad.<sup>75,76</sup> ATP y citrato son inhibidores de la glucólisis. La glucólisis disminuye a

consecuencia de la elevación del ATP y el citrato durante la DC. La reducción de la glucólisis observada tras una DC es compatible con esta idea.<sup>75</sup>

También se plantea la hipótesis de que la acumulación de ácidos grasos libres durante el curso de la DC puede aumentar la activación de los canales KATP. Mientras los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) cruzan la barrera hematoencefálica libremente, los ácidos grasos saturados libres la cruzan mediante transportadores.<sup>77</sup>

Se ha demostrado que los ácidos grasos se intercalan dentro de las membranas de células neuronales e interactúan con los canales KATP, reduciendo su afinidad por el ATP.

La 2-desoxiglucosa (DG) es un análogo de la glucosa que inhibe la fosfoglucosa isomerasa y por lo tanto la glucólisis. En 2005, *Stafstrom et al*, reportaron que la adición de 2-DG disminuía entre un 25% y un 80 % la frecuencia de ráfagas epileptiformes en el hipocampo de ratas expuestas a niveles elevados de potasio extracelular.<sup>78</sup>

Estos hallazgos sugieren que, a pesar de las mejoras observadas en la producción de energía oxidativa a través de otras vías metabólicas, la naturaleza hipoglucemiante e hiperlipídica de la DC promueve la activación de los canales de KATP.<sup>79</sup>

### **Ácidos grasos**

Se cree que los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) tales como los ácidos docosahexanoico (DHA), araquidónico (AA) o eicosapentanoico (EPA), afectan a la función cardiovascular y a la salud en general.<sup>80</sup>

En las células del miocardio, los PUFA inhiben rápidamente la tensión de los canales de sodio y de calcio.<sup>81</sup>

En el tejido neuronal se han observado resultados similares. Las concentraciones elevadas de  $\omega$ -3 y disminuidas de  $\omega$ -6 aumentan la función de la bomba de sodio en las membranas plasmáticas disminuyendo la excitabilidad neuronal. Por ejemplo, DHA y EPA disminuyen la excitabilidad neuronal en el hipocampo.<sup>82</sup>

Después de un tratamiento con DC, se encontró que los niveles de AA y DHA en el suero y el cerebro de humanos y animales estaban elevados.<sup>83,84</sup>

Los niveles de ácidos grasos totales durante el tratamiento con la DC tienen una correlación directamente proporcional con el control de las convulsiones.<sup>117</sup>

Otro estudio descubrió que la suplementación de la dieta con 5 gr diarios de  $\omega$ -3 PUFAs reducía significativamente la frecuencia e intensidad de las crisis en algunos pacientes epilépticos.<sup>85</sup>

Estos hallazgos sugieren que el incremento de PUFAs como DHA o AA con la DC podría limitar la excitabilidad neuronal y amortiguar la actividad convulsiva.

Estos hallazgos sugieren que las elevaciones de PUFAs a nivel cerebral después de una DC podrían ayudar a reducir la excitabilidad neuronal mediante diversos mecanismos directos.<sup>84</sup>

No sorprende pues que los PUFA se conviertan en un objetivo cada vez más popular en la investigación del mecanismo de acción de la DC.

### **Disociación de proteínas**

Los PUFAs regulan la expresión de numerosos genes en el cerebro a través de factores de transcripción como PPAR<sup>86</sup>. A través de la inducción de PPAR y su coactivador PGC-1, los PUFAs inducen la expresión de proteínas de desacoplamiento mitocondrial (UCPs) y activan directamente a estas proteínas.<sup>87,88,89</sup>

Las UCPs permiten la salida de protones del espacio intermembranoso a la matriz mitocondrial disminuyendo la excitabilidad neuronal.<sup>90</sup>

En 2003, *Diano et al*. demostraron que la sobreexpresión crónica de UCP2 en el tejido neuronal aumentaba los niveles de ATP y ADP celular mediante la activación de la biogénesis mitocondrial.<sup>87</sup>

En la DC parece que sucede lo mismo. Los estudios muestran que la DC induce la expresión de UCP, se estimula la biogénesis mitocondrial, mejora la producción de energía y disminuye la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Las convulsiones aumentan la generación de ROS y la disfunción mitocondrial, lo que puede conducir a una disfunción neuronal y la excitotoxicidad.<sup>91,92</sup>

El efecto protector de las UCPs fue puesto de manifiesto por *Sullivan et al.* en 2003, que demostraron que la mejora en la expresión y la función de las UCPs en ratas inmaduras inducida por la DC las protegía contra la excitotoxicidad inducida por el ácido kaínico, que es epileptógeno. Esta mejora se debió probablemente a la disminución de la generación de ROS.<sup>92</sup>

Posteriormente se demostró que los ratones que mantenían una DC presentaron un aumento de la expresión y actividad en el hipocampo de las UCPs mitocondriales, además de una disminución en la generación de ROS en las mitocondrias aisladas en la misma región cerebral.<sup>90</sup>

Los CC serían el componente de la DC responsable de la disminución en la generación de ROS y en la disfunción neuronal proporcionando un efecto neuroprotector.<sup>93</sup>

### **Producción de energía**

Los ácidos grasos poliinsaturados regulan la transcripción de numerosos genes vinculados con el metabolismo energético<sup>94</sup> a través de la activación de PPAR, un escenario en el que se cree que la DC es capaz de reprogramar el metabolismo celular.<sup>94,95</sup>

Numerosos estudios han descrito una mejora mantenida en la producción de energía después del tratamiento con la DC. En primer lugar, los estudios de expresión de microarrays demostraron que la DC induce una regulación coordinada de varias docenas de genes metabólicos asociados con la fosforilación oxidativa.<sup>96</sup> En segundo lugar, el tratamiento cetogénico estimula la biogénesis mitocondrial, produciendo un aumento del 46% en el número de mitocondrias en el hipocampo. Y, en tercer lugar, los niveles de los metabolitos energéticos se incrementaron después de la DC.<sup>96</sup>

Las concentraciones de glucógeno y ATP aumentan en el cerebro de los roedores, y se observa un aumento en la proporción de reserva energética, fosfocreatina:creatina (PCr:Cr), tanto en animales como en humanos.<sup>73</sup>

Estos datos aportan evidencias de que la DC aumenta la producción de energía oxidativa mediante la activación coordinada de varios mecanismos de transcripción, translación y bioquímicos.

En los focos epileptógenos de humanos y de animales experimentales se han observado disfunciones metabólicas y deterioro de las funciones mitocondriales.<sup>97</sup>

En periodos de mayor actividad neuronal se producen disfunciones metabólicas en el hipocampo, tanto de humanos como de ratas, sugiriendo que la actividad convulsiva es regulada por las enzimas que participan en la fosforilación oxidativa.<sup>98</sup>

Parece probable que el aumento de la fosforilación oxidativa inducido por la DC contrarresta las deficiencias energéticas en el tejido epiléptico, haciendo el tejido neuronal más resistente a la actividad neuronal aberrante y contribuyendo a las acciones anticonvulsivantes de la dieta.

Parece probable que la DC induzca protección frente a las crisis, en parte previniendo la disfunción neuronal (disminución de ROS/favoreciendo la reserva energética) y estabilizando la transmisión sináptica (favoreciendo la reserva energética).<sup>92</sup>

### **Función sináptica estabilizada**

La mejora en las reservas de energía puede estabilizar la función sináptica y disminuir las convulsiones. Una explicación para este efecto sería la bomba de sodio dependiente de ATP. El ATP tiene, entre otras funciones, la de mantener los gradientes iónicos, especialmente a través de la acción transmembrana de la bomba de sodio.<sup>99</sup>

Originariamente se barajó también la hipótesis de que las elevaciones de las concentraciones de ATP en la DC podrían mejorar y/o prolongar la activación de la bomba de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa.<sup>98</sup>

En las neuronas, el aumento de la actividad de la bomba de sodio puede hiperpolarizar la célula y/o reducir el potencial reposo de la membrana para reducir la probabilidad de activación

La mejora de la función de la bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa también puede preservar el normal funcionamiento neuronal y/o retrasar el aumento patológico del K<sup>+</sup> extracelular.<sup>100</sup>

En la glía, el aumento de la activación de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa podría reducir la velocidad de despolarización glial y permitir la captación prolongada de  $\text{K}^+$  extracelular durante los períodos de actividad neuronal intensa. El aumento en la actividad de la bomba de sodio en las neuronas o en la glía podría limitar la hiperexcitabilidad y aumentar la resistencia a las convulsiones, como se observa después del tratamiento con DC.

Al ser provocada una hipoglucemia leve, la transmisión sináptica en el giro dentado se mantuvo aproximadamente un 60% más de tiempo en el tejido de animales alimentados con DC que en los controles.<sup>100</sup>

Estos datos sugieren que la DC estabiliza la transmisión sináptica en períodos prolongados de tiempo durante una situación de estrés metabólico como puede ser una convulsión. Por lo tanto, parece probable que la DC induce una protección frente a las crisis, previniendo la disfunción neuronal y estabilizando la transmisión sináptica.

### **Hipótesis noradrenérgica**

Una de las observaciones más curiosas sobre la acción de la DC implica a la noradrenalina (NA), sus receptores y su señalización.

En general, el aumento del tono noradrenérgico tiene como consecuencia un efecto anticonvulsivo. Varias evidencias apoyan este punto de vista. Los inhibidores de la recaptación de NA pueden prevenir las convulsiones en la epilepsia de ratas genéticamente propensas. Los agonistas farmacológicos de la NA tienen generalmente una acción anticonvulsiva. Los animales son más propensos a sufrir convulsiones cuando se deplecionan de NA mediante la utilización de reserpina.<sup>101,102</sup> Los ratones que carecen de la capacidad para producir NA, no presentan una mayor resistencia a las crisis inducidas por flurothyl/indoklon mientras son tratados con una DC. Estos datos indican que la NA es necesaria para el efecto anticonvulsivo de la DC.<sup>103</sup>

Weinshenker y Szot demostraron que los niveles de NA en el hipocampo después de una DC aumentaban aproximadamente al doble, lo que sugiere que la DC aumenta las concentraciones basales de NA. Estos estudios sugieren que la acción anticonvulsiva de la DC puede deberse en parte a una mejora en la señalización noradrenérgica del cerebro.<sup>102</sup>

### **Hipótesis GABAérgica**

Una de las hipótesis más populares para explicar el mecanismo de acción de la DC implica al GABA, que es el neurotransmisor con más poder inhibitorio en el cerebro de los mamíferos y responsable directo de la regulación del tono muscular. Los receptores de glutamato tienen en cambio un efecto excitatorio a nivel cerebral. El GABA se produce a partir del glutamato por acción de la glutamato descarboxilasa.<sup>104</sup>

En los modelos experimentales, la DC es especialmente eficaz en el control de las convulsiones provocadas por antagonistas gabaérgicos. En cambio, la cetosis no demuestra prácticamente ningún efecto en ataques agudos en los que se activan los receptores de glutamato, los canales de sodio dependientes de voltaje o la inhibición del receptor de glicina.<sup>105</sup>

Yudkoff *et al.* propusieron en 2005 que la cetosis induce cambios importantes en la utilización de aminoácidos por el cerebro, aumento la actividad de la glutamato descarboxilasa (GAD) y en consecuentemente la producción de GABA a partir del glutamato.<sup>106</sup>

A su vez, niveles elevados de GABA amortiguan la hiperexcitabilidad de todo el cerebro. Varios estudios apoyan esta posibilidad. En primer lugar, los tratamientos dietéticos con DC y RC aumentaron los niveles proteicos y de transcripción de la glutamato descarboxilasa en diversas zonas cerebrales. En segundo lugar, tanto BHB como ACA aumentan la velocidad de la formación de GABA.<sup>107</sup> Y, en tercer lugar, el tratamiento cetogénico *in vivo* modifica el perfil de aminoácidos favoreciendo la producción de GABA.<sup>104</sup> Los estudios clínicos apoyan el aumento significativo en los niveles de GABA siguiendo una DC.<sup>108,109</sup>

También existe evidencia funcional de cómo la DC mejora la inhibición gabaérgica. Los registros electrofisiológicos realizados *in vivo* demostraron que la excitabilidad de la red neuronal disminuyó en ratas

sometidas a DC y RC.<sup>108</sup> Estos datos sugieren que tanto la DC como la RC limitan la excitabilidad neuronal y elevan el umbral convulsivo mejorando la inhibición gabaérgica.<sup>110</sup>

Además, la DC desempeña probablemente un papel importante en el mantenimiento de la actividad de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa durante los períodos de intensa actividad convulsiva, tanto en neuronas glutamatérgicas como gabaérgicas, ayudando a controlar las crisis.<sup>111</sup>

### 4.3 Eficacia en el control de los episodios comiciales de la epilepsia refractaria.

La eficacia anticonvulsiva de la DC se ha examinado en diversos modelos animales de epilepsia aguda y crónica a lo largo de los años.<sup>112</sup> Estudios clínicos y experimentales han proporcionado información clave sobre las variables relacionadas con el tratamiento y han contribuido a la investigación clínica directa.

La mayor parte de los estudios publicados en humanos con DC son de baja calidad metodológica, con escaso número de pacientes y, sobre todo, tremendamente heterogéneos: ausencia de grupos control, situación clínica de los pacientes, tratamientos concomitantes, edad de los pacientes, soporte externo para la implementación de la dieta y un largo etcétera. Esto hace que aunque de muchos de estos artículos se puedan extraer ideas más o menos razonables sobre la eficacia de la dieta no se pueda llegar a extraer conclusiones definitivas y precisas sobre su efectividad y eficacia.

Sólo una exigua minoría de los estudios publicados son metodológicamente correctos, incluyendo un número suficiente de pacientes en los que su inclusión en los ensayos clínicos con diferentes DCs fueron aleatorizados y controlados.

*Bergqvist et al.* en 2005, comparó el inicio gradual de la DC con el inicio mediante ayuno. Encontró que el 21% de los pacientes sometidos a DC estaban libres de crisis a los 3 meses y que un 58% de los pacientes con un inicio mediante ayuno frente a un 67% con un inicio gradual presentaban una reducción de las crisis > del 50% a los 3 meses.<sup>113</sup>

En 2007, *Seo et al.* publicó que el 55% de los pacientes con una dieta 4:1 estaban libres de crisis y el 85% habían tenido una reducción mayor del 50%, frente a un 35% libres de crisis y un 72% con una reducción mayor del 50% en la dieta 3:1.<sup>40</sup>

También en 2007, *Kossoff et al.* publicaron sus resultados con la MAD. A los 6 meses de iniciada la dieta el 10% de los pacientes estaban libres de crisis y un 60% con respuesta parcial (menos del 50% de crisis) a los 3 meses. En este caso la respuesta fue significativamente superior en los que la MAD incluía 10 g. de hidratos de carbono que en la que incluía 20 g. de hidratos de carbono.<sup>50</sup>

En 2008, *Neal et al.* informaron de una muy baja eficacia de la DC en la eliminación de las crisis, con un 1% de respondedores, y un 38% de respondedores parciales (menos del 50% de crisis) a los 3 meses de iniciada la DC que en este caso incluía DC clásica y DC con MCT.<sup>37</sup>

En 2011, *Raju et al.* compararon la eficacia a los 3 meses del inicio de una dieta cetogénica 4:1 con una 2,5:1. Encontraron que el 26% de los pacientes con la dieta 4:1 frente al 21% con la dieta 3:1 se encontraban libres de crisis. La mejoría parcial (más de un 50% de reducción de crisis) se consiguió en el 58% de los pacientes con dieta 4:1 frente al 63% con dieta 3:1, (p=n.s.).<sup>114</sup>

Combinando las conclusiones obtenidas en estos estudios de alta calidad metodológica en humanos con estudios similares realizados en modelos de experimentación animal y otros estudios de menor calidad realizados en humanos se puede obtener una idea bastante fidedigna de la utilidad de la DC para el control de la epilepsia refractaria y de sus principales puntos débiles y de ineficacia.<sup>115,116</sup>

El control, de las convulsiones se optimiza cuando las DCs se administran en proporciones iguales o mayores a 3:1.

Los ratios altos en la dieta aumentan la eficacia anticonvulsiva tanto clínica como experimentalmente.<sup>117,118</sup>

Aumentando el grado de RC también se observó una mejoría en el control de las convulsiones en ratones epilépticos, independientemente del tipo de dieta cetógena utilizada.<sup>119</sup>

En general, las calorías adicionales en forma de HC o proteínas se traducen en sustratos metabólicos adicionales para la gluconeogénesis y disminuye la eficacia de la DC. Se cree que las recaídas en las convulsiones son el resultado de una administración excesiva de calorías.<sup>120</sup> Por lo tanto, una RC puede compartir mecanismos anticonvulsivos comunes con la DC y optimizar su eficacia.

En los roedores, el máximo control de las convulsiones se desarrolla 1-2 semanas después del inicio de una DC.<sup>121,122</sup> De manera similar ocurre en los humanos, que la eficacia clínica no alcanza su cénit en muchos pacientes hasta después de 2 semanas de tratamiento dietético.<sup>120</sup>

Una característica notable de la DC es la rápida aparición de convulsiones de recaída y la pérdida de la cetosis cuando se introducen HC aunque sea de forma accidental, por ejemplo, después de que un niño se coma una galleta,<sup>123</sup> por ello, la DC debe ser muy estricta con el fin de mantener su eficacia.

Sin embargo, una convulsión de recaída no se traduce necesariamente en una pérdida total del control de las convulsiones. Los estudios han demostrado que a pesar de que exista una interrupción brusca de la DC, el aumento de la resistencia a las convulsiones disminuye gradualmente cuando se retoma el control.

Esta disminución en el umbral de convulsiones generalmente se mantiene durante 1-2 semanas, lo que sugiere la aparición de una protección frente a las crisis. Esto indica que un nivel mínimo crítico de cetosis sostenida es necesario pero no suficiente para mantener el control de las convulsiones. Las adaptaciones metabólicas que subyacen en las DCs son clave en la acción anticonvulsionante.<sup>123</sup>

Muchos estudios y observaciones anecdóticas han sugerido que la DC es más eficaz en animales inmaduros o en lactantes y niños.<sup>124</sup> Quizás es debido a la mayor capacidad adaptativa metabólica y a una extracción más eficiente de los cuerpos cetónicos de la sangre (Morris, 2005).<sup>125</sup>

Sin embargo, otros estudios han sugerido que la DC tiene una eficacia similar en los lactantes, adolescentes y adultos.<sup>126,127,128,129,130</sup> Por lo tanto, la evidencia sugiere que el efecto anticonvulsivo de la DC no parece ser dependiente de la edad y que una falta de eficacia en niños mayores o en adultos puede reflejar simplemente un incumplimiento de la dieta o una intolerancia digestiva en lugar de una respuesta fisiológica ineficaz y/o a un mejor cumplimiento de la DC en la población pediátrica.<sup>131</sup>

Los estudios clínicos indican que el resultado no está relacionado con el tipo de crisis o su frecuencia.<sup>33,45</sup> Un 50% de los pacientes en tratamiento con una DC clásica manifestarán al menos una reducción del 50% en las convulsiones.<sup>33</sup> Comparativamente, los efectos anticonvulsivos de la DC en los animales son más modestos.

Las ratas y ratones demuestran solamente un aumento del 15-20% en el umbral de las convulsiones.<sup>118,121</sup>

Hay poca evidencia para indicar que la DC disminuya la gravedad de las convulsiones una vez iniciadas, en fase aguda o estatus epiléptico por ejemplo. De hecho, muchos estudios han demostrado que la RC y/o la DC pueden incluso agravar estas convulsiones.<sup>132,133,134</sup>

Basándonos en la amplia experiencia clínica se puede afirmar que las terapias dietéticas que alteran la fuente de energía son eficaces en el tratamiento de la epilepsia. Entre ellas se encuentran la DC clásica, con un alto contenido en grasa, bajo en HC y adecuado en proteínas, y sus derivadas, como la DC con MCT, la MAD y la LGIT.<sup>33,54</sup>

La evidencia disponible indica que la composición exacta de la DC per sé no parece afectar a su efecto anticonvulsivo siempre que se mantenga un grado determinado de cetosis y se eviten las fluctuaciones de la glucemia.<sup>64</sup>

Una revisión Cochrane de 2016 ha concluido que la DC clásica es una terapia eficaz contra la epilepsia.<sup>28</sup>

#### 4.4 Indicaciones

A falta de estudios de alta calidad metodológica que establezcan el momento y secuencia idónea para introducir la DC en los algoritmos terapéuticos de la epilepsia, existe un consenso de expertos publicado en 2009 que recomienda que esta dieta se ofrezca a niños en los que han fracasado 2 fármacos anticonvulsivos.<sup>30</sup>

En ciertas patologías específicas la DC podría ser utilizada incluso antes de intentar el tratamiento farmacológico. La DC es el tratamiento de elección en 2 enfermedades metabólicas concretas: El déficit de GLUT1<sup>135</sup> y el déficit de piruvato deshidrogenasa (PDHD).<sup>136</sup>

En el déficit de GLUT1 está dificultado el transporte de la glucosa a través de la barrera hemato-encefálica provocando convulsiones y alteraciones del desarrollo psicomotor.<sup>135</sup>

El PDHD es una metabolopatía mitocondrial en la que el piruvato no se puede metabolizar a acetil-CoA produciendo acidosis láctica y afectación grave de las funciones cerebrales.<sup>136</sup>

En estas 2 enfermedades metabólicas los cuerpos cetónicos producidos gracias a la DC permiten bypassar el defecto metabólico proporcionando un sustrato energético al cerebro.

También se ha utilizado en el déficit de fosfoglucoquinasa,<sup>137</sup> en la glucogenosis tipo V<sup>138</sup> y en errores mitocondriales de la cadena respiratoria.<sup>139</sup>

La DC también ha demostrado ser particularmente eficaz para el tratamiento de otras enfermedades epilépticas:

- Epilepsias mioclónicas, incluyendo el síndrome de Dravet (epilepsia mioclónica grave de la infancia) y la epilepsia mioclónica-astática responden especialmente bien a la DC.<sup>140,141,142,143</sup>
- Pacientes con síndrome de West con mala respuesta a corticoides y otros fármacos.<sup>144</sup>
- Pacientes con esclerosis tuberosa.<sup>145,146,147,148</sup>

La DC también se ha empleado con cierto éxito para el control de las crisis epilépticas de ciertas afecciones como la enfermedad de Lafora<sup>149</sup>, el síndrome de Rett<sup>150</sup>, el síndrome de Landau-Kleffner<sup>151</sup> y la panencefalitis esclerosante subaguda.<sup>152</sup>

Contrariamente a lo que se creía en los inicios de la DC, esta no sólo no está contraindicada genéricamente en las enfermedades mitocondriales de la cadena respiratoria sino que incluso podría ser beneficiosa, especialmente en la alteración del Complejo I.<sup>139</sup>

#### 4.5 Contraindicaciones

La DC implica un cambio en el metabolismo energético en el que dejan de utilizarse los hidratos de carbonos como fuente energética primaria para utilizarse las grasas. Por lo tanto los pacientes con alteraciones del metabolismo lipídico pueden presentar desequilibrios metabólicos fatales durante el ayuno o la privación de glúcidos. Antes de iniciar una DC es imprescindible excluir la existencia de defectos en el transporte y  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos.

Los ácidos grasos de cadena larga atraviesan la membrana mitocondrial unidos a la carnitina. Esta acción está mediada por la acción de la carnitina palmitoil-transferasa (CPT I y II) y por la carnitina translocasa. Dentro de la mitocondria los ácidos grasos son catabolizados a acetil-CoA a través de la  $\beta$ -oxidación. Posteriormente la acetil-CoA puede entrar en el ciclo de los ácidos tricarbónicos para producir energía o transformarse en cuerpos cetónicos.

La piruvato carboxilasa es el primer enzima que participa en la gluconeogénesis al catalizar la transformación de piruvato en oxalacetato. Su déficit hace que el mantenimiento de la glucemia dependa exclusivamente de la ingesta de glucosa o polisacáridos. La disminución radical en el aporte de hidratos de carbono pueden provocar hipoglucemias fatales en estos pacientes.

Por lo tanto las DC, y el ayuno, deben ser evitados en pacientes con alteraciones en las carnitinas, en la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos y en el déficit de piruvato carboxilasa. Su utilización en estos casos no sólo resultaría ineficaz sino que puede traer serias consecuencias como el coma o la muerte del paciente.

En el caso de la porfiria aguda intermitente, la paucidad de hidratos de carbono disponibles para la síntesis del grupo Hem puede desencadenar crisis de porfiria.<sup>30</sup>

En los pacientes con epilepsia focal clara, aunque no está formalmente contraindicado el tratamiento con DC, parece más eficaz el control con fármacos antiepilépticos y si estos fracasan recurrir a la cirugía resectiva.<sup>153</sup>

#### 4.6 Efectos adversos

La especial y muy desequilibrada composición de las dietas cetogénicas podría llevar al perjuicio de que efectos adversos tanto metabólicos como de tolerancia digestiva deberían ser muy frecuentes. Sin embargo, esta no es la conclusión que se extrae de la multitud de estudios publicados hasta la fecha.

Los efectos adversos más frecuentemente reportados son los relacionados con la tolerancia digestiva. De los 3 principios inmediatos, las grasas son más complejas de digerir y absorber. En el estómago, las grasas (triacilglicéridos, ésteres de colesterol, fosfolípidos, etc.) se mezclan y empiezan a emulsionarse gracias a su acción agitadora. Llegadas al intestino delgado, se mezclan con la bilis y terminan de emulsionarse. Sobres

estas grasas emulsionadas actúan los diferentes tipos de lipasa que convertirán los lípidos complejos en ácidos grasos libres, 2-monoacilglicéridos, lisofosfolípidos, colesterol, etc.

Los ácidos grasos libres y los monoglicéridos son absorbidos por los enterocitos. Los ácidos grasos con menos de 14 átomos de carbono, provenientes de los MCTs, entran en la circulación venosa y llegan al hígado a través de la vena porta. Los ácidos grasos con 14 o más átomos de carbono se reesterifican en el enterocito y entran en la circulación linfática en forma de quilomicrones.

Las disfunciones en la secreción biliar (de origen biliar, hepático o pancreático) o la saturación de los mecanismos digestivos pueden provocar intolerancias digestivas. Los triglicéridos de cadena media y corta se absorben más fácilmente pero tienen como contrapartida una mayor osmolaridad que puede ser peor tolerada en forma de dolores abdominales y diarrea por su efecto osmótico. El exceso de triglicéridos de cadena larga, cuya absorción es más compleja, puede dar lugar a esteatorrea y otros trastornos digestivos.

Entre el 12% y el 50% de los pacientes pediátricos en tratamiento con dietas cetogénicas se quejan de síntomas como vómitos, estreñimiento, diarrea, esteatorrea, estreñimiento, dolor abdominal o flatulencias.<sup>154</sup>

Además de los trastornos en la tolerancia digestiva, el exceso de grasas y la escasa ingesta de alimentos de origen vegetal sería previsible que pudiera provocar diversos trastornos metabólicos y carenciales que tampoco se han constatado de una manera significativa.

Además de los efectos secundarios digestivos, una dieta tan desequilibrada en principios inmediatos con gran cantidad de grasas y una escasa presencia de alimentos de origen vegetal sería previsible que generara problemas metabólicos y carenciales a corto y largo plazo. Sin embargo, aunque presentes, no se han comunicado de manera cualitativa ni cuantitativamente significativa.<sup>155,156</sup>

La complicación metabólica descrita con mayor frecuencia es la hiperuricemia, que se presenta entre el 2% y el 26% de los pacientes. También se han descrito la hipomagnesemia (5%), acidosis metabólica (2% - 5%), la hipocalcemia (2%) y alteraciones en el perfil del aminoácidoograma.<sup>45,157</sup>

Entre un 3% y un 7% de los pacientes presentan cálculos renales.<sup>158,159,160</sup> El 50% de estos cálculos son de ácido úrico, posiblemente en relación con la hiperuricemia tan frecuentemente reportada. Aunque también se ha encontrado un aumento de la incidencia de cálculos de calcio (fosfato y oxalato) y de cálculos mixtos de ácido úrico y calcio. El tratamiento con Policitra K se puede utilizar para la prevención secundaria de la formación de cálculos.<sup>158</sup> Es excepcional que la aparición de cálculos obligue a suspender la DC.

Se han descrito con frecuencia déficits de vitamina D y del complejo B así como déficits de carnitina.<sup>161</sup> Hay autores que recomiendan sistemáticamente la suplementación de carnitina. La causa de este déficit no está clara puesto que las DC no suelen ser restrictivas en proteínas de origen animal, que es la principal fuente de carnitina en la dieta. Quizá la explicación hay que buscarla en la aumentada utilización de la carnitina por estos pacientes debido al alto contenido en grasas de la DC.

#### 4.7 Implementación, mantenimiento y duración de la dieta

##### **Implementación**

Las prácticas de implementación de la DC tienen su origen en el uso histórico del ayuno periódico para tratar las convulsiones, por eso, en muchos centros el ayuno forma parte de la iniciación a la DC. Debido a la preocupación de que el ayuno pueda provocar hipoglucemia, acidosis, náuseas, vómitos, deshidratación, anorexia, letargo y un mínimo riesgo de aumento de las convulsiones, la mayoría de los centros comienzan la DC en el hospital, de forma que el paciente pueda ser vigilado de cerca y, en caso de ser necesario, reciba atención médica de forma inmediata.

La hospitalización también proporciona la oportunidad de enseñar a los cuidadores cómo manejarse posteriormente en su domicilio con la DC, calculando las raciones, pesando los alimentos o diseñando menús.

El método tradicional de inicio de la DC implica un período de ayuno en el que no se pueden ingerir líquidos que contengan HC y en el que los niveles de glucemia son medidos periódicamente.

La duración del ayuno oscila entre 12 h y 72 horas, ya que los niños no deben permanecer en ayunas más de 72 horas. Una vez conseguido el estado cetonémico se introduce la DC gradualmente a lo largo de 3 días con incrementos de 1/3 de las necesidades calóricas cada día, siempre y cuando se mantenga la cetonemia.

Otra manera de comenzar con la DC es aportando la totalidad de las calorías necesarias desde el principio pero aumentando el ratio cetogénico diariamente, partiendo de 1:1, 2:1, 3:1 hasta llegar a 4:1, permitiendo que el paciente se vaya adaptando progresivamente a la creciente concentración de grasa.<sup>162</sup>

En la mayoría de los ensayos clínicos de eficacia de la DC se ha utilizado el protocolo de inicio mediante ayuno seguido de un aumento gradual del aporte calórico.

Sin embargo, hoy en día, existen estudios retrospectivos y prospectivos que demuestran que el ayuno no es necesario para alcanzar la cetosis y que los protocolos de inicio gradual ofrecen una eficacia similar en el control de las convulsiones a los 3 meses con una frecuencia e intensidad de efectos secundarios relacionados con el ayuno significativamente menor (pérdida de peso, hipoglucemias, necesidad de aporte de líquidos intravenosos para rehidratación o la acidosis).<sup>162</sup> Por lo tanto, el uso de protocolos de ayuno se basa en la práctica individual de cada centro hospitalario.

Sin embargo, algunas evidencias sugieren que el inicio mediante ayuno reduce más rápidamente las crisis, por lo que puede ser más útil cuando se desea una respuesta más inmediata.<sup>163,164</sup>

## **Mantenimiento**

Los niños en tratamiento con DC deben ser evaluados regularmente tanto por el dietista/nutricionista como por el neurólogo. El niño debe verse inicialmente al menos cada 3 meses después del alta hospitalaria, manteniendo un contacto telefónico con el equipo de DC entre visitas. Los menores de un año deberían ser vistos cada 2-4 semanas y el contacto telefónico con el equipo de DC debería ser más frecuente.

Otros niños que requieren atención adicional son los paralíticos cerebrales, los que presentan dificultades persistentes a la hora de consumir la DC, los que han sufrido alguna enfermedad tras el inicio de la dieta o aquellos cuya curva de crecimiento es igual o menor al percentil 5.

Después de 1 año, las visitas se pueden espaciar cada 6 meses manteniendo igualmente el contacto telefónico con el equipo de especialistas.

Los padres o cuidadores del niño en tratamiento con DC se encargarán de evaluar diariamente o casi diariamente su cetosis, mediante tiras reactivas que miden los CC en orina.<sup>165</sup>

Una dieta equilibrada aporta las calorías, proteínas, vitaminas y minerales suficientes. No es el caso de la DC, debido a la limitación de frutas, verduras, cereales o alimentos ricos en calcio, por ello es esencial la suplementación de vitaminas del grupo B, vitamina D y calcio. Regularmente se deben controlar los parámetros antropométricos y bioquímicos para asegurar un aporte adecuado de calorías, proteínas, vitaminas y OE, y vigilar que los niveles de colesterol y triglicéridos no alcancen cifras patológicas. Algunos neurólogos realizan además un EEG.<sup>166,167,168</sup>

Existe un multivitamínico diseñado para los niños alérgicos o en tratamiento con DC. NanoVM (Solace Nutrición, Rockville, MD, EE.UU.) Es un producto prácticamente libre de HC y cumple con el 100% de las necesidades de micronutrientes de la población infantil.

Fórmulas poliméricas específicas para DC, como el KetoCal, están suplementadas con vitaminas y OE, siendo menos frecuente la necesidad de suplementación o los déficit alimentarios que cuando se utilizan en la elaboración de la DC clásica o con MCT.

## **Duración**

La interrupción de la DC se realiza de manera individualizada en función de la respuesta de cada paciente a la dieta. En la mayoría de los casos se aconseja continuar con la dieta, aunque resulte aparentemente ineficaz, durante al menos tres meses.

Datos recientes sugieren que el 75% de los niños respondedores responden en los primeros 14 días de DC. En caso de que las convulsiones empeoren tras iniciar la DC, ésta puede ser interrumpida inmediatamente.<sup>125</sup>

En los niños con una reducción de las convulsiones mayor del 50%, la dieta se puede suspender después de aproximadamente dos años. Sin embargo, en niños en los que el control de convulsiones es casi completo, mayor del 90%, y los efectos secundarios escasos, la dieta se puede mantener de forma casi indefinida, entre 6 y 12 años.

El criterio de duración de 2 años se basa en que es un periodo de tiempo similar al utilizado para los medicamentos anticonvulsivos, que a menudo se interrumpen cuando los niños llevan ese tiempo libres de crisis.<sup>169</sup>

Los niños con GLUT-1, PDHD, o con esclerosis tuberosa puede requerir más tiempo de tratamiento dietético. En los casos en los que mediante la DC se consiguió la ausencia de convulsiones, un 80% de esos niños se mantendrá libre de convulsiones tras la interrupción de la dieta.

Sin embargo, el riesgo de recurrencia es mayor en aquellos con un EEG epileptiforme, anomalías estructurales en la neuroimagen o esclerosis tuberosa.<sup>148</sup>

Aunque la dieta puede interrumpirse bruscamente en caso de emergencia, por lo general en una unidad de cuidados intensivos, lo más habitual es bajar gradualmente la relación cetogénica durante dos o tres meses. Una vez perdida la cetosis urinaria se pueden introducir los alimentos ricos en HC. Esta recomendación imita el destete gradual de los fármacos anticonvulsivos.

Durante este período de destete dietético se recomienda continuar con los suplementos nutricionales.

Si las convulsiones empeoran, el ratio cetogénico puede ser aumentado de nuevo hasta el que previamente había resultado efectivo. En la mayoría (58%) de estos casos, el control de las convulsiones puede ser alcanzado de nuevo, bien con la DC o con FAE.<sup>148</sup>

## 5. Conclusiones

- Después de un siglo de uso clínico, no se conoce exactamente su mecanismo de acción aunque se sabe que la glucopenia, los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos juegan un papel fundamental.
- Las dietas cetogénicas disponibles son: La Dieta Cetogénica clásica, la Dieta Cetogénica con MCT, la Dieta Atkins Modificada y la Dieta con Bajo Índice Glucémico. Todas ellas con diferentes ratios lipídico : no-lipídico pero con un punto en común LA INDUCCIÓN DE CETOSIS MANTENIDA
- El ayuno al inicio de la Dieta Cetogénica y la Restricción Calórica no parecen mejorar los resultados a medio y largo plazo.
- El control de las convulsiones mejora cuando inicialmente se administran Dietas Cetogénicas con ratios iguales o superiores a 3:1.
- La máxima eficacia se consigue tras varios días o semanas de tratamiento.
- La Dieta Cetogénica, y en especial la cetosis mantenida, debe cumplirse estrictamente para mantener el efecto anticonvulsivo.
- Se debe considerar suspender de la dieta si después de tres meses no ha aportado ningún beneficio.
- La Dieta Cetogénica disminuye el número de crisis en aproximadamente dos tercios de los pacientes con epilepsia refractaria y elimina prácticamente las crisis en aproximadamente un tercio de los pacientes.
- La Dieta Cetogénica está contraindicada, y puede resultar fatal, en pacientes con alteraciones metabólicas del catabolismo lipídico, con déficit de piruvato decarboxilasa y con porfiria aguda intermitente.

- Si la Dieta Cetogénica es efectiva, transcurridos unos meses se puede disminuir el ratio cetogénico para hacer la dieta más atractiva y fácil de cumplir, sin que por ello pierda eficacia en la mayoría de los casos.
- En general, cuando la dieta es eficaz se mantiene durante unos 2 años.
- En niños con remisión completa de las convulsiones y en ciertos tipos específicos de epilepsia como el déficit de GLUT1, déficit de piruvato deshidrogenasa o esclerosis tuberosa, la dieta se puede mantenerse de forma casi indefinida.
- La Dieta Cetogénica puede tener efectos adversos, sobre todo digestivos pero también analíticos, aunque el riesgo de que éstos sean graves es mínimo y no suele obligar a suspender la dieta.

## Bibliografía

<sup>1</sup> Berg AT, Berkovic SF, Brodie M, Bruchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.

<sup>2</sup> Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia*. 2011;52(6):1058-62.

<sup>3</sup> Hauser W, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935–1967. *Epilepsia*. 1975;16(1):1-66.

<sup>4</sup> Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.

<sup>5</sup> Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, Brinkmann U, Smith A, Goldstein DB, et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med*. 2003;348(15):1442-8.

<sup>6</sup> Arroyo S, Brodie MJ, Avanzini G, Baumgartner C, Chiron C, Dulac O, et al. Is refractory epilepsy preventable? *Epilepsia*. 2002;43(4):437-44.

<sup>7</sup> Mula M, Cock HR. More than seizures: improving the lives of people with refractory epilepsy. *Eur J Neurol*. 2015 Jan;22(1):24-30.

<sup>8</sup> Temkin O. *The falling sickness; a history of epilepsy from the Greeks to the beginnings of modern neurology*. 2nd edn. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1971. p. 60.

<sup>9</sup> *A disease once sacred. a history of the medical understanding of epilepsy*. Mervyn J. Eadie and Peter F. Bladin. 2001. Eastleigh: John Libbey.

<sup>10</sup> Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res*. 2009;85(1):31-45.

<sup>11</sup> Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG, de Krom MC, Knottnerus JA. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia*. 2002;43(11):1402–09.

<sup>12</sup> Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia*. 1997;38(12):1275-82.

- 
- <sup>13</sup> Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*. 2001;42(3):357-62.
- <sup>14</sup> Shinnar S. The new ILAE classification. *Epilepsia*. 2010; 51(4):715-7.
- <sup>15</sup> National Clinical Guideline Centre (UK). National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance .The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care: Pharmacological Update of Clinical Guideline 20. London: Royal College of Physicians (UK); 2012 Jan.
- <sup>16</sup> Garnett WR. Antiepileptic drug treatment: outcomes and adherence. *Pharmacotherapy*. 2000;20:191-9.
- <sup>17</sup> Holland KD. Efficacy, pharmacology, and adverse effects of antiepileptic drugs. *Neurol Clin*. 2001;19(2):313-45.
- <sup>18</sup> Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet*. 2001;357(9251):216-22.
- <sup>19</sup> Asconapé JJ. Some common issues in the use of antiepileptic Drugs. *Sem Neurol*. 2002;22(1):27-39.
- <sup>20</sup> Binnie CD, Polkey CE, International League Against Epilepsy. Comisión on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993-1997: Recommended Standards. *Epilepsia*. 2000; 41(10):1346-9.
- <sup>21</sup> Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery-European standards. European Federation of Neurological Societies Task Force. *Eur J Neurol*. 2000;7(1):119-22.
- <sup>22</sup> Cross JH, Jayakar P, Nordli D, Delalande O, Duchowny M, Wieser HG, et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2006;47(6):952-9.
- <sup>23</sup> Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*. 2001;124(9):1683-700.
- <sup>24</sup> Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg*. 2011;115:1248-55.
- <sup>25</sup> Fisher R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51(5):899-908.
- <sup>26</sup> Danial NN, Hartman AL, Stafstrom CE, Thio LL. How Does the Ketogenic Diet Work? Four Potential Mechanisms. *J Child Neurol*.2013;28(8):1027-33.
- <sup>27</sup> Geyelin HR. Fasting as a method for treating epilepsy. *Med Rec*. 1921; 99:1037-39.
- <sup>28</sup> Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 2:CD001903. COCHRANE
- <sup>29</sup> Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(6):500-6.
- <sup>30</sup> Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Bergqvist AGC, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the international ketogenic diet study group. *Epilepsia*. 2009;50:304-17.
- <sup>31</sup> Freeman JM, Kossoff EH. Ketosis and the Ketogenic Diet, 2010: Advances in Treating Epilepsy and Other Disorders. *Adv Pediatr*. 2010;57(1):315-29.
- <sup>32</sup> Wilder RM. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bulletin*. 1921; 2:307-8.

- 
- <sup>33</sup> Freeman JM, Vining EPG, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly MT. The efficacy of the ketogenic diet—1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics*. 1998; 102(6):1358-63.
- <sup>34</sup> Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics*. 2007;119(3):535-43.
- <sup>35</sup> Kossoff EH, McGrogan JR. Worldwide use of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2005;46(2):280-9.
- <sup>36</sup> Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol*. 2006; 21:193-8.
- <sup>37</sup> Neal EG, Chaffe HM, Schwartz RH, Lawson M, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross JH. The ketogenic diet in the treatment of epilepsy in children: a randomised, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(6):500-6.
- <sup>38</sup> Kossoff EH. More fat and fewer seizures: dietary therapies for epilepsy. *Lancet Neurol*. 2004;3(7):415-20.
- <sup>39</sup> Lee PR, Kossoff EH. Dietary treatments for epilepsy: Management guidelines for the general practitioner. *Epilepsy Behav*. 2011;21(2):115-21.
- <sup>40</sup> Seo JH, Lee YM, Lee JS, Kang HC, Kim HD. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid:nonlipid ratios—comparison of 3:1 with 4:1 diet. *Epilepsia*. 2007;48(4):801-5..
- <sup>41</sup> Hosain SA, La Vega-Talbott M, Solomon GE. Ketogenic diet in pediatric epilepsy patients with gastrostomy feeding. *Pediatr Neurol*. 2005;32(2):81-3.
- <sup>42</sup> Kossoff EH, McGrogan JR, Freeman JM. Benefits of an all-liquid ketogenic diet. *Epilepsia*. 2004; 45(9):1163.
- <sup>43</sup> Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable child epilepsy. *Neurology*. 1971;21(11):1097-103.
- <sup>44</sup> Liu YC. Medium chain triglyceride (MCT) ketogenic therapy. *Epilepsia*. 2008;49(8):33-6.
- <sup>45</sup> Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, Aynsley-Green A. Ketogenic diet in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. *Dev Med Child Neurol*. 1989;31(2):145-51.
- <sup>46</sup> Kossoff EH, Cervenka MC, Henry BJ, Haney CA, Turner Z. A decade of the modified Atkins diet (2003–2013): Results, insights, and future directions. *Epilepsy Behav*. 2013;29(3):437-42.
- <sup>47</sup> Kossoff EH, Krauss GL, McGrogan JR, Freeman JM. Efficacy of the Atkins diet as therapy for intractable epilepsy. *Neurology*. 2003;61(12):1789-91.
- <sup>48</sup> Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, Kim S, Stafford RS, Balise RR, Kraemer HC y King AC. 2007. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A TO Z Weight Loss Study: a randomized trial. *JAMA*. 2007;297(9):969-77.
- <sup>49</sup> Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP. A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(2):421-4.
- <sup>50</sup> Kossoff EH, Turner Z, Bluml RM, Pyzik PL, Vining EP. A randomized, crossover comparison of daily carbohydrate limits using the modified Atkins diet. *Epilepsy Behav*. 2007;10(3):432-6.
- <sup>51</sup> Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology*. 2005;65(11):1810-12.
- <sup>52</sup> Bough KJ, Wetherington J, Hassel B, Pare JF, Gawryluk JW, Greene JG, Shaw R, Smith Y, Geiger JD, Dingledine RJ. Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. *Ann Neurol*. 2006;60(2):223-35.

- 
- <sup>53</sup> DeVivo DC, Leckie MP, Ferrendelli JS, McDougal DB Jr. Chronic ketosis and cerebral metabolism. *Ann Neurol*. 1978;3(4):331-7.
- <sup>54</sup> Freeman J, Veggiotti P, Lanzi G, Tagliabue A, Perucca E. The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Res*. 2006;68(2):145-80.
- <sup>55</sup> Vodickova L, Frantik E, Vodickova A. Neurotropic effects and blood levels of solvents at combined exposures: binary mixtures of toluene, o-xylene and acetone in rats and mice. *Cent Eur J Public Health*. 1995;3(2):57-64.
- <sup>56</sup> Thavendiranathan P, Mendonca A, Dell C, Likhodii SS, Musa K, Iracleous C, Cunnane SC, Burnham WM. The mct ketogenic diet: effects on animal seizure models. *Exp Neurol*. 2000;161(2):696-703.
- <sup>57</sup> Helmholtz HF, Keith HM. Eight years' experience with the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *JAMA*. 1930; 95:707-9.
- <sup>58</sup> Keith HM. Factors influencing experimentally produced convulsions. *Arch Neuropsych*. 1933;29(1):148-54.
- <sup>59</sup> Hold KM, Sirisoma NS, Ikeda T, Narahashi T, Casida JE. Alphathujone (the active component of absinthe): gamma-aminobutyric acid type a receptor modulation and metabolic detoxification. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(8):3826-31.
- <sup>60</sup> Likhodii SS, Serbanescu I, Cortez MA, Murphy P, Snead OC, III, Burnham WM. Anticonvulsant properties of acetone, a brain ketone elevated by the ketogenic diet. *Ann Neurol*. 2003;54(2):219-26.
- <sup>61</sup> Seymour KJ, Bluml S, Sutherling J, Sutherling W, Ross BD. Identification of cerebral acetone by 1h-mrs in patients with epilepsy controlled by ketogenic diet. *Magma*. 1999;8(1):33-42.
- <sup>62</sup> Thio LL, Wong M, Yamada KA. Ketone bodies do not directly alter excitatory or inhibitory hippocampal synaptic transmission. *Neurology*. 2000;54(2):325-31.
- <sup>63</sup> Donevan SD, White HS, Anderson GD, Rho JM. Voltagedependent block of N-methyl-D-aspartate receptors by the novel anticonvulsant dibenzylamine, a bioactive constituent of l-(+)-betahydroxybutyrate. *Epilepsia*. 2003; 44(10):1274-9.
- <sup>64</sup> Vamecq J, Vallee L, Lesage F, Gressens P, Stables JP. Antiepileptic popular ketogenic diet: emerging twists in an ancient story. *Prog Neurobiol*. 2005;75(1):1-28.
- <sup>65</sup> Lesage F. Pharmacology of neuronal background potassium channels. *Neuropharmacology*. 2003;44(1):1-7.
- <sup>66</sup> Franks NP, Honore E. The trex k2p channels and their role in general anaesthesia and neuroprotection. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25(11): 601-8.
- <sup>67</sup> Greene AE, Todorova MT, Seyfried TN. Perspectives on the metabolic management of epilepsy through dietary reduction of glucose and elevation of ketone bodies. *J Neurochem*. 2003;86(3):529-37.
- <sup>68</sup> Greene AE, Todorova MT, McGowan R, Seyfried TN. Caloric restriction inhibits seizure susceptibility in epileptic el mice by reducing blood glucose. *Epilepsia*. 2001; 42(11):1371-8.
- <sup>69</sup> Schwartzkroin PA. Mechanisms underlying the anti-epileptic efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsy Res*. 1999;37(3):171-80.
- <sup>70</sup> Seino S, Miki T. Physiological and pathophysiological roles of atp-sensitive k+ channels. *Prog Biophys Mol Biol*. 2003; 81(2):133-76.
- <sup>71</sup> Iadarola MJ, Gale K. Substantia nigra: site of anticonvulsant activity mediated by gamma-aminobutyric acid. *Science*. 1982;218(4578):1237-40.

- 
- <sup>72</sup> Hicks GA, Hudson AL, Henderson G. Localization of high affinity [3H]glibenclamide binding sites within the substantia nigra zona reticulata of the rat brain. *Neuroscience*. 1994; 61(2):285-92.
- <sup>73</sup> Pan JW, Bebin EM, Chu WJ, Hetherington HP. Ketosis and epilepsy: 31p spectroscopic imaging at 4.1 t. *Epilepsia*. 1999;40(6):703-7.
- <sup>74</sup> Dubinsky WP, Mayorga-Wark O, Schultz SG. Colocalization of glycolytic enzyme activity and katp channels in basolateral membrane of necturus enterocytes. *Am J Physiol*. 1998;275(6 Pt 1):C1653-9.
- <sup>75</sup> Dhar-Chowdhury P, Harrell MD, Han SY, Jankowska D, Parachuru L, Morrissey A, Srivastava S, Liu W, Malester B, Yoshida H, Coetzee WA. The glycolytic enzymes, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, triose-phosphate isomerase, and pyruvate kinase are components of the k(atp) channel macromolecular complex and regulate its function. *J Biol Chem*. 2005;280(46):38464-70.
- <sup>76</sup> Jovanovic S, Du Q, Crawford RM, Budas GR, Stajlar I, Jovanovic A. Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase serves as an accessory protein of the cardiac sarcolemmal k(atp) channel. *EMBO Rep*. 2005;6(9): 848-52.
- <sup>77</sup> Avellini L, Terracina L, Gaiti A. Linoleic acid passage through the blood-brain barrier and a possible effect of age. *Neurochem Res*. 1994;19(2):129-33.
- <sup>78</sup> Stafstrom CE1, Ockuly JC, Murphree L, Valley MT, Roopra A, Sutula TP. Anticonvulsant and antiepileptic actions of 2-deoxy-D-glucose in epilepsy models. *Ann Neurol*. 2009;65(4):435-47.
- <sup>79</sup> Shyng SL, Nichols CG. Membrane phospholipid control of nucleotide sensitivity of katp channels. *Science*. 1998;282(5391):1138-41.
- <sup>80</sup> Leaf A, Xiao YF, Kang JX, Billman GE. Prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Pharmacol Ther*. 2003;98(3):355-77.
- <sup>81</sup> Xiao YF, Wright SN, Wang GK, Morgan JP, Leaf A. Fatty acids suppress voltage-gated Na<sup>+</sup> currents in hek293t cells transfected with the alpha-subunit of the human cardiac Na<sup>+</sup> channel. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(5):2680-5.
- <sup>82</sup> Xiao Y, Li X. Polyunsaturated fatty acids modify mouse hippocampal neuronal excitability during excitotoxic or convulsant stimulation. *Brain Res*. 1999;846(1):112-21.
- <sup>83</sup> Fraser DD, Whiting S, Andrew RD, Macdonald EA, Musa-Veloso K, Cunnane SC. Elevated polyunsaturated fatty acids in blood serum obtained from children on the ketogenic diet. *Neurology*. 2003;60(6):1026-9.
- <sup>84</sup> Taha AY, Ryan MA, Cunnane SC. Despite transient ketosis, the classic high-fat ketogenic diet induces marked changes in fatty acid metabolism in rats. *Metabolism*. 2005;54(9):1127-32.
- <sup>85</sup> Schlanger S, Shinitzky M, Yam D. Diet enriched with omega- 3 fatty acids alleviates convulsion symptoms in epilepsy patients. *Epilepsia*. 2002;43(1):103-4.
- <sup>86</sup> Sampath H, Ntambi JM. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. *Nutr Rev*. 2004;62(9):333-9.
- <sup>87</sup> Diano S, Matthews RT, Patrylo P, Yang L, Beal MF, Barnstable CJ, Horvath TL. Uncoupling protein 2 prevents neuronal death including that occurring during seizures: a mechanism for preconditioning. *Endocrinology*. 2003;144(11):5014-21.
- <sup>88</sup> Jaburek M, Varecha M, Gimeno RE, Dembski M, Jezek P, Zhang M, Burn P, Tartaglia LA, Garlid KD. Transport function and regulation of mitochondrial uncoupling proteins 2 and 3. *J Biol Chem*. 1999;274(37):26003-7.
- <sup>89</sup> Garlid KD, Jaburek M, Jezek P. Mechanism of uncoupling protein action. *Biochem Soc Trans*. 2001;29(6):803-6.

- 
- <sup>90</sup> Andrews ZB, Diano S, Horvath TL. Mitochondrial uncoupling proteins in the CNS: in support of function and survival. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(11):829-40.
- <sup>91</sup> Kovacs R, Schuchmann S, Gabriel S, Kann O, Kardos J, Heinemann U. Free radical-mediated cell damage after experimental status epilepticus in hippocampal slice cultures. *J Neurophysiol*. 2002;88(6):2909-18.
- <sup>92</sup> Sullivan PG, Dube C, Dorenbos K, Steward O, Baram TZ. Mitochondrial uncoupling protein-2 protects the immature brain from excitotoxic neuronal death. *Ann Neurol*. 2003;53(6):711-7.
- <sup>93</sup> Veech RL. The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004;70(3):309-19.
- <sup>94</sup> Sampath H, Ntambi JM. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annu Rev Nutr*. 2005;25:317-40.
- <sup>95</sup> Cullingford TE. The ketogenic diet; fatty acids, fatty acid-activated receptors and neurological disorders. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004;70(3):253-64.
- <sup>96</sup> Noh HS, Lee HP, Kim DW, Kang SS, Cho GJ, Rho JM, Choi WS. A cDNA microarray analysis of gene expression profiles in rat hippocampus following a ketogenic diet. *Brain Res Mol Brain Res*. 2004;129(1-2):80-7.
- <sup>97</sup> Kunz WS, Kudin AP, Vielhaber S, Blumcke I, Zschratte W, Schramm J, Beck H, Elger CE. Mitochondrial complex I deficiency in the epileptic focus of patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2000;48(5):766-73.
- <sup>98</sup> Kann O, Kovacs R, Njunting M, Behrens CJ, Otahal J, Lehmann TN, Gabriel S, Heinemann U. Metabolic dysfunction during neuronal activation in the *ex vivo* hippocampus from chronic epileptic rats and humans. *Brain*. 2005;128(10):2396-407.
- <sup>99</sup> Hulbert AJ, Else PL. Mechanisms underlying the cost of living in animals. *Annu Rev Physiol*. 2000;62:207-35.
- <sup>100</sup> Xiong ZQ, Stringer JL. Sodium pump activity, not glial spatial buffering, clears potassium after epileptiform activity induced in the dentate gyrus. *J Neurophysiol*. 2000;83(3):1443-51.
- <sup>101</sup> Giorgi FS, Pizzanelli C, Biagioni F, Murri L, Fornai F. The role of norepinephrine in epilepsy: from the bench to the bedside. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004;28(5):507-24.
- <sup>102</sup> Weinschenker D, Szot P. The role of catecholamines in seizure susceptibility: new results using genetically engineered mice. *Pharmacol Ther*. 2002;94(3):213-33.
- <sup>103</sup> Szot P, Weinschenker D, Rho JM, Storey TW, Schwartzkroin PA. Norepinephrine is required for the anticonvulsant effect of the ketogenic diet. *Brain Res Dev Brain Res*. 2001;129(2):211-4.
- <sup>104</sup> Watanabe M, Maemura K, Kanbara K, Tamayama T, Hayasaki H. GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs. *Int. Rev. Cytol*. 2002;213:1-47.
- <sup>105</sup> Bough KJ, Gudi K, Han FT, Rathod AH, Eagles DA. An anticonvulsant profile of the ketogenic diet in the rat. *Epilepsy Res*. 2002;50(3):313-25.
- <sup>106</sup> Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Horyn O, Lazarow A, Luhovyy B, Wehrli S. Response of brain amino acid metabolism to ketosis. *Neurochem Int*. 2005;47(1-2):119-28.
- <sup>107</sup> Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Grunstein R. Effects of ketone bodies on astrocyte amino acid metabolism. *J Neurochem*. 1997;69(2):682-92.

- 
- <sup>108</sup> Wang ZJ, Bergqvist C, Hunter JV, Jin D, Wang DJ, Wehrli S, Zimmerman RA. In vivo measurement of brain metabolites using twodimensional double-quantum mr spectroscopy—exploration of gaba levels in a ketogenic diet. *Magn Reson Med.* 2003;49(4):615-9.
- <sup>109</sup> Dahlin M, Elfving A, Ungerstedt U, Amark P. The ketogenic diet influences the levels of excitatory and inhibitory amino acids in the csf in children with refractory epilepsy. *Epilepsy Res.* 2005;64(3):115-25.
- <sup>110</sup> Attwell D, Laughlin SB. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001;21(10):1133-45.
- <sup>111</sup> Williamson A, Patrylo PR, Pan J, Spencer DD, Hetherington H. Correlations between granule cell physiology and bioenergetics in human temporal lobe epilepsy. *Brain.* 2005;128(5):1199-208.
- <sup>112</sup> Stafstrom CE. Animal models of the ketogenic diet: what have we learned, what can we learn? *Epilepsy Res.* 1999;37(3):241-59.
- <sup>113</sup> Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR, Cnaan A, Stallings VA. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia.* 2005;46(11):1810-9.
- <sup>114</sup> Raju KN, Gulati S, Kabra M, Agarwala A, Sharma S, Pandey RM, Kalra V. Efficacy of 4:1 (classic) versus 2.5:1 ketogenic ratio diets in refractory epilepsy in young children: a randomized open labeled study. *Epilepsy Res.* 2011;96(1-2):96-100.
- <sup>115</sup> Vining EP, Freeman JM, Ballaban-Gil K, Camfield CS, Camfield PR, Holmes GL, Shinnar S, Shuman R, Trevathan E, Wheless JW. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol.* 1998;55(11):1433-7.
- <sup>116</sup> Mak SC, Chi CS, Wan CJ. Clinical experience of ketogenic diet on children with refractory epilepsy. *Acta Paediatr Taiwan.* 1999;40(2):97-100.
- <sup>117</sup> Dekaban AS. Plasma lipids in epileptic children treated with the high fat diet. *Arch Neurol.* 1966;15(2):177-84.
- <sup>118</sup> Bough KJ, Yao SG, Eagles DA. Higher ketogenic diet ratios confer protection from seizures without neurotoxicity. *Epilepsy Res.* 2000;38(1):15-25.
- <sup>119</sup> Eagles DA, Boyd SJ, Kotak A, Allan F. Calorie restriction of a high-carbohydrate diet elevates the threshold of ptz-induced seizures to values equal to those seen with a ketogenic diet. *Epilepsy Res.* 2003;54(1):41-52.
- <sup>120</sup> Freeman JM, Kelley MT, Freeman JB. *The ketogenic diet: a treatment for epilepsy*, 3rd ed. Demos, New York.
- <sup>121</sup> Appleton DB, DeVivo DC. An animal model for the ketogenic diet. *Epilepsia.* 1974;15(2):211-27.
- <sup>122</sup> Rho JM, Kim DW, Robbins CA, Anderson GD, Schwartzkroin PA. Age-dependent differences in flurothyl seizure sensitivity in mice treated with a ketogenic diet. *Epilepsy Res.* 1999;37(3):233-40.
- <sup>123</sup> Huttenlocher PR. Ketonemia and seizures: metabolic and anticonvulsant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy. *Pediatr Res.* 1976;10(5):536-40.
- <sup>124</sup> Bough KJ, Valiyil R, Han FT, Eagles DA. Seizure resistance is dependent upon age and calorie restriction in rats fed a ketogenic diet. *Epilepsy Res.* 1999;35(1):21-8.
- <sup>125</sup> Morris AA. Cerebral ketone body metabolism. *J Inher Metab Dis.* 2005;28(2):109-21.
- <sup>126</sup> Mady MA, Kossoff EH, McGregor AL, Wheless JW, Pyzik PL, Freeman JM. The ketogenic diet: adolescents can do it, too. *Epilepsia.* 2003;44(6):847-51.

- 
- <sup>127</sup> Nordli DR, Jr., Kuroda MM, Carroll J, Koenigsberger DY, Hirsch LJ, Bruner HJ, Seidel WT, De Vivo DC. Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics*. 2001;108(1):129-33.
- <sup>128</sup> Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Vining EP, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics*. 2002;109(5):780-3.
- <sup>129</sup> Sirven J, Whedon B, Caplan D, Liporace J, Glosser D, O'Dwyer J, Sperling MR. The ketogenic diet for intractable epilepsy in adults: preliminary results. *Epilepsia*. 1999;40(12):1721-26.
- <sup>130</sup> Coppola G, Veggiotti P, Cusmai R, Bertoli S, Cardinali S, Dionisi-Vici C, Elia M, Lispi ML, Sarnelli C, Tagliabue A, Toraldo C, Pascotto A. The ketogenic diet in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: an italian multicentric experience. *Epilepsy Res*. 2002; 48(3):221-7.
- <sup>131</sup> Livingston S. (1972) Comprehensive management of epilepsy in infancy, childhood and adolescence. In Livingston S (Ed) *Dietary treatment of epilepsy*. Charles C. Thomas, Springfield, IL, pp. 378–405.
- <sup>132</sup> Mahoney AW, Hendricks DG, Bernhard N, Sisson DV. Fasting and ketogenic diet effects on audiogenic seizures susceptibility of magnesium deficient rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1983;18(5):683-7.
- <sup>133</sup> Bough KJ, Matthews PJ, Eagles DA. A ketogenic diet has different effects upon seizures induced by maximal electroshock and by pentylenetetrazole infusion. *Epilepsy Res*. 2000;38(2-3):105-14.
- <sup>134</sup> Bough KJ, Schwartzkroin PA, Rho JM. Calorie restriction and ketogenic diet diminish neuronal excitability in rat dentate gyrus in vivo. *Epilepsia*. 2003;44(6):752-60.
- <sup>135</sup> Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome—2007 update. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(9):707-16.
- <sup>136</sup> Wexler ID, Hemalatha SG, McConnell J, Buist NR, Dahl HH, Berry SA, Cederbaum SD, Patel MS, Kerr DS. Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. Studies in patients with identical mutations. *Neurology*. 1997;49(6):1655-61.
- <sup>137</sup> Swoboda KJ, Specht L, Jones HR, Shapiro F, DiMauro S, Korson M. Infantile phosphofructokinase deficiency with arthrogyposis: clinical benefit of a ketogenic diet. *J Pediatr*. 1997;131(6):932-4.
- <sup>138</sup> Busch V, Gempel K, Hack A, Muller K, Vorgerd M, Lochmuller H, Baumeister FA. Treatment of glycogenosis type V with ketogenic diet. *Ann Neurol*. 2005;58(2):341.
- <sup>139</sup> Kang HC, Lee YM, Kim HD, Lee JS, Slama A. Safe and effective use of the ketogenic diet in children with epilepsy and mitochondrial respiratory chain complex defects. *Epilepsia*. 2007;48(1):82-8.
- <sup>140</sup> Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, Funatsuka M, Sakauchi M, Shirakawa S, Osawa M. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics*. 2002; 33(3):122-32.
- <sup>141</sup> Caraballo RH, Cersosimo RO, Sakr D, Cresta A, Escobal N, Fejerman N. Ketogenic diet in patients with myoclonic-astatic epilepsy. *Epileptic Disord*. 2006;8(2):151-5.
- <sup>142</sup> Kilaru S, Bergqvist AG. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Epilepsia*. 2007;48(9):1703-7.
- <sup>143</sup> Korff C, Laux L, Kelley K, Goldstein J, Koh S, Nordli D Jr. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy): a retrospective study of 16 patients. *J Child Neurol*. 2007;22(2):185-94.
- <sup>144</sup> Eun SH, Kang HC, Kim DW, Kim HD. Ketogenic diet for treatment of infantile spasms. *Brain Dev*. 2006;28(9):566-71.
- <sup>145</sup> Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH, McGrogan JR, Freeman JM. (2005) Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2005;46(10):1684-6.

- 
- <sup>146</sup> Coppola G, Klepper J, Ammendola E, Fiorillo M, della Corte R, Capano G, Pascotto A. The effects of the ketogenic diet in refractory partial seizures with reference to tuberous sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2006;10(3):148-51.
- <sup>147</sup> Kossoff EH, Turner Z, Bergey GK. Home-guided use of the ketogenic diet in a patient for over twenty years. *Pediatr Neurol*. 2007;36(6):424-5.
- <sup>148</sup> Martinez CC, Pyzik PL, Kossoff EH. Discontinuing the ketogenic diet in seizure-free children: recurrence and risk factors. *Epilepsia*. 2007;48(1):187-90.
- <sup>149</sup> Cardinali S, Canafoglia L, Bertoli S, Franceschetti S, Lanzi G, Tagliabue A, Veggiotti P. A pilot study of a ketogenic diet in patients with Lafora body disease. *Epilepsy Res*. 2006;69(2):129-34.
- <sup>150</sup> Giampietro PF, Schowalter DB, Merchant S, Campbell LR, Swink T, Roa BB. Widened clinical spectrum of the Q128P MECP2 mutation in Rett syndrome. *Childs Nerv Syst*. 2006;22(3):320-4.
- <sup>151</sup> Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka LM, Brooks-Kayal AR. Treatment of acquired epileptic aphasia with the ketogenic diet. *J Child Neurol*. 1999;14(11):696-701.
- <sup>152</sup> Bautista RE. The use of the ketogenic diet in a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *Seizure*. 2003;12(13):175-7.
- <sup>153</sup> Stainman RS, Turner Z, Rubenstein JE, Kossoff EH. Decreased relative efficacy of the ketogenic diet for children with surgically approachable epilepsy. *Seizure*. 2007;16(7):615-9.
- <sup>154</sup> Kang HC, da Chung E, Kim DW, Kim HD. (2004) Early and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45(9):1116-23.
- <sup>155</sup> Ballaban-Gil K, Callahan C, O'Dell C, Pappo M, Moshe S, Shinnar S. Complications of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 1998;39(7):744-8.
- <sup>156</sup> Wheless JW. The ketogenic diet: an effective medical therapy with side effects. *J Child Neurol*. 2001;16(9):633-5.
- <sup>157</sup> Chesney D, Brouhard BH, Wyllie E, Powaski K. Biochemical abnormalities of the ketogenic diet in children. *Clin Pediatr*. 1999;38(2):107-9.
- <sup>158</sup> Furth SL, Casey JC, Pyzik PL, Neu AM, Docimo SG, Vining EP, Freeman JM, Fivush BA. Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. *Pediatric Nephrol*. 2000;15(1-2):125-8.
- <sup>159</sup> Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, Hladky HD, Freeman JM, Vining EPG. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2002;43(10):1168-71.
- <sup>160</sup> Sampath A, Kossoff EH, Furth SL, Pyzik PL, Vining EPG. Kidney stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention. *J Child Neurol*. 2007; 22(4):375-8.
- <sup>161</sup> Berry-Kravis E, Booth G, Sanchez AC, Woodbury-Kolb J. Carnitine levels and the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2001;42(11):1445-51.
- <sup>162</sup> Kim DW, Kang HC, Park JC, Kim HD. Benefits of the nonfasting ketogenic diet compared with the initial fasting ketogenic diet. *Pediatrics*. 2004;114(6):1627-30.
- <sup>163</sup> Freeman JM, Vining EPG. Seizures decrease rapidly after fasting: preliminary studies of the ketogenic diet. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153(9):946-9.
- <sup>164</sup> Kossoff EH, Laux LC, Blackford R, Morrison PF, Pyzik PL, Turner Z, Nordli DL Jr. When do seizures improve with the ketogenic diet? *Epilepsia*. 2008;49(2):329-33.

---

<sup>165</sup> Gilbert DL, Pyzik PL, Freeman JM. The ketogenic diet: seizure control correlates better with serum beta - hydroxybutyrate than with urine ketones. *J Child Neurol.* 2000;15(2):787-90.

<sup>166</sup> Vining EP, Pyzik P, McGrogan J, Hladky H, Anand A, Kriegler S, Freeman JM. Growth of children on the ketogenic diet. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44(12):796-802.

<sup>167</sup> Hamdy RF, Turner Z, Pyzik PL, Kossoff EH. Lack of influence of body mass index on the efficacy of the ketogenic diet. *J Child Neurol.* 2007;22(10):1167-71.

<sup>168</sup> Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA. Vitamin D status in children with intractable epilepsy, and impact of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2007;48(1):66-71.

<sup>169</sup> Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(12):978-81.