

MANUAL PARA LA PRÁCTICA DE LA DIETA CETOGÉNICA

SEGUNDA EDICIÓN

Coordinadora:

Consuelo Pedrón Giner
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Madrid



Con el aval científico de:



Sociedad Española de
Endocrinología y Nutrición

PRÓLOGO

Desde que Wilder planteara que una dieta podía emular los efectos beneficiosos del ayuno para el control de las crisis epilépticas han transcurrido cien años. Hemos pasado de comunicaciones aisladas de series de pocos pacientes que se trataban con éxito con dieta cetogénica y lo hacían en unos pocos centros pioneros, al uso diseminado de distintas modalidades de dieta, a la publicación de ensayos aleatorios, a la creación de guías internacionales y a la investigación de sus mecanismos de acción a nivel molecular, e incluso de metabolómica y transcriptómica.

En este siglo de experiencia, la dieta cetogénica ha demostrado ser un tratamiento eficaz y con pocos riesgos para la epilepsia refractaria infantil adquiriendo progresivamente importancia y generalizándose su uso. Además, su efecto potenciador de la respiración mitocondrial frente a la glicolisis para el metabolismo energético, amplía enormemente el abanico de patologías en las que podría utilizarse tanto en el niño como en el adulto.

La primera edición del Manual para la práctica de la dieta cetogénica supuso para sus autores la sistematización de su empleo y modo de aplicación. Creo que ha sido un libro muy útil para los profesionales que se han planteado este tipo de tratamiento.

Esta segunda edición ha sido necesaria para abarcar nuevas indicaciones, incluso en el adulto, y para reflexionar sobre nuestra propia práctica.

Quiero mostrar mi agradecimiento a las personas que me han acompañado en este proyecto y a Nutricia. Espero que esta segunda edición sea tan provechosa como creo que fue la primera, para poder ofrecer a nuestros pacientes la mejor atención posible.

Consuelo Pedrón Giner

Con el patrocinio de



© Copyright 2021 - Autores

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita del titular del Copyright, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción parcial o total de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático y la distribución de ejemplares de ella mediante alquiler o préstamo público.

El infractor puede incurrir en responsabilidad penal y civil.

AUTORES

Consuelo Pedrón Giner

Doctora en Medicina. Especialista en Pediatría y sus áreas Específicas.
Médico Adjunto. Ex Profesora Asociada de Pediatría. Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

Loredana Arhip

Dietista-Nutricionista.
Unidad de Nutrición Clínica y Dietética.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Elvira Cañedo Villarroya

Especialista en Pediatría y sus áreas Específicas.
Médico Adjunto. Sección de Gastroenterología y Nutrición.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

M^a Cristina Cuerda Compés

Doctora en Medicina. Especialista en Endocrinología y Nutrición.
Médico Adjunto. Profesora Asociada en Ciencias de la Salud. Unidad de Nutrición Clínica y Dietética.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Madrid

Natalia Egea Castillo

Dietista-Nutricionista.
Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil.
Hospital Universitario Sant Joan de Déu. Barcelona

Beatriz García Alcolea

Enfermera, Especialista en Pediatría.
Unidad de Nutrición Clínica y Dietética.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Juan José García Peñas

Especialista en Pediatría y sus áreas Específicas.
Médico Adjunto. Sección de Neurología.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Domingo González-Lamuño Leguina

Profesor Titular de Pediatría, Universidad de Cantabria.
Médico Adjunto de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Alejandra Gutiérrez Sánchez

Dietista-Nutricionista.
Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil.
Hospital Universitario Sant Joan de Déu. Barcelona



Cecilia Martínez Costa

Catedrática de Pediatría, Universidad de Valencia.
Jefa del Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Valencia

Daniela Meneses

Diplomada en Nutrición Humana y Dietética.
Especialista en Nutrición Clínica. Dietista-nutricionista. Nutricia

Laura Andrea Puerta Macfarland

Enfermera, Especialista en Pediatría.
Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Jana Ruiz Herrero

Especialista en Pediatría y sus áreas Específicas.
Médico Adjunto. Servicio de Pediatría. Hospital San Rafael. Madrid

Justo Valverde Fernández

Especialista en Pediatría y sus áreas Específicas.
Médico Adjunto. Sección de Gastroenterología y Nutrición.
Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN10

1.1 BREVE HISTORIA DE LA DIETA CETOGÉNICA10

1.2 DEFINICIÓN.....11

1.3 MECANISMOS DE ACCIÓN11

1.3.1 Cambios metabólicos inducidos por la DC
y mecanismos anticonvulsivantes.....13

1.3.2 Efecto sobre neuronas en desarrollo y diferencias
dependientes de la edad.....16

1.3.3 Mecanismos epigenéticos de modificación de la enfermedad.....17

1.3.4 Modos de acción en otras enfermedades18

1.3.5 DC y microbiota.....18

1.3.6 Ayuno intermitente.....19

1.4 TIPOS DE DIETAS19

2. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES.....22

2.1 USOS E INDICACIONES22

2.1.1 DC en la edad pediátrica.....23

2.1.1.1 DC en epilepsia refractaria23

2.1.1.1.1 Conceptos generales.....23

2.1.1.1.2 DC en las epilepsias generalizadas24

2.1.1.1.3 DC en las epilepsias focales.....26

2.1.1.1.4 DC en las encefalopatías epilépticas26

2.1.1.1.5 DC en los estatus epilépticos refractarios
y síndromes NORSE y FIRES.....28

2.1.1.1.6 DC en la epilepsia del complejo
esclerosis tuberosa.....29

2.1.1.1.7 DC en el complejo autismo-epilepsia.....30

2.1.1.1.8 DC en las encefalopatías genéticas,
con o sin epilepsia30

2.1.1.1.9 DC en los trastornos neurometabólicos
con o sin epilepsia31

2.1.1.2 DC en patología neurológica distinta de la epilepsia35

2.1.2 DC en el adulto.....36

2.1.2.1 DC en la epilepsia en la edad adulta36

2.1.2.1.1 Conceptos generales36

2.1.2.1.2 DC en la epilepsia refractaria en la edad adulta.....37

2.1.2.1.3 DC en el estatus epiléptico del paciente adulto.....37

2.1.2.2 DC en patología neurológica distinta a la epilepsia
en la edad adulta37

2.1.2.3 DC en patologías no neurológicas41

2.1.2.4 Ayuno intermitente.....41

2.2 CONTRAINDICACIONES	41
3. PRÁCTICA	45
3.1 EVALUACIÓN PRE-DIETA	45
3.1.1 Anamnesis.....	45
3.1.2 Exploración clínica y antropometría.....	47
3.1.3 Pruebas complementarias.....	51
3.2 SELECCIÓN DEL TIPO DE DIETA	53
3.2.1 Dieta clásica.....	53
3.2.2 Dieta MCT.....	53
3.2.3 Dieta Atkins modificada.....	54
3.2.4 Dieta de bajo índice glucémico.....	54
3.2.5 Ayuno intermitente.....	56
3.2.6 Dieta por vía parenteral.....	56
3.2.7 Administración de cetonas.....	56
3.3 FORMA DE INICIO DE LA DIETA	57
3.3.1 Inicio en hospital o domicilio.....	57
3.3.2 Cálculo de requerimientos.....	58
3.3.3 Necesidad de suplementos vitamínicos o tratamientos adicionales.....	61
3.3.4 Modo de inicio y tiempo requerido hasta la instauración de la DC.....	68
3.3.5 Cálculos y diseño de menús según el tipo de DC.....	70
3.4 SEGUIMIENTO	83
3.4.1 Calendario de visitas.....	83
3.4.2 Controles analíticos y pruebas complementarias.....	85
3.4.3 Controles antropométricos.....	85
3.4.4 Objetivo de cetosis y controles necesarios en orina y/o sangre.....	86
3.4.4.1 Controles a realizar en la instauración de una DC.....	86
3.4.4.2 Controles de cetonuria/cetonemia y su relación.....	87
3.4.5 Evaluación de la eficacia.....	88
3.4.5.1 Métodos objetivos para la valoración de la eficacia de la DC.....	88
3.4.5.2 Métodos subjetivos para la valoración de la eficacia de la DC.....	90
3.4.6 Modificaciones de la dieta en situaciones concretas y cómo realizarlas.....	90
3.4.6.1 Paso a alimentación sólida en lactantes.....	90
3.4.6.2 Causas y soluciones ante la disminución, pérdida o aumento excesivo de la cetosis.....	90
3.4.6.3 Incumplimiento de la dieta.....	92
3.4.7 Transición de pediatría a adultos.....	93

3.5 MANEJO DE COMPLICACIONES Y SITUACIONES INTERCURRENTES	94
3.5.1 Complicaciones agudas durante el inicio de la dieta o en el curso de procesos intercurrentes.....	94
3.5.1.1 Complicaciones digestivas.....	95
3.5.1.2 Hipoglucemia.....	97
3.5.1.3 Hiperketonemia.....	98
3.5.1.4 Acidosis metabólica.....	99
3.5.1.5 Otros efectos secundarios precoces referidos principalmente por el adulto.....	100
3.5.2 Complicaciones a medio/largo plazo.....	101
3.5.2.1 Hiperlipemia.....	101
3.5.2.2 Enfermedad cardíaca.....	104
3.5.2.3 Alteraciones gastrointestinales.....	104
3.5.2.4 Nefrolitiasis.....	104
3.5.2.5 Hiperuricemia y riesgo de gota.....	107
3.5.2.6 Retraso de crecimiento.....	107
3.5.2.7 Disminución de la masa ósea.....	108
3.5.2.8 Déficit de electrolitos, micronutrientes y carnitina.....	109
3.5.2.9 Otros efectos secundarios.....	109
3.5.3 Situaciones especiales: embarazo y lactancia.....	110
3.5.4 Situaciones intercurrentes.....	110
3.5.4.1 Manejo del paciente con DC que precisa ayuno.....	110
3.5.4.2 Elección de fármacos para enfermedades intercurrentes habituales.....	111
3.5.4.3 Manejo de los vómitos y diarrea como enfermedad intercurrente.....	114
3.6 RETIRADA DE LA DIETA	116
3.6.1 Indicaciones/Criterios de retirada.....	117
3.6.1.1 No efectividad.....	117
3.6.1.2 No cumplimiento.....	117
3.6.1.3 Efectos secundarios.....	118
3.6.1.4 Duración de la DC superior a 2 años.....	118
3.6.2 Modo de retirada de la dieta.....	119
3.6.3 Cambio a dietas más restrictivas.....	120
3.6.4 Cambio a dietas menos restrictivas.....	121
4. BIBLIOGRAFÍA	125
5. ANEXOS	142
6. ABREVIATURAS	164

1. INTRODUCCIÓN

1.1 BREVE HISTORIA

El ayuno ha sido la única terapéutica que se consigna como efectiva para el tratamiento de la epilepsia desde antiguo, referida ya en el *Corpus hippocraticum* y posteriormente en los evangelios¹. Sin embargo, no es hasta principios del siglo XX cuando se inicia la observación científica de su efecto. La primera descripción sobre los efectos del ayuno es la de Guelpa y Marie en Francia en 1911². Unos años más tarde, en los Estados Unidos, Geyelin³ publica una serie de 30 pacientes sometidos a 20 días de ayuno, basándose en las observaciones del osteópata Dr. Conklin. Ambos pensaban que la epilepsia estaba ocasionada por una suerte de intoxicación que obligaba a depurar el organismo dejando el intestino en reposo. El éxito del tratamiento llevó a implantarlo en diversos centros y a realizar una serie de investigaciones básicas para conocer el origen del efecto terapéutico que se atribuyó a la acidosis, a la deshidratación y a la cetosis. Su aplicación en la Harriet Lane Home for Invalid Children (la primera clínica pediátrica asociada a una Escuela de Medicina en los Estados Unidos) del Johns Hopkins Hospital, sentó las bases del paradigma de la investigación clínica, el conocimiento de la fisiología de los electrolitos en pediatría y de la nefrología moderna¹.

En el desarrollo del concepto de dieta cetogénica (DC) son fundamentales los trabajos de Woodyatt en Chicago⁴, en relación con la consecución de la cetosis, y los de Wilder en la Clínica Mayo, que es el primero en proponer la obtención de la cetosis de un modo alternativo al ayuno, modificando la dieta⁵ y dándole el nombre de DC. Poco tiempo después Talbot en la Clínica Mayo⁶ describe el modo de cálculo de la DC que tenemos en la actualidad, aceptándose esta práctica de forma generalizada¹.

Con el desarrollo posterior de los fármacos antiepilépticos (FAEs) la dieta quedó relegada y no ha sido hasta fechas recientes cuando ha renacido el interés por ella, debido al éxito logrado en el control de las crisis de un niño (Charlie) con epilepsia refractaria⁷ y al modo en que se ha difundido este tipo de tratamiento a través de la Fundación Charlie⁸. En Europa se crea también la fundación Matthews' s Friends⁹ en 2004. El empuje de estas agrupaciones pone de manifiesto la importancia de las asociaciones de padres como motor del tratamiento de sus hijos.

1.2 DEFINICIÓN

En su concepción original, la DC se refería a aquella rica en grasa, pobre en carbohidratos (CHO) y con la mínima cantidad de proteínas que pudiera administrarse sin riesgos, diseñada para remedar los cambios bioquímicos asociados con el ayuno y conseguir el efecto que este ejercía en el control de las crisis epilépticas^{5,10}. La DC mantiene un estado anabólico en una situación metabólica de ayuno^{5,11,12}. Con estas premisas y como veremos más adelante, se han diseñado distintos tipos de tratamientos dietéticos cetogénicos (TDC).

1.3 MECANISMOS DE ACCIÓN

Durante el ayuno, el cuerpo humano metaboliza los depósitos de grasa mediante la lipólisis y los ácidos grasos a través de la beta-oxidación, dando lugar a los diferentes cuerpos cetónicos (CC) (acetacetato, β -hidroxibutirato y acetona). Estos metabolitos pueden ser utilizados como precursores energéticos y generar adenosín trifosfato (ATP).

Al instaurar una DC, la energía corporal procede mayoritariamente de la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos (figura 1) que resulta en la producción de grandes cantidades de acetil-CoA y un aumento en la síntesis hepática de los CC que son liberados al torrente circulatorio. Los CC cruzan la barrera hematoencefálica y son transportados por ligandos específicos de ácidos monocarboxílicos al espacio intersticial del cerebro, la glía y las neuronas. En estos tejidos, se aprovechan como fuente de energía alternativa a la glucosa, incorporándose al ciclo de ácidos tricarbónicos y en última instancia produciendo ATP¹³. Esta modificación del metabolismo energético cerebral procura una mejor adaptación (resiliencia) a las circunstancias de la enfermedad.

Por otro lado, un régimen estricto de DC no sólo restringe el suministro de hidratos de carbono, sino también de proteínas, que entre otros efectos se acompaña de un aumento del factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) que aumenta la captación de glucosa por los adipocitos y reduce sus niveles en sangre¹⁴. Además, la DC altera específicamente el microbioma intestinal con un resultado neto de reducción de la inflamación intestinal (ver 1.3.5).

Figura 1. Esquema simple del metabolismo de carbohidratos en comparación con el de grasas. En ambas rutas metabólicas se produce energía



La DC no tiene solo utilidad como tratamiento anticonvulsivo, sino también puede ejercer propiedades neuroprotectoras y anti-epileptógenas.

Los mecanismos anticonvulsivos de la DC no se comprenden completamente, y aunque en gran medida pueden atribuirse a los CC, distintos estudios demuestran que existe una escasa consistencia entre los niveles de protección frente a crisis convulsivas y los niveles plasmáticos de CC, entre ellos la acetona^{15,16}. Ello sugiere que deben existir otros mecanismos asociados a la DC con efectos favorables sobre las convulsiones y que la cetosis no es directamente responsable de todo el efecto de la DC¹⁷⁻²².

Muchos de los estudios sobre los mecanismos de acción de la DC en epilepsia se han basado en modelos animales, lo que permite identificar posibles cambios anatómicos, químicos, celulares, moleculares y funcionales que se producen tras las crisis. Los modelos más utilizados se basan en el estudio de roedores no epilépticos que reciben DC y que son expuestos a agentes pro-convulsivos o estímulos eléctricos¹⁵.

1.3.1 Cambios metabólicos inducidos por la DC y mecanismos anticonvulsivantes

Los cambios metabólicos relacionados con las propiedades asociadas a la DC, aunque no se limitan a estos, incluyen cetosis, disminución de la glucosa, elevación de los niveles de ácidos grasos, y mejora de las reservas bioenergéticas.

Los CC, principalmente β-hidroxibutirato y acetoacetato y sus derivados, son considerados los mediadores principales de los efectos anticonvulsivantes, neuroprotectores y antiinflamatorios de los TDC^{23,24}. En las neuronas, el β-hidroxibutirato compite con la glucosa en la generación de energía inhibiendo la glucólisis por encima de la enzima piruvato quinasa; este aumento del metabolismo oxidativo cerebral, mejora además la capacidad de producir aminoácidos como GABA²⁵. β-hidroxibutirato parece tener efectos pleiotrópicos favoreciendo el reciclaje de vesículas sinápticas con un efecto neto de endocitosis superior al de exocitosis, un mecanismo con resultado neto anticonvulsivo²⁶. También actuando directamente como ligando endógeno del receptor 2 del ácido hidroxilcarboxílico²⁷, que induce un fenotipo neuroprotector dependiente de la producción de ciertas prostaglandinas por parte de los macrófagos. Además, algunos ésteres de cetonas, como el diéster de acetoacetato R,S-1,3-butanodiol (BD-AcAc2), han demostrado ser capaces de aumentar los umbrales para las convulsiones inducidas en animales^{28,29}, y se postulan como potenciales sustitutos de la DC en los esfuerzos por desarrollar una “dieta cetogénica en pastilla”.

En condiciones fisiológicas, la mayoría de los precursores de los CC son **ácidos grasos de cadena larga**. Estos se liberan desde el tejido adiposo en respuesta a una disminución de la glucosa en sangre, tal como la que se produce durante el ayuno³⁰. A través de diversas acciones directas neuroinhibitorias, los **ácidos grasos poliinsaturados (PUFAS)**, cuya disponibilidad se aumenta con la DC, inducen la producción de proteínas neuronales desacoplantes (UCP), que actúan en la sobrerregulación de los genes del metabolismo energético y de la biogénesis mitocondrial. Estos efectos limitan la producción de agentes antioxidantes y aumentan la producción de energía. Además, pueden disminuir la excitación neuronal y proporcionar neuroprotección al inducir la apertura de canales de potasio dependientes de voltaje mediante la unión a un sitio de unión de PUFAS identificado en el estado abierto del canal³¹.

Los **ácidos grasos de cadena media**, como el ácido heptanoico, el ácido octanoico o el ácido decanoico, ejercen efectos anticonvulsivos pleiotrópicos y, por tanto, se han considerado como complementos de las DC habituales. Modulan el metabolismo de los astrocitos proporcionando lactato y cetonas como combustible para las neuronas vecinas a través del sistema lanzadera glial / neuronal³², además de actuar sobre el metabolismo de los aminoácidos, con un aumento de triptófano en el cerebro asociado con una excitabilidad reducida en el hipocampo³³. El ácido heptanoico puede suministrar al ciclo del ácido tricarboxílico tanto acetil-CoA para la producción de energía como propionil-CoA para reponer el ciclo. Se ha demostrado, además, que el ácido heptanoico puede conducir a un aumento de los niveles de glutamina en el cerebro de ratones deficientes en el transportador de glucosa I, lo que sugiere un papel en el metabolismo glial del heptanoato³⁴. Diferentes hallazgos sugieren la existencia de un poderoso mecanismo anticonvulsivo de las dietas cetogénicas asociadas a triglicéridos de cadena media (MCT), que se basa en la inhibición directa de la neurotransmisión excitadora por el ácido decanoico. Este reduce directamente la excitabilidad neuronal mediante la inhibición de la actividad del receptor AMPA, actuando como un antagonista de este receptor³⁵. Mejora además la biogénesis mitocondrial y el número de mitocondrias a través de un mecanismo mediado por PPAR γ en los sistemas de cultivo de células neuronales^{36,37}, y aumenta la transcripción de genes relacionados con el metabolismo de los ácidos grasos³⁷.

Los efectos neuronales directos inducidos por la DC pueden implicar la modulación de canales de potasio sensibles a ATP (K_{ATP}), una mayor neurotransmisión purinérgica (adenosina) y GABAérgica, un aumento de expresión del factor neurotrófico cerebral (BDNF) consecuencia de la restricción glicolítica, la atenuación de la neuroinflamación, así como una expansión de las reservas bioenergéticas y la estabilización del potencial de membrana neuronal gracias a una mejor función mitocondrial^{10,38}.

Se desarrollan a continuación algunas de las vías-marcadores metabólicos implicados:

- **GABA.** La señalización mediada por GABA es uno de los mecanismos que permiten explicar la acción antiepiléptica de la DC. Existen modelos animales de epilepsia inducida por la administración de antagonistas de GABA con una respuesta a la DC^{15,39}; se ha demostrado una elevación de GABA en los sinaptosomas expuestos a acetoacetato o β -hidroxibutirato⁴⁰ así como elevación de los niveles de GABA tanto en el líquido cefalorraquídeo (LCR) como en los estudios de resonancia magnética (RM) con espectroscopia⁴¹. Sin embargo, el efecto GABAérgico de la DC demostrado en modelos de ratas, no ocurre en modelos murinos de epilepsia inducida por pentilenezol, un GABA-antagonista¹⁵, ni en otros estudios de cerebros de roedores.
- **Otros neurotransmisores, transportadores y receptores.** Los CC pueden modificar el comportamiento de los transportadores de vesículas de glutamato a las vesículas pre-sinápticas dependientes de cloro⁴². En este sentido, se ha demostrado que el acetoacetato es capaz de inhibir la liberación de glutamato y frenar las convulsiones en el cerebro de ratas expuestas a 4-aminopiridina⁴³. Sin embargo, la DC no altera en todos los casos los transportadores de glutamato neuronal³⁹, por lo que se postula que otros sistemas de neurotransmisores que no están asociados con epilepsia pudieran estar modificados por efecto de la DC, como la disminución de la adenosina kinasa que metaboliza adenosina, por lo que se potenciaría la neurotransmisión purinérgica.
- **Canales K_{ATP} .** El canal de potasio sensible a ATP (K_{ATP}) es un sensor del estado energético de la célula y actúa como un sistema de retroalimentación para restringir la activación neuronal cuando los niveles de energía son bajos. Los CC pueden tener un efecto antiepiléptico a través de un efecto directo sobre el potencial de membrana neuronal debido a los cambios producidos en los K_{ATP} , que juegan un papel determinante en el estado de

hiperpolarización de neuronas de diferentes áreas cerebrales cultivadas en medio pobre en glucosa y en presencia de β -hidroxibutirato⁴⁴. Estudios in vivo demuestran, además, que animales alimentados con DC tienen una inhibición neuronal aumentada⁴⁵.

- **Ciclo de Krebs y cadena de transporte de electrones.** La DC optimiza el funcionamiento del ciclo de Krebs, al aumentar su sustrato primario, el acetil CoA, y el β -hidroxibutirato que potencia la actividad redox de la cadena respiratoria mitocondrial, a través de la inducción transcripcional de algunas subunidades de la cadena de transporte de electrones³⁹. Esta consecuencia de la DC tiene el potencial efecto de aumentar los niveles de ATP cerebral^{46,47}. El aumento de los niveles de ATP tiene un efecto estabilizador del potencial de membrana neuronal, favoreciendo el funcionalismo de las $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasas}$ ⁴⁷.
- **Efectos antioxidantes.** El estrés oxidativo conduce a la formación de fragmentos de lípidos reactivos que pueden agravar el daño celular. La DC induce efecto protector, promoviendo la hidroxilación ω y ω -1 de las especies lipídicas reactivas dependiente del citocromo P450-4A, un mecanismo que podría contribuir a las propiedades antiinflamatorias de la DC⁴⁸. Los CC tienen un efecto antioxidante demostrado: inhiben la producción de especies reactivas de oxígeno resultantes de la exposición a glutamato en cultivos neuronales primarios⁴⁹, oxidando NADH más que por un efecto antioxidante mediado por glutatión. Por otro lado, la DC en mayor medida que los CC, puede alterar el metabolismo del glutatión a través de factores transcripcionales⁵⁰. Por último, los CC tienen un efecto neuroprotector frente al daño de agentes oxidantes producidos en estados neuropatológicos²¹.

1.3.2 Efecto sobre neuronas en desarrollo y diferencias dependientes de la edad

El cerebro infantil tiene una gran capacidad para adaptarse a la utilización de CC como sustrato energético, probablemente relacionado con los niveles de enzimas capaces de metabolizarlos y transportarlos a través de los transportadores de monocarboxilato²³. El número de estos transportadores disminuye con la maduración cerebral, estando presentes en niveles bajos en la edad adulta¹³.

A pesar de estas diferencias, los cambios metabólicos cerebrales adaptativos que se producen en adultos expuestos a situaciones de estrés, tales como la isquemia, el traumatismo y la sepsis favorecen el uso de los CC. Como se muestra en la literatura, en situaciones neuropatológicas se produce un aumento en las concentraciones de los transportadores de cetonas ácido monocarboxílico-dependientes, lo que indica que el tratamiento con DC en los adultos sería también factible⁵¹.

En ratones lactantes tanto la producción como los niveles plasmáticos circulantes de CC son elevados, jugando un papel determinante en la homeostasis energética cerebral. Asimismo, durante este periodo el neurotransmisor GABA tiene un efecto excitatorio, una acción dependiente de los elevados niveles de cloro intracelular en las neuronas inmaduras. Con la maduración, se produce un cambio de los diferentes transportadores de membrana que modifican la acción de GABA hacia un efecto inhibitor. En este sentido, los cambios demostrados en los potenciales de membrana producidos por la acción de diferentes CC, se ha demostrado que inhiben el efecto excitador del GABA en neuronas inmaduras de diferentes regiones cerebrales⁵².

1.3.3 Mecanismos epigenéticos de modificación de la enfermedad

La DC pospone la progresión de la enfermedad, retrasa la aparición de convulsiones graves y aumenta la vida útil de ratones con un modelo de epilepsia progresiva y muerte súbita (SUDEP)⁵³. Se ha observado, también en ratas, un aumento del grado de metilación del ADN asociado con epilepsia crónica, y que la DC atenúa la progresión de las convulsiones y mejora los cambios del estado de metilación del ADN en la expresión génica⁵⁴. La DC transitoria restaura los niveles normales de adenosina y los niveles globales de metilación del ADN en ratas epilépticas con deficiencia de adenosina e hipermetiladas; y lo que es más importante, la terapia con DC transitoria reduce en estos animales la actividad convulsiva a largo plazo, incluso después de la retirada de la DC⁵⁵. Dado que la DC aumenta la adenosina^{55,56} y que esta bloquea la metilación del ADN⁵⁷, es probable que la DC ejerza sus efectos modificadores de la enfermedad a través de un mecanismo epigenético dependiente de adenosina.

1.3.4 Modos de acción en otras enfermedades

En enfermedades metabólicas, en el cáncer, en traumatismos y en procesos isquémicos, la DC puede ejercer un efecto protector, proporcionando un sustento energético adicional a los tejidos con riesgo de muerte celular, además de efectos más complejos. Un modelo de ratones alimentados con DC puso de manifiesto una importante regulación tanto de los transportadores de cetonas (TCET) como del transportador de la glucosa cerebral (GLUT1), lo que favorece la entrada de nutrientes en el cerebro⁵⁸. Asociado a la DC se produce un incremento de la capilaridad celular sin aumentar, en su conjunto, el riego sanguíneo cerebral. Este hallazgo es fundamental en animales con tumores en los que se ha asociado a un efecto antiangiogénico^{59,60}. Por otra parte, el metabolismo energético de las células cancerosas depende de la glucólisis aeróbica (efecto Warburg). Cada vez hay más evidencia de que la DC, al disminuir los niveles de glucosa en sangre, inhibiría el crecimiento de dichas células y ayudaría en el tratamiento del cáncer potenciando el efecto antitumoral de la quimio y radioterapia⁶¹. A ello se añadiría en ciertos tumores la expresión de GLUT1⁶².

Los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos tienen efectos pleiotrópicos (anticonvulsivante, anti-inflamatorio, modulador de la biogénesis mitocondrial y antioxidante) y moduladores de los niveles de hormonas, neurotransmisores y neuropéptidos pudiendo quizá ser eficaces en ciertas enfermedades neurodegenerativas - como Alzheimer, Parkinson y esclerosis múltiple-, diabetes y obesidad, ovario poliquístico, autismo, acné y asma¹².

Además, en modelos animales se ha demostrado que los CC tienen efectos sobre la ingesta de alimentos y el peso corporal cuando suponen el 30% del total de la energía de los alimentos⁶³. Los diferentes TDC previenen un aumento en la secreción de grelina que puede acompañarse de una pérdida de peso y una reducción del apetito.

1.3.5. Dieta cetogénica y microbiota

Los cambios metabólicos asociados a los TDC bajos en carbohidratos y altos en grasas tienen consecuencias en las interacciones huésped-microbioma. La DC modifica la microbiota intestinal humana y de ratón de una manera distinta a las dietas altas en grasas, demostrada en los análisis metagenómicos y metabolómicos de muestras de heces de pacientes hospitalizados. Los experimentos in vitro e in vivo demuestran que los cuerpos cetónicos inhiben selectivamente el crecimiento de bifidobacterias y reducen los niveles de células proinflamatorias intestinales⁶⁴.

1.3.6 Ayuno intermitente

El ayuno intermitente (AI) provoca respuestas celulares adaptativas durante el período de ayuno, y de crecimiento y plasticidad durante el período de alimentación. Esta “flexibilidad metabólica” tiene efectos importantes sobre la supresión de la inflamación, el retraso del envejecimiento y la resistencia al estrés y enfermedad⁶⁵.

A partir de las 8-12 horas de ayuno se activan vías metabólicas que están habitualmente suprimidas en personas que comen en exceso, frecuentemente y/o son sedentarias⁶⁶, y que condicionan:

- Aumento de la autofagia⁶⁷. Los niveles disminuidos de aminoácidos, glucosa e insulina reprimen la actividad de mTOR por lo que se estimula la autofagia que elimina moléculas dañadas, recicla las no dañadas y disminuye la inflamación.
- Activación de vías de señalización celular que aumentan la biogénesis mitocondrial y resistencia al estrés⁶⁵ a través de los CC y los ácidos grasos libres. Ambos regulan la expresión y la actividad de muchas proteínas (PGC-1 α , sirtuinas, PARP1, ADP ribosil ciclasa...), estimulan la expresión del gen para el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), activan factores de transcripción (proteína CREB, factor nuclear κ B, factores del receptor PPAR- α ... etc.), y provocan la liberación de FGF21 con efectos generalizados en las células de todo el cuerpo y del cerebro.
- Pérdida de peso y de grasa abdominal^{65,68}: mejora la regulación de la glucosa, presión arterial, frecuencia cardíaca, perfil lipídico y la eficacia del entrenamiento de resistencia.

1.4 TIPOS DE DIETAS

Existen distintos tipos de TDC descritos en la literatura¹⁶⁹. Todas las modificaciones realizadas se han abordado con el mismo objetivo: mejorar el cumplimiento de la dieta al aumentar la palatabilidad y la diversificación alimentaria, y disminuir los efectos secundarios. Además, no sólo la composición de la dieta sino también la frecuencia de las tomas y los intervalos entre ellas puede influir en los efectos del TDC mediante la práctica del llamado AI⁶⁹.

El diseño de las DC se basa en el análisis de la distinta capacidad cetogénica de los principios inmediatos⁴⁵, definiéndose el potencial cetogénico (K) y anticetogénico (KA) de las dietas mediante la fórmula

$$K/KA = [0,9G + 0,46P]/[C + 0,1G + 0,58P]$$

en la que G, P y C corresponde a las cantidades en gramos de grasa, proteína y carbohidratos suministradas por la dieta.

La DC clásica (DCC) es una dieta rica en grasas (cerca de 90% de la energía ingerida), en su mayoría triglicéridos de cadena larga, con muy bajo contenido de glúcidos y cantidad adecuada de proteínas^{19,70}. Debe ajustarse a las necesidades energéticas de cada individuo⁷¹. Habitualmente se usa la relación (ratio) 3:1 y 4:1, que significa que por cada 3 o 4 gramos de grasa, se ofrece 1 gramo de proteínas y glúcidos, conjuntamente. No obstante, la ratio puede modificarse en función de los resultados alcanzados por el paciente y su capacidad cetogénica^{69,72}. Además, puede modificarse su contenido en grasa (sustitución de los ácidos grasos saturados por poliinsaturados) en función de las necesidades del paciente (ver 3.3.5 “Cálculos y diseño de menús según el tipo de DC” y 3.5.2.1 “Complicaciones a medio/largo plazo, hiperlipemia”)

De manera similar a la DCC, se puede usar la DC con triglicéridos de cadena media (MCT, DC-MCT), propuesta en 1971 por Huttenlocher⁷³. La principal diferencia es el tipo de grasas ofrecido, parte como aceite MCT. Los lípidos MCT se metabolizan más rápidamente que los triglicéridos de cadena larga (LCT) y consiguen cetosis con más rapidez, permitiendo que con ratios más bajas se alcancen tan buenos resultados como con una DCC más restrictiva⁷³. Esta modificación permite una mejor palatabilidad de la dieta y, consecuentemente, un mejor cumplimiento⁷³⁻⁷⁵. Es importante garantizar el aporte de ácidos grasos esenciales⁷¹. Sin embargo, su empleo se puede acompañar de más efectos indeseables, fundamentalmente en el aparato digestivo, y ésta puede ser una de las grandes limitaciones de su uso. Así, se ha propuesto que este tipo de dieta pueda combinarse con la DCC, obteniendo mejor aceptación y eficacia similar⁷⁶ (ver 3.3.5 “Cálculos y diseño de menús según el tipo de DC”).

Menos restrictivas que las anteriores son la dieta de Atkins modificada (DAM) y la de bajo índice glucémico (DbajolG)⁷⁷⁻⁷⁹.

La DAM, usada por primera vez en el hospital John Hopkins, permite una liberalización de las proteínas y lípidos, limitando los CHO, con aumentos progresivos, de acuerdo con la tolerancia y los resultados en el control de las crisis^{23,60}. Puede añadirse un preparado tipo DCC, con lo que se consigue aumentar la

ratio cetogénica y la cetosis⁸⁰ (ver 3.3.5 “Cálculos y diseño de menús según el tipo de DC”).

La DbajolG fue creada con el propósito de mantener los niveles de glucosa en sangre estables y no elevados. Es también una dieta rica en grasas, pero permite un aporte de glúcidos mayor que la DCC (con o sin MCT) y la DAM. Se hace un control riguroso de la cantidad de CHO, escogiendo los alimentos cuyo índice glucémico es inferior a 50, prefiriendo alimentos con alto contenido en fibra⁷⁹ (ver 3.3.5. “Cálculos y diseño de menús según el tipo de DC”).

El AI, asociado o no a algún tipo de DC consiste en aumentar el intervalo entre las tomas, en general, disminuyendo el aporte calórico, aunque el modo concreto de la técnica es muy variable; se usa preferentemente en adultos^{81,82}. En la tabla 1 se muestra un resumen de los distintos tipos de DC^{69,83}.

En los pacientes con imposibilidad de uso de la vía digestiva, se puede administrar por vía parenteral. Este tratamiento es siempre excepcional, debe realizarse en cuidados intensivos y ser lo más breve posible⁸⁴.

Tabla 1. Composición de los distintos tipos de dieta cetogénica
Modificado de referencias 69 y 83.

Tipo de dieta	Grasa alimentos % VCT	MCT % VCT	Proteínas % VCT	CHO % VCT	Relación cetogénica
Clásica 4:1	90	-	10		4:1
			6	4	
Clásica 3:1	87	-	13		3:1
			10	3	
MCT	10	60	10	20	2,3:1
Combinada MCT	40	30	10	20	>1,5:1
Atkins modificada	60-70	-	20-30	10-20 g 4-8% VCT	0,9-1,1:1
Bajo índice glucémico	60 (antes 40-45)	-	20-30 (antes 15-20)	40-60 g de alimentos IG < 50 10-20% VCT	-

CHO: carbohidratos. **IG:** índice glucémico. **MCT:** triglicéridos de cadena media. **VCT:** valor calórico total de la dieta.

2. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

2.1 USOS E INDICACIONES

Los TDC se emplean habitualmente como terapia añadida en la epilepsia infantil refractaria a FAEs. Deben considerarse en aquellos casos en los que han fallado previamente dos FAEs correctamente indicados y bien tolerados, en monoterapia o politerapia⁸⁵⁻⁹¹. Se valorará precozmente en determinados síndromes epilépticos y en algunas etiologías de epilepsia donde esta terapia es especialmente útil, incluyendo^{85-90,92-94}: síndrome de Dravet, síndrome de Ohtahara, espasmos epilépticos infantiles y síndrome de West, epilepsias mioclónicas y síndrome de Doose, síndrome de Lennox-Gastaut, complejo esclerosis tuberosa (CET), síndrome de Angelman, estatus epiléptico suprarrefractario, síndrome NORSE (*new onset refractory status epilepticus*) y síndrome FIRES (*febrile infection-related epilepsy syndrome*).

Por otra parte, la DC es el tratamiento de elección para enfermedades metabólicas específicas que pueden generar epilepsia⁸⁵⁻⁹¹, incluyendo el déficit de GLUT1 (GLUT1DS)⁹⁵⁻⁹⁷ y de la piruvato deshidrogenasa (PDH)^{97,98}. En ambas situaciones la glucosa no puede utilizarse, bien porque falta su transportador, bien porque no se puede metabolizar el piruvato en el ciclo de Krebs. La DC permite disponer de un sustrato metabólico alternativo como son los CC, que además de mejorar el control de las crisis, también puede actuar sobre otras manifestaciones no epilépticas como son los trastornos del movimiento y los aspectos neurocognitivos y conductuales⁹⁶⁻⁹⁸.

En general, el 50-60% de los pacientes tratados con DC experimentan al menos un 50% de reducción en la frecuencia de sus crisis^{85-94,99} quedando libres de crisis hasta un 15-20%^{85-94,99}.

Por otra parte, además del buen control de las crisis, se objetivan mejorías en los aspectos cognitivos y conductuales de estos pacientes con epilepsia¹⁰⁰. Se han referido cambios como un mejor nivel de alerta, atención, lenguaje y funciones sociales. Estos efectos neuropsicológicos positivos tienen un origen multimodal y se relacionan con la menor frecuencia de crisis, con el descenso del número y/o dosis de los FAEs concomitantes, y con un posible efecto positivo neuroprotector de la propia DC^{101,102}.

En los últimos años, la DC se ha usado además en otras patologías neurológicas del niño y del adulto, con o sin epilepsia asociada, incluyendo las distintas

epilepsias de la edad adulta, las encefalopatías genéticas, los trastornos del neurodesarrollo tipo trastorno del espectro autista (TEA), las migrañas, los tumores cerebrales, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, y un largo etcétera.

2.1.1 DC en la edad pediátrica

2.1.1.1 DC en la epilepsia refractaria

2.1.1.1.1 Conceptos generales

La DC se emplea habitualmente como terapia añadida en la epilepsia infantil refractaria a FAEs (tabla 2). Es fundamental identificar precozmente la refractariedad de la epilepsia e intentar definir correctamente el síndrome epiléptico con el fin de conocer quiénes son los mejores candidatos para tratar con DC^{90,99}. La DC no es la última opción terapéutica en epilepsia infantil y por ello, en casos bien seleccionados, no debemos esperar demasiado tiempo para considerar esta terapia y no tenemos que apurar antes todas las posibles opciones de FAEs⁹⁰⁻⁹⁴.

Tabla 2. Posibles indicaciones de tratamientos dietéticos cetogénicos en pediatría^{90,94,96,97,192,193}

Epilepsia refractaria: epilepsias generalizadas, focales, encefalopatías epilépticas, estatus epilépticos refractarios y síndromes NORSE y FIRES, complejo esclerosis tuberosa y autismo-epilepsia

Encefalopatías genéticas con/sin epilepsia: síndrome de Angelman, de Rett, alteraciones cromosómicas (deleciones, duplicaciones y cromosomas en anillo) y mutaciones en SCN1A, SCN2A, SCN8A, CDKL5, MeCP2...

Trastornos neuro-metabólicos con/sin epilepsia: deficiencia de GLUT1, de PDH, de succinato semialdehído-deshidrogenasas, de adenosil-succinato liasa, alteraciones mitocondriales, hiperglicinemia no cetósica, enfermedad de Lafora

Otras patologías neurológicas: hemiplejía alternante, tumores cerebrales (glioma), migraña, trastornos del espectro autista

Patología no neurológica: obesidad, diabetes I, glucogenosis III, V y VII

NORSE: *new onset refractory status epilepticus*. **FIRES:** *febrile infection-related epilepsy syndrome*. **GLUT1:** transportador de glucosa tipo 1. **PDH:** piruvato deshidrogenasa.

2.1.1.1.2 DC en las epilepsias generalizadas

Constituyen un grupo muy heterogéneo de síndromes epilépticos (idiopáticos, criptogénicos, y sintomáticos o secundarios), con una gran variedad de crisis epilépticas asociadas (tónico-clónicas, tónicas, mioclónicas, atónicas, ausencias típicas y ausencias atípicas).

DC en las epilepsias generalizadas sintomáticas y criptogénicas

Los mejores resultados con DC se obtienen en epilepsias generalizadas secundarias, principalmente en niños pequeños con parálisis cerebral infantil (PCI) como secuela de encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal, donde puede administrarse fácilmente la DC mediante gastrostomía^{87-94,103}. Las mejores respuestas se refieren para crisis tónico-clónicas generalizadas, crisis mioclónicas, estatus epilépticos convulsivos de repetición y ausencias^{87,91,103}. Se debe considerar seriamente la DC en estos casos después de haber probado FAEs como ácido valproico (VPA), levetiracetam (LEV) y/o lamotrigina (LTG)^{86-88,102}. La tasa de respondedores ($\geq 50\%$ de reducción de frecuencia de crisis) es de un 40-55% (media: 45%)^{87-89,91,103} y la tasa de $> 90\%$ de reducción de frecuencia de crisis o libres de crisis alcanza un 30-35% (media 33%)^{87-89,91,103}.

DC en las epilepsias generalizadas idiopáticas (EGI)

Son un grupo heterogéneo de epilepsias con distintos tipos de crisis convulsivas y no convulsivas, de presentación habitualmente en la adolescencia, donde destaca sobre todo la epilepsia mioclónica juvenil (EMJ). La experiencia con DC en las EGI refractarias es aún muy escasa y casi siempre limitada a la EMJ. La tasa de respondedores es de un 66-75%^{91,94,104} y la tasa de $> 90\%$ de reducción de frecuencia de crisis o libres de ellas es de un 33-40%^{91,94,104}.

Síndrome de Dravet (SD). En esta epilepsia refractaria, con crisis muy polimorfas y deterioro neurocognitivo evolutivo, se debe considerar precozmente la DC en torno a los 2-5 años ("fase de tormenta de crisis"), después de usar pautas combinadas de FAEs como la de VPA con estiripentol (STP) y clobazam (CLB), o bien la de VPA con topiramato (TPM) y CLB¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Los mejores resultados se observan en el control de crisis tónico-clónicas generalizadas, crisis mioclónicas, estatus epilépticos convulsivos de repetición y ausencias^{91,94,105-107}. La tasa de respondedores totales a la DC es del 60-85%^{87-89,91,94,106-108}, con un 10-55% con $> 90\%$ de reducción de frecuencia de crisis o totalmente libres durante al menos 3 meses^{87-89,91,94,105-108}. Además, hasta un 60-80% de los pacientes experimentan mejorías en el nivel de alerta, la atención sostenida, la interacción social recíproca, la coordinación motriz y las praxias motrices^{102,107}.

Epilepsias mioclónicas y síndrome de Doose

Se debe valorar precozmente la DC, antes del año de evolución, tras haber probado FAEs como VPA, LTG, etosuximida (ESM) y/o CLB¹⁰⁹⁻¹¹¹. La tasa de respondedores totales es del 60-90%^{87-91,94,109-111} con un 40-78% (media: 50%) con $> 90\%$ de reducción de frecuencia de crisis o bien totalmente libres de ellas^{87-91,94,109-111}. Las mejores respuestas se obtienen en la epilepsia mioclónico-astática (síndrome de Doose) y son evidentes en los primeros 3 meses del tratamiento¹⁰⁵⁻¹⁰⁷, consiguiendo, de forma evolutiva, en algunos pacientes, dejar en monoterapia con DC¹¹¹.

Epilepsias con ausencias

Se debe considerar principalmente en la epilepsia ausencia infantil precoz (edad de debut < 3 años) y en las epilepsias con ausencias con menos de 1 año de evolución en las que han fallado FAEs como VPA, ESM y/o LTG^{112,113}. La tasa de respondedores totales a la DC es del 69-82%^{87-91,94,112,113}, con un 18-48% con $> 90\%$ de reducción de frecuencia de crisis o bien totalmente libres de ellas^{87-91,94,112,113}.

2.1.1.1.3 DC en las epilepsias focales

Las epilepsias focales forman un grupo muy diverso en cuanto a tipo de crisis, etiologías y evolución natural. Los mejores resultados con DC se obtienen en epilepsias multifocales y epilepsias secundarias a displasias corticales focales (DCF), sobre todo en aquellos pacientes con alta tasa de crisis y diversos tipos de crisis asociadas^{114,115}. Los peores resultados se dan en la epilepsia aislada del lóbulo temporal¹¹⁴. El mejor momento para tratar es el primer año tras el diagnóstico, después de usar FAEs como carbamacepina (CBZ), oxcarbacepina (OXC), lacosamida (LCM) y/o LEV^{114,115}. La tasa de respondedores totales es del 25-62% (media: 50%)^{87-91,114-116} con hasta un 25-44% con > 90% de reducción de frecuencia de crisis o bien totalmente libres de ellas^{87-91,114-116}.

Displasias corticales focales (DCF)

Su existencia no es una contraindicación absoluta para la DC, ya que no siempre se puede ofrecer una cirugía de resección^{85,90,115-117}. Por otra parte, la decisión de la intervención quirúrgica puede demorarse hasta más de 6 meses. Por todo ello, se ha diseñado el concepto de DC “puente” para considerar este tratamiento mientras se decide sobre la idoneidad de la cirugía¹¹⁵⁻¹¹⁷. La tasa de respondedores totales a la DC es del 50-62%^{90,91,94,114-117}, con hasta un 30-40% con > 90% de reducción de frecuencia de crisis o bien totalmente libres de ellas^{90,91,94,114-117}.

2.1.1.1.4 DC en las encefalopatías epilépticas

Constituyen un grupo muy variado de síndromes epilépticos edad-dependientes en los que la actividad epiléptica mantenida en edades críticas del neurodesarrollo contribuye al deterioro neurocognitivo y conductual de estos pacientes¹¹⁸. Por todo ello, se debe considerar un tratamiento precoz y enérgico antes de que el deterioro sea totalmente irreversible.

Encefalopatía epiléptica precoz

Son síndromes epilépticos que debutan en los 2 primeros meses de vida, ya sea como epilepsias con paroxismo-supresión (síndrome de Ohtahara y encefalopatía mioclónica precoz de Aicardi), o bien como encefalopatías genéticas multifocales (CDKL5, STXBP1, ARX, etc)^{118,119}. Se trata de un grupo muy heterogéneo en sus etiologías y muy refractario al tratamiento, donde es importante tomar decisiones precozmente dado que la ventana de acción terapéutica es más corta. Se debe considerar iniciar la DC en el primer mes de evolución de la epilepsia, tras constatar el fallo del tratamiento con “cócteles”

de vitaminas y cofactores (piridoxina, piridoxal fosfato, biotina y/o ácido fólico) y de FAEs como fenobarbital (PB), clonazepam (CNZ), zonisamida (ZNS) y/o vigabatrina (VGB)^{118,119}. La tasa de respondedores totales a la DC es del 50-66%^{87-91,94,118,119}, pero son excepcionales los casos con > 90% de reducción de frecuencia de crisis o bien totalmente libres de crisis que sólo se refieren en casos aislados de origen metabólico (deficiencia de PDH, GLUT1DS, enfermedades mitocondriales o hiperglicinemia no cetósica)^{87-91,94,118,119}.

Espasmos epilépticos infantiles y síndrome de West

El denominador común de este grupo de pacientes es presentar espasmos epilépticos refractarios como tipo de crisis primordial. Se debe considerar precozmente el empleo de DC en el primer mes de evolución, después de haber probado piridoxina, hormona adrenocorticotropa (ACTH) o corticoides orales y VGB o ZNS¹²⁰⁻¹²³. La tasa de respondedores totales a la DC es del 64-83%^{87-91,94,120-123} con hasta un 20-56% de casos con > 90% de reducción de frecuencia de crisis o bien totalmente libres de ellas^{87-91,94,120-123}.

Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG)

Es una encefalopatía epiléptica altamente refractaria al tratamiento con FAEs donde la DC se selecciona en la gran mayoría de los casos como último recurso terapéutico. Sin embargo, muchos autores consideran que se debe valorar durante el primer año tras el diagnóstico del SLG, después de haber probado politerapias racionales con FAEs como VPA, LTG, TPM, CLB y/o rufinamida (RFM)^{85,87-89,124,125}. La tasa de respondedores totales a la DC en este grupo es del 40-50%^{87-91,94,124,125}, con hasta un 7-23% de casos con > 90% de reducción de frecuencia de crisis o bien totalmente libres de ellas^{87-91,94,124,125}.

Encefalopatías epilépticas con punta-onda continua en sueño (POCS)

En este grupo, no se trata sólo de controlar las crisis, que suele conseguirse bien con politerapia de FAEs, sino de revertir la situación de POCS ya que el deterioro neurocognitivo y conductual se relaciona con su persistencia durante más de 1 año¹²⁶⁻¹²⁸. Aunque la DC se considera una opción terapéutica de último recurso, se debe evaluar su instauración cuando han fallado pautas de politerapia racional con FAEs como VPA, CLB, ESM y/o LEV, o bien corticoides orales¹²⁶⁻¹²⁸. La respuesta parcial de la POCS a la DC se obtiene en un 40-45%^{87-90,94,126-128} y la desaparición completa de ésta se logra en tan sólo un 20-25%^{87-90,94,126-128}, probablemente porque el tratamiento se realiza muchas veces tras varios años de evolución de una POCS refractaria.

Estado de mal mioclónico de las encefalopatías no progresivas

Se trata de un grupo heterogéneo de pacientes con estatus mioclónicos recurrentes, casi siempre relacionados con causas genéticas (síndrome de delección 4p, síndrome de Angelman y síndrome de Rett) o estructurales (síndrome opercular). La experiencia preliminar con DC muestra una tasa de respondedores totales de hasta un 70-75%^{94,129,130}, con un 20-25% con > 90% de reducción de frecuencia de crisis o bien totalmente libres, aunque no siempre de forma mantenida en el tiempo^{94,129,130}.

Epilepsia focal migratoria del lactante. Es una epilepsia altamente refractaria, con debut en los primeros meses de vida, con distintos tipos evolutivos de crisis focales y deterioro neurológico grave. La experiencia con DC es aún muy escasa, aunque se reportan tasas de respondedores de un 66%^{90,94,131,132}, con un 33% de casos con > 90% de reducción de frecuencia de crisis o bien totalmente libres, aunque de forma no mantenida en el tiempo^{90-94,131,132}. Muchos de estos pacientes tienen estatus epilépticos convulsivos focales recurrentes y, en algunos de estos casos, se ha probado con éxito la DC por SNG o por vía parenteral¹³².

Encefalopatía epiléptica asociada a hamartoma hipotalámico

Se trata de pacientes con distintos tipos de crisis, principalmente gelásticas, que suelen ser refractarias, y presentan deterioro neurocognitivo y conductual. En muchos de ellos no se puede realizar una resección del tumor y se emplean otras terapias como radiocirugía. En estos niños, de forma similar a lo referido para las DCF, la DC puede ser una “terapia puente” mientras se decide cirugía resectiva o radiocirugía. En la experiencia preliminar con DC, se informan tasas de respondedores totales de un 70-75%^{94,133}.

2.1.1.1.5 DC en los estatus epilépticos refractarios y síndromes NORSE y FIRES

Los estatus epilépticos (EE) refractarios se definen como aquellos EE que no responden a dos o tres líneas de tratamiento farmacológico o que se prolongan más de 60 minutos¹³⁴. El NORSE es la forma de EE refractario en pacientes sin historia previa de epilepsia. Los EE refractarios tienen una alta tasa de morbilidad en fase aguda y un pronóstico neurológico devastador a largo plazo. Dada la experiencia preliminar positiva, tanto en las formas convulsivas como en las no convulsivas, y en las formas generalizadas y en las focales, se debe considerar la DC ya en la primera semana de evolución,

después de haber probado tratamientos parenterales como perfusión intravenosa continua de midazolam (MDZ), fenitoína (PHT), PB, VPA y/o LEV¹³⁴⁻¹³⁶. El control total o subtotal del EE refractario, incluyendo formas con NORSE, se consigue en hasta el 50-80% (media: 71%) de los tratados con DC^{87,90,91,94,134-136} y permite en muchos casos no usar medidas agresivas como el coma barbitúrico y/o el propofol.

Los EE superrefractarios se definen como aquellos que se mantienen durante más de 24 horas a pesar del tratamiento con agentes anestésicos^{137,138}. La DC puede lograr el control total o subtotal en hasta el 56-90% de los casos^{137,138}, permitiendo retirar la perfusión de anestésicos y realizar un “destete” precoz del respirador.

El síndrome FIRES es una forma de EE superrefractario que sigue a un proceso infeccioso febril y evoluciona a una epilepsia refractaria con deterioro neurológico grave en el tiempo¹³⁹. La DC es una terapia útil tanto para la fase aguda del FIRES como para la fase crónica de epilepsia refractaria. Los mejores resultados en cuanto al control de crisis y al pronóstico neurocognitivo se obtienen en aquellos casos en los que la DC se instauró en las 2 primeras semanas tras el debut^{90,91,94,136}. El control total o subtotal del FIRES tratado precozmente con DC se consigue hasta en un 75-100% de los casos^{138,139}. Por otra parte, de forma evolutiva, se objetiva una mejoría significativa en atención sostenida, memoria operativa, control de impulsos y funciones ejecutivas, de forma independiente al patrón de lesiones en la RM cerebral^{102,136,139}. No existen, sin embargo, grandes cambios evolutivos en los aspectos verbales¹³⁹.

2.1.1.1.6 DC en la epilepsia del complejo esclerosis tuberosa

La epilepsia en este síndrome neurocutáneo es frecuente (75-90% de los casos), suele ser refractaria al tratamiento con FAEs (60-75% de los casos) y no siempre es tributaria de una cirugía de resección precoz y eficaz^{140,141}. Por todo ello, debe considerarse la DC, en aquellos casos no claramente quirúrgicos, durante los 3 primeros años de vida, después de haber usado FAEs como VGB, OXC, CBZ, VPA y/o ZNS¹⁴⁰. La tasa de respondedores totales a la DC es del 47-92%^{87-89,91,140,141}, con hasta un 50-67% de casos con >90% de reducción de frecuencia de crisis o bien totalmente libres de ellas^{87-89,91,140,141}. Los mejores resultados se obtienen en espasmos epilépticos y en epilepsias focales multifocales¹⁴⁰. La DC puede ser además una “terapia puente” a utilizar mientras se define o no la idoneidad de una cirugía resectiva resolutoria¹⁴⁰. Por otra parte, los pacientes tratados con DC experimentan mejorías en as-

pectos cognitivos y conductuales globales, así como en atención sostenida, funciones ejecutivas e interacción social recíproca en hasta un 50-60% de los casos, siendo esta mejoría claramente significativa en hasta un 33-35% de los pacientes^{102,141}.

2.1.1.1.7 DC en el complejo autismo-epilepsia

Este tratamiento ha demostrado su eficacia en el complejo autismo-epilepsia, incluyendo casos de epilepsia refractaria con CET y diversas encefalopatías epilépticas como espasmos epilépticos infantiles, síndrome de West, síndrome de Dravet y síndrome de Lennox-Gastaut⁸⁷⁻⁸⁹. Por otra parte, los efectos beneficiosos de la DC sobre las alteraciones del metabolismo oxidativo mitocondrial implicadas en algunos trastornos del espectro autista (TEA), la experiencia positiva con DC en modelos animales de autismo, con o sin epilepsia, y la respuesta excelente en diversas etiologías genéticas (incluyendo mutaciones MeCP2 del síndrome de Rett) y causas metabólicas del complejo autismo-epilepsia, sugieren que la DC puede ser una terapia alternativa eficaz^{142,143}. La tasa de respondedores a DC en este grupo de TEA llega a alcanzar cifras del 75-100%^{87-89,102,142,143}, con hasta un 40-50% con >90% de reducción de frecuencia de crisis o bien totalmente libres de ellas^{87-89,102,142,143}. Sin embargo, el perfil conductual de estos pacientes, con grandes dificultades para tolerar cambios en la rutina de su alimentación cotidiana, hace muy difícil el conseguir un buen cumplimiento a largo plazo de la DC^{102,142}.

2.1.1.1.8 DC en las encefalopatías genéticas, con o sin epilepsia

Aparte de lo referido anteriormente para el síndrome de Dravet, con mutaciones o deleciones en el gen SCN1A, existe una experiencia creciente en el tratamiento con DC en distintas encefalopatías genéticas, con o sin epilepsia, incluyendo^{90,91,94,144-147} alteraciones cromosómicas (deleciones, duplicaciones y cromosomas en anillo) y mutaciones que codifican genes implicados en epilepsia y neurodesarrollo (SCN1A, SCN2A, SCN8A, CDKL5, MeCP2, etc). Los mejores resultados se encuentran en lactantes y niños menores de 3 años, con una tasa global de respondedores de un 50-75%^{144,145}, con hasta un 33-52% con > 90% reducción de frecuencia de crisis o totalmente libres en los primeros 3 meses de tratamiento^{144,145}.

DC en el síndrome de Angelman

Estos pacientes presentan un fenotipo específico neuroconductual y desarrollan epilepsia en hasta un 85% de los casos, incluyendo formas con estado de

mal mioclónico^{129,148}. Existe evidencia de la eficacia de la DC¹⁴⁸, con una tasa de respondedores totales del 95% y hasta un 22% de pacientes libres de crisis durante más de 6 meses. Por otra parte, hasta un 60% de los tratados con DC muestra mejorías neurocognitivas y neuroconductuales, de forma independiente al control de crisis¹⁴⁸, incluyendo aspectos comunicativos, interacción social recíproca y coordinación motriz.

DC en el síndrome de Rett (SR)

Estas niñas presentan una encefalopatía regresiva, casi siempre ligada a mutaciones en el gen MeCP2, con desarrollo evolutivo de epilepsia en un 50-90% de casos, siendo ésta refractaria en un 17-20%¹⁴⁹. La tasa de respondedores a DC es de un 50-75%^{146,147,149}, destacando además la mejoría en nivel de alerta, contacto social, coordinación motriz y comunicación no verbal¹⁴⁹.

DC en la encefalopatía CDKL5. Es una causa frecuente de epilepsia refractaria con debut en el primer año de vida y cursa con un trastorno del neurodesarrollo grave, incluyendo algunos casos con SR¹⁵⁰. La tasa de respondedores a DC es de un 10-58,7%^{146,147,150}, siendo la respuesta más evidente en los 3 primeros meses de tratamiento y perdiendo claramente la eficacia después de los 12 meses. Los resultados mejoran cuando la DC se inicia precozmente (tasa media de respondedores del 50%) y hasta un 37,5% muestran mejoría en el nivel de alerta, atención y comunicación no verbal¹⁵⁰.

DC en otras encefalopatías genéticas con epilepsia

Aunque se trata de series con escaso número de pacientes, existe experiencia preliminar con DC en encefalopatía KCNQ2 (83,3% de respondedores, sobre todo en espasmos infantiles y síndrome de Ohtahara)¹⁴⁷, encefalopatía STXBP1 (hasta un 100% de respuesta, principalmente en espasmos infantiles y síndrome de Ohtahara)¹⁴⁷, encefalopatía SCN2A (hasta un 100% de respondedores)^{147,151}, encefalopatía SCN8A (hasta un 50-55% de respondedores)^{147,152}, y encefalopatía KCNT1 (hasta un 31-93% de respondedores, principalmente en encefalopatía epiléptica precoz y en epilepsia focal migratoria del lactante)^{147,153}.

2.1.1.1.9 DC en los trastornos neurometabólicos con o sin epilepsia

La DC es el tratamiento de elección en el GLUT1DS y en la deficiencia de PDH^{90,96-98}. Por otra parte, se describe la utilidad potencial de la DC en otros trastornos neurometabólicos, con o sin epilepsia asociada, incluyendo^{90,97}

déficit del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM), déficit de succinato-semialdehído-deshidrogenasa (SSADH) o aciduria 4-hidroxiúterica, hiperglicemia no cetósica, deficiencia de adenilsuccinato liasa, glucogenosis tipos III, V y VII, y enfermedad de Lafora, entre otras.

DC en el déficit de GLUT1

Este trastorno presenta una semiología neurológica muy variada, incluyendo diversos tipos de epilepsia, trastornos del neurodesarrollo, ataxia y movimientos anormales¹⁵⁴. La DC es el tratamiento de elección para la epilepsia del GLUT1DS con una tasa de respondedores de un 80-90%^{90,96,97,154}, y con una tasa de libres de crisis de hasta un 50-60%^{90,96,97,154}. Se objetivan, desde las primeras fases del tratamiento, mejorías en el estado de alerta, atención, capacidad de concentración, motivación para el aprendizaje, expresión verbal, articulación del lenguaje, coordinación visomotriz, coordinación-secuenciación motriz y psicomotricidad^{96,102,154}. Los mejores resultados cognitivos y conductuales se manifiestan en los pacientes diagnosticados precozmente y que reciben DC ya desde los dos primeros años de vida^{96,154}.

DC en la deficiencia de PDH

La sintomatología neurológica es muy variada, con distintas combinaciones de retraso global del desarrollo (con o sin regresión), epilepsia y movimientos anormales^{97,98}. La DC es el tratamiento de elección con respuesta evidente en el control de crisis (hasta un 50-70% libre de crisis) y mejoría de las disquinesias y de la ataxia, así como atenuación o incluso normalización de las anomalías de la RM cerebral^{97,98,155}.

DC en la deficiencia de SSADH

Su semiología es muy diversa e incluye retraso global del desarrollo, TEA, hipotonía, ataxia, movimientos anormales y epilepsia, entre otros⁹⁷. La experiencia con DC en el modelo de ratón *knock-out* para SSADH, en el que se restaura la función inhibitoria del GABA, y en pacientes con deficiencia de SSADH que mejoran en el control de crisis y normalización de la ataxia, sugieren que puede ser un tratamiento útil en este proceso⁹⁷.

DC en la hiperglicemia no cetósica (NKH)

La NKH suele debutar en el periodo neonatal o en los 3 primeros meses de vida con un cuadro de encefalopatía epiléptica precoz con patrón de paroxismo-supresión⁹⁷. El tratamiento precoz con DC, combinado con antagonistas del receptor NMDA del glutamato (dextrometorfano y/o ketamina), puede conseguir el control total o subtotal de la epilepsia si se realiza de forma muy precoz⁹⁷.

DC en el grupo de las enfermedades mitocondriales (EMit)

Aunque inicialmente la DC se consideraba contraindicada en las EMit, existe actualmente evidencia sobre su utilidad en procesos como el déficit del complejo I de la CRM^{90,97}. Las EMit cursan con distintas combinaciones de signos neurológicos y sistémicos, incluyendo formas con epilepsia altamente refractaria (síndrome de Alpers y mutaciones POLG, MERRF, MELAS y síndrome de Leigh)⁹⁷. Existe evidencia sobre la respuesta positiva a DC en el control de las crisis epilépticas en el síndrome de Alpers y en pacientes con deficiencia del complejo I de la CRM, y descenso en el número de episodios *stroke-like* en el síndrome MELAS⁹⁷. Sin embargo, la respuesta clínica a la DC suele ser solo parcial y no mantenida en el tiempo en la gran mayoría de los síndromes de Leigh, salvo en las formas ligadas a deficiencia de PHD^{97,155}.

DC en el grupo de las glucogenosis

Los trastornos del metabolismo del glucógeno muestran un amplio espectro de manifestaciones neurológicas, neuromusculares y sistémicas. Existe evidencia sobre el efecto beneficioso de la DC sobre la función muscular (principalmente, tolerancia al esfuerzo) y la función cardiaca de pacientes con glucogenosis tipo III, V o VII⁹⁷.

En la tabla 2 se muestran las indicaciones de la DC en la edad pediátrica y en la tabla 3 se resume la respuesta a la DC en las distintas epilepsias, síndromes epilépticos y etiologías de epilepsia en este rango de edad.

Tabla 3. Eficacia de la dieta cetogénica en las distintas epilepsias, síndromes epilépticos y etiologías de epilepsia infantil

Tipo de epilepsia o síndrome epiléptico	Tasa de respondedores (≥50% reducción de la frecuencia de crisis)	Tasa de respondedores (>90% reducción de la frecuencia de crisis o libres de crisis)
Epilepsias generalizadas sintomáticas y criptogénicas	40-55%	30-35%
Epilepsias generalizadas idiopáticas	66-75%	33-40%
Síndrome de Dravet	60-85%	10-55%
Epilepsias mioclónicas y síndrome de Doose	60-90%	40-78%
Epilepsias con ausencias	69-82%	18-48%
Epilepsias focales	25-62%	25-44%
Displasia cortical focal	50-62%	30-44%
Encefalopatías epilépticas precoces	50-66%	Casos aislados
Espasmos epilépticos y síndrome de West	64-83%	20-56%
Síndrome de Lennox-Gastaut	40-50%	7-23%
Grupo de epilepsias con POCS	Atenuación de la POCS: 40-45%	Supresión de la POCS: 20-25%
Estado de mal mioclónico de las encefalopatías no progresivas	70-75%	20-25%
Epilepsia focal migratoria del lactante	66%	33%
Hamartoma hipotalámico	70-75%	Casos aislados
Grupo estatus epilépticos refractarios	50-80%	50-80%
Grupo estatus epilépticos superrefractarios	56-90%	56-90%
Grupo FIRES	75-100%	75-100%
Complejo esclerosis tuberosa	47-92%	50-67%
Complejo TEA-epilepsia	75-100%	40-50%
Encefalopatías genéticas	50-75%	33-52%
Síndrome de Angelman	95%	22%
GLUT1DS	80-90%	50-60%

FIRES: febrile infection-related epilepsy syndrome. **GLUT1DS:** deficiencia del transportador de glucosa tipo 1. **POCS:** punta-onda continua en sueño. **TEA:** trastorno del espectro autista.

2.1.1.2 DC en niños con patología neurológica distinta de la epilepsia

Existe experiencia creciente, aunque todavía escasa, con los TDC en otros trastornos neurológicos distintos de la epilepsia en niños, incluyendo, entre otros⁹⁰ TEA, hemiplejía alternante infantil (HAI), migrañas y tumores cerebrales. No existe suficiente evidencia para recomendar de forma rutinaria el tratamiento con DC en estas patologías y es, por tanto, necesario realizar estudios prospectivos más amplios y estudios aleatorizados controlados (tabla 2).

Hemiplejía alternante infantil (HAI)

Es un síndrome genéticamente heterogéneo (ATP1A3, CACNA1A, ATP1A2, SCN1A, SLC2A1 y SLC1A3), con debut en los primeros meses de vida, que cursa con episodios recurrentes de hemiparesia, trastorno del movimiento, deterioro neurocognitivo y motor evolutivo y, en algunos casos, epilepsia^{90,156,157}. Los estudios con tomografía de emisión de positrones cerebral han demostrado una alteración del metabolismo de la glucosa, que explicaría el efecto positivo de la DC en estos niños¹⁵⁷. Hasta un 30-40% de los pacientes con HAI refractarios a flunarizina que fueron tratados con DC mostraron una disminución significativa de los ataques de hemiplejía y una mejoría llamativa en el trastorno del movimiento y la ataxia^{156,157}.

Tumores cerebrales infantiles

Existe una evidencia creciente sobre los efectos antiproliferativos, antiangiogénicos y proapoptóticos derivados de la supresión del metabolismo glicolítico a nivel tumoral cerebral en los pacientes tratados con DC^{157,158}. Aunque las series son pequeñas, la evidencia inicial en niños y adolescentes (principalmente, con gliomas de alto grado) que no habían respondido a cirugía, quimioterapia y/o radioterapia, ha puesto de manifiesto en algunos pacientes una estabilización parcial del crecimiento tumoral, con un aumento de la tasa de supervivencia y, además, regresión del tumor en casos excepcionales^{157,158}.

Migraña infantil

Algunos tipos de migraña parecen relacionarse con una alteración del metabolismo oxidativo y de la metilación mitocondrial, lo que sugeriría un potencial rol de la DC en el tratamiento de estos pacientes¹⁵⁷. Los estudios clínicos preliminares en niños y adolescentes con migraña refractaria, con fallo de al menos 2 tratamientos profilácticos, evidencian una clara disminución o supresión total de los ataques de migraña a los 6 meses del inicio de la DC^{157,159}.

Trastornos del espectro autista (TEA)

Como ya se ha indicado (2.1.1.1.7), existe una evidencia creciente sobre los potenciales efectos beneficiosos neuroconductuales de la DC en los pacientes con TEA^{142,157,160}. Aunque no existen muchas publicaciones, los estudios preliminares que analizan el efecto de la DC en los TEA sin epilepsia muestran cambios evolutivos positivos en la capacidad de aprendizaje global, nivel de atención sostenida e interacción social recíproca en hasta un 30-40% de los tratados^{142,157,160,161}.

2.1.2 DC en el adulto

Los TDC se utilizan cada vez más en el adulto y el número de publicaciones sobre su uso ha aumentado mucho, aunque no lo suficiente para poder sentar las bases científicas para su indicación en todas las circunstancias. Además, con frecuencia se utilizan suplementos de cetonas exógenas y dietas de ayuno o AI, bien de manera aislada o combinados con dieta para potenciar o imitar sus efectos y facilitar el cumplimiento.

2.1.2.1 DC en la epilepsia en la edad adulta

2.1.2.1.1 Conceptos generales

En general, existe poco conocimiento entre los especialistas sobre la eficacia de los TDC en la epilepsia del paciente adulto; además, hay pocos centros de neurología con experiencia clínica en TDC y, por último, las publicaciones existentes son series cortas. En concreto, la mayoría de los epileptólogos que tratan adultos siguen considerando a la DC como una terapia alternativa última en la que sólo piensan cuando ha fallado una larga lista de FAEs. Pero, afortunadamente, ya existen ensayos clínicos controlados y aleatorizados que demuestran la efectividad de los TDC en epilepsia en adultos¹⁶²⁻¹⁶⁴.

Un documento de consenso muy reciente¹⁶⁵ recomienda el uso de TDC en el adulto para todos los tipos y síndromes epilépticos para los que se sabe que son efectivos en niños incluyendo esclerosis tuberosa, síndrome de Rett, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de déficit de GLUT1, epilepsias genéticas generalizadas y epilepsias focales por trastornos de migración neuronal como DCF. Sin embargo, a diferencia de lo que se realiza en Neuropediatria, en este último grupo, la cirugía debería proponerse siempre antes. Además de la reducción de la frecuencia e intensidad de las crisis, también se describen otros beneficios como mejora del estado cognitivo y de atención, sueño y calidad de vida¹⁶⁶.

2.1.2.1.2 DC en las epilepsias refractarias del paciente adulto

Existe experiencia en pacientes adultos con epilepsia, tanto con DCC como con DAM, y no suele haber dificultad en estos casos para lograr una cetosis eficaz¹⁶⁷⁻¹⁷¹. La tasa de respondedores a DC en adultos con epilepsia refractaria es del 25-66% (media: 40%)¹⁶⁷⁻¹⁷¹. Los mejores resultados se obtienen en las epilepsias generalizadas idiopáticas (tasa de respondedores de un 60-66%) y los peores se dan en el grupo de las epilepsias focales (tasa de respondedores de un 25-27%)^{164,167-171}. Por otra parte, la DC parece ser también eficaz en los síndromes epilépticos transicionales del paso de la adolescencia a la edad adulta (SD, SLG, epilepsia del CET, epilepsia del GLUT1DS, etc)¹⁶⁷. Existe además una experiencia preliminar positiva con el empleo de DC para tratar la epilepsia del adulto en monoterapia, ya sea de forma primaria (sin FAEs previos) o secundaria (con fallo previo y/o retirada de FAEs por ineficacia y/o efectos adversos)¹⁷¹, obteniendo una tasa de ausencia de crisis de un 50% para las monoterapias primarias y de un 67% para las monoterapias secundarias. La DC se tolera globalmente bien en el adulto y rara vez se retira por efectos adversos¹⁶²⁻¹⁷¹. Además, la DC se muestra eficaz y bien tolerada en mujeres gestantes con epilepsia¹⁶⁸, aunque el descenso de niveles plasmáticos de algunos FAEs tras su instauración puede obligar a realizar ajustes de dosis.

2.1.2.1.3 DC en el estatus epiléptico del paciente adulto

Existe experiencia con el tratamiento con DC en los EE del adulto, incluyendo formas convulsivas y no convulsivas, focales o generalizadas; en el contexto de EE refractarios, EE superrefractarios, y síndrome NORSE^{172,173}. En los EE refractarios, hasta un 75-100% de los casos se llegan a controlar con DC de forma total o subtotal, con los mejores resultados en aquellos que recibieron tratamiento en los primeros 4-5 días de evolución¹⁷². En una serie de 15 pacientes con EE superrefractario tratados con DC, el control total de las crisis se logró en el 79% de los casos¹⁷³.

2.1.2.2 DC en patología neurológica distinta a la epilepsia en la edad adulta

Existe experiencia preliminar con TDC en cuadros clínicos muy diversos, debido a su posible efecto neuroprotector, antiinflamatorio y potenciador de la biogénesis mitocondrial. En la tabla 4 se muestra un resumen de las situaciones clínicas en que se ha utilizado^{165,174}.

Tabla 4. Posibles indicaciones de tratamientos dietéticos cetogénicos en adultos^{165,174}

Epilepsia
Enfermedades neurodegenerativas: EA, EM, EP, EH, ELA, demencia
Otras enfermedades neurológicas: migraña, cefalea en racimo, infarto cerebral, hidrocefalia normotensiva, miositis por cuerpos de inclusión, trauma cerebral agudo, toxicidad cerebral por oxígeno (buceo), lesión espinal aguda
Cáncer: SNC, mama, pulmón, páncreas, ovario, endometrio, próstata, colon, linfoma
Enfermedades endocrinas: diabetes (tipo 1 y 2), obesidad, resistencia a insulina, dislipidemia, ovario poliquístico
Enfermedades cardiovasculares: disfunción endotelial, endocarditis infecciosa
Enfermedades gastrointestinales: hígado graso no alcohólico, intestino irritable
Trastornos psiquiátricos: autismo, alcoholismo, trastornos del ánimo, esquizofrenia
Rendimiento deportivo
Miscelánea: gangliosidosis, linfedema, SAOS

EA: enfermedad de Alzheimer. **EM:** esclerosis múltiple. **EP:** enfermedad de Parkinson. **EH:** enfermedad de Huntington. **ELA:** esclerosis lateral amiotrófica. **SNC:** sistema nervioso central. **SAOS:** síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Enfermedad de Alzheimer (EA)

Los estudios funcionales en pacientes con EA ponen de manifiesto que el deterioro neurológico progresivo ligado al depósito de amiloide cerebral se relaciona con una alteración en la recaptación y en el metabolismo cerebral de la glucosa¹⁶⁷. Por otra parte, el mayor depósito evolutivo de amiloide cerebral se ha relacionado con aquellos casos de EA que recibían dietas con grandes aportes de carbohidratos y/o en aquellos con un desarrollo evolutivo de resistencia a la insulina¹⁶⁷. Los estudios en modelos animales de EA tratados con TDC ponen de manifiesto una mejoría en las tareas de desempeño cognitivo y motriz de los ratones^{167,175,176}. En humanos, los estudios retrospectivos y prospectivos muestran una mejoría evolutiva neurocognitiva, incluyendo cambios positivos en cognición global, memoria, praxias, atención y funciones ejecutivas^{167,175,176}. Esta respuesta positiva a la DC en la EA es más evidente en aquellos casos tra-

tados en estadios precoces de la enfermedad, independientemente del grado de deterioro cognitivo previamente constatado antes del inicio de la DC^{167,175,176} y se observa también con suplementos de MCT^{177,178}.

Enfermedad de Parkinson (EP)

Los estudios experimentales en EP sugieren que este cuadro neurodegenerativo podría relacionarse con una disfunción mitocondrial de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra¹⁷⁹. El tratamiento con DC en modelos animales de EP protege a estas neuronas de los cambios degenerativos evolutivos y mejora la función motriz global de los ratones a través de una potenciación de los mecanismos antioxidantes mitocondriales^{167,180}. Los estudios preliminares en humanos ponen de manifiesto, de forma precoz (ya desde el primer mes de tratamiento), una mejoría global en los parámetros de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*^{167,179-182}.

Esclerosis múltiple (EM)

El tratamiento con DC en modelos murinos de EM muestra una mejoría en la función motriz global relacionada con los efectos antiinflamatorios y neuroprotectores de la DC^{167,182,183}. Los estudios preliminares en humanos objetivan, a los 6 meses de tratamiento, una mejoría global en las escalas de calidad de vida, en los parámetros que registran el funcionamiento neurológico global, y en las escalas que miden el deterioro funcional evolutivo^{167,182}. Está en marcha un estudio controlado aleatorizado con el objetivo de conocer si DC o AI ofrecen beneficios frente a una dieta normal¹⁸⁴. Por otra parte, se especula con que la restauración del microbioma en heces de los pacientes con EM tratados con DC sería un posible marcador de la respuesta positiva a la DC en estos casos¹⁶⁷.

Migraña en adultos

Los efectos antiinflamatorios y antioxidantes de la DC sugieren que este tratamiento podría ser una alternativa para los pacientes con migraña¹⁶⁷. Los estudios prospectivos y retrospectivos realizados con DC como profilaxis de recurrencias de migraña ponen de manifiesto, en la práctica totalidad de los casos, una disminución llamativa en la frecuencia y/o en la gravedad de los episodios de migraña, aunque valorados a corto plazo^{167,185}, y que las cetonas exógenas podrían ser de utilidad¹⁸⁶. Por otra parte, la pérdida de peso en los pacientes migrañosos obesos tratados con DC es un efecto positivo añadido, a diferencia de lo que ocurre con las terapias farmacológicas profilácticas como flunarizina, betabloqueantes y antidepresivos tricíclicos, que suelen generar ganancia excesiva de peso¹⁸⁵.

Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

En la ELA existe una alteración en el balance GABA-glutamato, en el metabolismo oxidativo y en la recaptación de glucosa, tanto a nivel cerebral como a nivel espinal^{167,179}. Los estudios en modelos animales de ELA tratados con DC ponen de manifiesto una mejoría del metabolismo mitocondrial, una reducción de los mecanismos de excitotoxicidad neuronal y una estabilización en la función motriz de estos ratones¹⁷⁹. Por otra parte, la experiencia preliminar en pacientes con ELA tratados con DC muestra un enlentecimiento en la progresión del deterioro neurológico motor¹⁷⁹.

Otros modelos de daño neurológico adquirido en pacientes adultos

Los estudios en modelos animales y, en algunas series de pocos casos en humanos, sugieren que el efecto neuroprotector, antioxidante y antiinflamatorio de la DC podría ser útil en el tratamiento de diversas patologías neurológicas con daño cerebral y/o medular adquirido^{167,182}. En modelos animales de ratones con trauma medular espinal que fueron tratados con DC se objetivó una mejoría mantenida de la función motriz^{167,179}. Este mismo efecto beneficioso de la DC se puso de manifiesto también en ratas con daño cerebral traumático adquirido, con mejoría evidente en tareas de memoria y en las praxias^{167,179}.

Tumores cerebrales del adulto

Los glioblastomas multiformes (GBM) son tumores cerebrales malignos que muestran una tasa elevada de glicolisis aerobia y tienen una alta dependencia de la glucosa (efecto Warburg) para su crecimiento¹⁸⁷. Estas características metabólicas han llevado a realizar tratamientos con DC en estos pacientes con el fin de intentar detener la proliferación tumoral^{167,187}. Aunque la evidencia disponible es aún escasa, existen referencias de casos con regresión tumoral, aunque de forma no mantenida¹⁶⁷. En algunas series¹⁸⁷, hasta un 20% de los tumores tipo GBM recidivantes tratados con DC pueden presentar estabilización del crecimiento tumoral evidente en los estudios de neuroimagen en los 3-4 meses siguientes al inicio de la DC, aunque estos efectos positivos muchas veces son solo transitorios.

2.1.2.3 DC en patologías no neurológicas

Cáncer

Los TDC se han empleado en otros muchos tipos de tumores (tabla 4). Se considera una terapia prometedora y segura coadyuvante del tratamiento convencional, con efectos beneficiosos en la calidad de vida del paciente. Sin embargo, hasta la fecha falta evidencia sólida y mayor número de ensayos clínicos^{188,189}.

Obesidad y diabetes tipo 2. Muchas publicaciones recientes muestran la utilidad del uso de TDC para el control de peso y control glucémico. La respuesta a largo plazo es difícil de mantener debido a las restricciones dietéticas y existen dudas acerca de su seguridad, pero se considera una terapia prometedora y adecuada para gran número de pacientes obesos y/o con diabetes tipo 2^{190,191}. Incluso se empieza a plantear este tipo de tratamiento para niños con diabetes tipo 1¹⁹² (tabla 2).

2.1.2.4 Ayuno intermitente

Existen numerosos estudios preclínicos y clínicos de la posible aplicación del AI para la mejora física y cognitiva, ralentización del envejecimiento, pérdida de peso, diabetes, cáncer, asma, artritis, traumatismos, enfermedades neurodegenerativas y mejora de rendimiento deportivo⁶⁵⁻⁶⁸.

2.2 CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones absolutas de la DC en cualquier rango de edad son aquellas enfermedades en las que está comprometida la metabolización de las grasas o que requieren de elevadas cantidades de carbohidratos en la dieta; su inicio en estas circunstancias puede ser fatal^{190,165}. Aunque aún no existen publicaciones sobre el uso de DC en los defectos en la síntesis o transporte de riboflavina, estas alteraciones deben considerarse también contraindicaciones absolutas. En el lactante, además, se contemplan otras patologías¹⁹³. En la tabla 5 se detallan de forma exhaustiva. En adultos se añaden otras (embarazo, pancreatitis aguda, diabetes tipo 1 sin adecuada supervisión endocrinológica y fallo hepático) para las que no existe un acuerdo unánime, siendo consideradas por algunos autores como contraindicaciones relativas (tabla 6)¹⁶⁵.

Tabla 5. Contraindicaciones absolutas de la dieta cetogénica

Modificado de referencias 90, 165, 196.

En cualquier rango de edad
Deficiencia de piruvato carboxilasa
Trastornos de la cetogénesis: 3-OH-3metil glutárico aciduria (HMGCoA liasa y sintetasa)
Trastornos de la cetolisis: deficiencias de succinil-CoA-3-cetoácido CoA transferasa (SCOT) y beta-cetotilasa
Trastornos de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos
- 1: de Cadena Larga (> 14 Carbonos) y muy larga (> 22 Carbonos)
* 1-1: Trastornos del Ciclo de la Carnitina
a.- Transportador de Carnitina citoplasmático (T. Carnitina)
b.- Carnitin Palmitoil Transferasa 1 (CPT 1)
c.- Traslocasa
d.- Carnitin Palmitoil Transferasa II (CPT 2)
* 1-2: Trastornos de beta oxidación mitocondrial de ácidos grasos de cadena larga y muy larga
a.- Acil CoA deshidrogenasa de cadena larga y muy larga (VLCAD y LCAD)
b.- Enzima trifuncional (TF) y/o 3-OH acil-deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)
- 2: Defectos de la beta oxidación mitocondrial de ácidos grasos de cadena media
a.- Acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media (MCAD)
- 3: Defectos de la beta oxidación mitocondrial de ácidos grasos de cadena corta
a.- Acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta (SCAD)
b.- 3OH acil deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta (SCHAD)
Deficiencia múltiple de acil CoA deshidrogenasas (MADD) o aciduria glutárica tipo II (GA II)
Defectos en la síntesis o transporte de riboflavina
Porfiria aguda intermitente
Deficiencia primaria de carnitina
En el lactante
Defectos de la glucogénesis (déficit de fructosa 1,6 difosfatasa)
Glucogenosis (excepto tipo 2)
Síndrome de QT prolongado u otras enfermedades cardíacas
Insuficiencia hepática, renal o pancreática
Hiperinsulinismo

Tabla 6. Contraindicaciones en el adulto¹⁶⁵

ABSOLUTAS (además de las de los niños)
Embarazo
Fallo hepático
Pancreatitis aguda
Diabetes tipo 1 sin indicación o supervisión por un endocrino
RELATIVAS
Epilepsia candidata a cirugía
Historia de pancreatitis
Colecistectomía
Fallo renal
Nefrolitiasis
Diabetes tipo 1 y 2 sin adecuada supervisión endocrinológica
Hiperlipemia
Historia cardio o cerebrovascular
Historia de anorexia nerviosa
Reflujo gastroesofágico grave
Escaso apoyo sociofamiliar (en pacientes dependientes)
Dificultades para mantener una adecuada nutrición

En el niño son contraindicaciones relativas⁹⁰ la existencia de una epilepsia focal -identificada bien por neuroimagen o por monitorización de video electroencefalograma (EEG)- subsidiaria de tratamiento quirúrgico, la imposibilidad de mantener un estado nutricional adecuado con la dieta, el no cumplimiento de ésta, bien por parte del paciente o de su familia, y el uso de propofol (porque el síndrome de infusión con este medicamento puede ser mayor). En el lactante, además, cuando existe retraso del crecimiento, reflujo gastro-esofágico grave e hipercolesterolemia familiar¹⁹³ (tabla 7).

Tabla 7. Contraindicaciones relativas en lactantes y niños^{90,193}

En cualquier rango de edad pediátrica
Foco epiléptico quirúrgico
Imposibilidad para mantener un adecuado estado de nutrición y desarrollo
Falta de formación y/o aceptación de los padres y/o cuidadores
Administración simultánea con propofol
En el lactante
Retraso del crecimiento
Reflujo gastro-esofágico grave
Hipercolesterolemia familiar

3. PRÁCTICA

El tratamiento debe individualizarse para cada paciente teniendo en cuenta su contexto familiar¹⁹⁴.

3.1 EVALUACIÓN PRE-DIETA

El crecimiento y desarrollo es la característica biológica esencial de la infancia y su influencia exógena más importante son los alimentos a través del proceso de la nutrición. Como consecuencia, cualquier tratamiento dietético específico como la DC, se debe planificar tomando en consideración su posible repercusión sobre el desarrollo a corto y/o a largo plazo además de otras posibles complicaciones.

En el adulto, el inicio de este tratamiento no tiene las mismas implicaciones que en la infancia, pero la evaluación debe realizarse también de forma sistemática.

La planificación de DC en la epilepsia refractaria infantil, precisa de una evaluación previa muy precisa dirigida a:

1º. Determinar si hay contraindicaciones y/o si se detectan circunstancias de riesgo de complicaciones. Las contraindicaciones absolutas (ver 2.2 "Contraindicaciones") incluyen enfermedades metabólicas en las que está comprometida la metabolización de las grasas o que requieren de elevadas cantidades de carbohidratos en la dieta (tablas 5 y 7). Entre las relativas se encuentran aquellas condiciones que interfieren con una correcta adherencia al tratamiento (trastornos de conducta alimentaria, padres o cuidadores que no aseguran el tratamiento...).

2º. Valorar todos los antecedentes y aspectos clínicos del niño referentes a su estado de nutrición y desarrollo somático y psicomotor.

3º. Planificar pruebas complementarias para explorar el estado basal del niño, el riesgo de complicaciones y las posibilidades de prevención.

De forma estandarizada, la primera visita para la valoración del paciente susceptible de DC se resume en los siguientes epígrafes:

3.1.1. Anamnesis:

Debe constituir el primer paso de la valoración pre-DC e incluirá los siguientes aspectos:

Antecedentes familiares:

- Patologías familiares de interés: enfermedades hereditarias, muertes en la infancia de causa desconocida, enfermedades crónicas con especial atención a antecedentes de dislipemias, accidentes cardiovasculares, cardiopatías, nefrolitiasis, etc.
- Fratría.
- Circunstancias psicosociales: nivel socioeconómico y educacional de la familia (personas encargadas del cuidado del paciente, capacidad para entender y llevar a cabo la dieta, etc.)

Antecedentes personales:

- Historia de la epilepsia y factores condicionantes:
 - Embarazo y parto, adaptación neonatal inmediata (Apgar), necesidad de hospitalización perinatal.
 - Desarrollo psicomotor. Dificultades sensoriales.
 - Momento de diagnóstico de epilepsia, forma de detección y etiología.
 - Curso evolutivo de la enfermedad: tipo de crisis y frecuencia, cronología de los FAEs empleados (principio activo y dosis) y otros tratamientos empleados (corticoides, gammaglobulina intravenosa, uso de DC previamente, cirugía, estimulador vago, etc.). Pruebas complementarias realizadas. Tratamiento actual con FAEs: forma galénica empleada.
- Otras enfermedades de interés: fármacos utilizados, posibilidad de contraindicación para DC por patología adicional (cálculos renales, acidosis metabólica crónica, miocardiopatía, etc.).
- Anamnesis nutricional:
 - a. Somatometría al nacer (peso, longitud y perímetro craneal).
 - b. Perfil de desarrollo: progresión de los percentiles de peso, longitud y perímetro craneal.
 - c. Cronología de la alimentación: tipo de lactancia y orden en la introducción de la alimentación complementaria, aparición de intolerancias y/o alergias.
 - d. Encuesta dietética: distintos tipos de encuesta pueden permitir conocer la ingesta, variando entre el recuerdo de 24 horas hasta el registro de tres días. Lo importante es que ésta permita la valoración adecuada. Para un cálculo más preciso de la ingesta de macro y micronutrientes es conveniente registrar la ingesta de tres días^{85,90}. Comprobar que no hay alergias alimentarias.

- a. Registrar si ha precisado anteriormente algún tipo de soporte nutricional: suplementos, nutrición enteral (NE), nutrición parenteral (NP) o mixta. Necesidad de sonda/gastrostomía.
 - f. Dificultades para la alimentación: preferencias y aversiones dietéticas, actitud frente a la comida (placentero o rechazo), trastornos de conducta de la alimentación, reflujo gastroesofágico (RGE), tiempo que tarda en comer, necesidad de modificar la textura, disfagia, estreñimiento habitual, otros¹⁹⁵.
- Evaluación de la calidad de vida.
 - *Infant Toddler Quality of Life Questionnaire* (ITQOL), para valoración de la calidad de vida en niños a partir de 2 meses y hasta 5 años, de uso preferente en los menores de 2 años. Se trata de una escala de 47 ítems que indica el estado de bienestar físico, mental y social del niño¹⁹⁶.
 - *Impact of Childhood Neurologic Disability Scale* (ICND), es una prueba con cuatro módulos: el comportamiento, la cognición, la discapacidad neurológica y la epilepsia. Se utilizará para valorar la calidad de vida de los pacientes con edades comprendidas entre 2 y 18 años^{197,198}.
 - *Brief Symptom Inventory-18* (BSI-18). Es un cuestionario de 18 ítems diseñado para evaluar un conjunto de síntomas psicológicos en población adulta. Proporciona cuatro dimensiones: ansiedad, depresión, somatización y un índice general de malestar psicológico. Se puede emplear para la valoración del funcionamiento psicosocial en los cuidadores de los pacientes¹⁹⁹.
 - Escala de calidad de vida en el niño con epilepsia (CAVE). Se trata de una escala realizada por autores españoles en la que cada parámetro depende de una serie de criterios^{200,201} (anexo 1).
 - Escala de calidad de vida en el adolescente o el adulto con epilepsia (QOLIE-10). Consiste en un cuestionario sencillo y breve de 10 preguntas²⁰² (anexo 2).

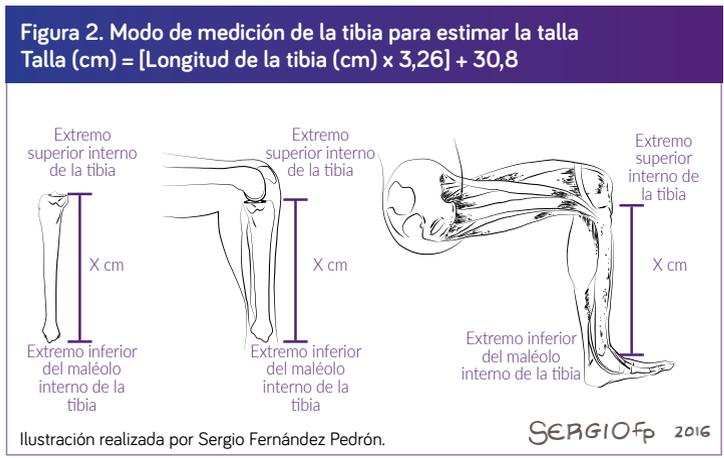
3.1.2 Exploración clínica y antropometría

• Aspecto general y estado de nutrición

Se realizará con el paciente desnudo o en ropa interior lo que permitirá valorar el estado de nutrición y desarrollo, anomalías fenotípicas, constitución y signos de enfermedad orgánica. En los niños/as mayores debe explorarse siempre el grado de desarrollo puberal (telarquia y pubarquia en las chicas y desarrollo genital y pubarquia en los chicos).

• **Antropometría y patrones de referencia**

Se recogerán de forma estandarizada las medidas del peso, estatura/longitud, perímetro craneal (hasta 3 años), perímetro braquial y pliegues tricúspital y subescapular. En niños con discapacidad y deformidades esqueléticas intensas que no permitan medir la talla, se obtendrá la longitud de la tibia (se mide desde el borde superior y medial de la tibia hasta el borde inferior del maléolo medial, figura 2)^{195,203}. En caso de que el paciente se esté desnutriendo habrá que prestar atención en los casos agudos a la alteración del peso, pliegue grasoso y perímetro braquial, y en los casos crónicos, a la detención del crecimiento.



Una vez recogidas las medidas del niño, para interpretarlas, es necesario contrastarlas con las de los patrones de referencia, lo que se puede hacer mediante percentiles o calculando el z-score para cada parámetro.

- Patrones de referencia: Se recomienda de forma general aplicar los patrones de referencia internacional de la OMS^{204,205} para todos los pacientes (incluidos los niños con enfermedades neurológicas graves). Lo importante es el seguimiento periódico de estos niños para ver la progresión individual y vigilar si el niño sigue su propia curva. Los patrones se dividen en dos: 1) Anthro 2006 que incluye las medidas de peso, longitud/estatura, perímetro craneal, perímetro del brazo y pliegues tricúspital y subescapular y los cálculos de la relación peso/talla y del índice de masa corporal (IMC) para niños

de 0-5 años; y 2) AnthroPlus 2007 para el resto de las edades (5-19 años). Incluyen peso, talla e IMC. Ambos están accesibles en la web de la OMS y disponen de software libre para su cálculo automático lo que los hace muy fáciles de aplicar²⁰⁶.

Alternativamente, el cálculo del z-score y/o percentil de cada paciente con estos patrones como con otros publicados, se puede realizar fácilmente accediendo a la Aplicación Nutricional de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHPN) en el enlace <https://www.seghnp.org/nutricional/>²⁰⁷.

Para clasificar el estado de nutrición en el niño, la OMS²⁰⁸ propone los parámetros que se recogen en la tabla 8 (modificado de ICD-11). En adultos se usan también las recomendaciones OMS (desnutrición IMC < 18,5 kg/m², sobrepeso IMC > 25 kg/m² y obesidad IMC > 30 kg/m²).

Tabla 8. Clasificación de la OMS del estado nutricional en niños y adolescentes basado en la antropometría (ICD 11modificado)²⁰⁸

Estado nutricional	Edad: Nacimiento a 60 meses ^{1,3} Indicadores y puntos de corte	Edad: 61 meses a 19 años ^{2,3} Indicadores y puntos de corte
Obeso	z-score IMC (o peso/talla) >3 DE	IMC para la edad >2 DE (2 DE equivalen, aproximadamente, a IMC 30 kg/m ² a los 19 años)
Sobrepeso	z-score IMC (o peso/talla) >2 a 3 DE	IMC para la edad >1 a 2 DE (1 DE equivale, aproximadamente, a IMC 25 kg/m ² a los 19 años)
Posible riesgo de sobrepeso	z-score IMC (o peso/talla) >1 a 2 DE	No aplicable
Normonutrición	z-score IMC (o peso/talla) - 2 a + 1 DE	
Desnutrición aguda moderada	z-score IMC <-2 a -3 DE	
Desnutrición aguda grave	z-score IMC <-3 DE	
Desnutrición crónica moderada	z-score Talla <-2 a -3 DE	
Desnutrición crónica grave	z-score Talla <-3 DE	

1. **Estándares de la OMS (0-5 años):** <http://www.who.int/childgrowth/en/index.html>

2. **Estándares de la OMS (5-19 años):** <http://www.who.int/growthref/en/>

3. **Equivalencias Z-score y percentiles (p):**

-3 DE = p 0,1; -2 DE = p 2,3; -1 DE = p 15,9; +1 DE = p 84,1; +2 DE = p 97,7; +3 DE = p 99,9

• **Valoración del estado cognitivo**

- Escalas de valoración DENVER II (*Denver Developmental Screening Test, DDST-II*)²⁰⁹. La prueba de Denver es considerada como la escala más aceptada para el cribado de niños de 3 meses a 4 años y explora cuatro áreas de desarrollo: motricidad fina, motricidad gruesa, área personal-social y lenguaje.

- Test breve de inteligencia de Kaufman (K-BIT)²¹⁰. Medida de inteligencia general en niños y adolescentes. Se realizará en los pacientes mayores de 4 años.
- Evaluación neuropsicológica mediante la prueba de símbolos y dígitos (SMDT)²¹¹.

El test K-BIT y las escalas de DENVER servirán para obtener un índice de desarrollo del paciente, mientras que la valoración mediante SMDT proporcionará un índice de disfunción cerebral.

- **Valoración del estado motor** según la clasificación *Gross Motor Function System (GMSF)*²¹². Se realizará en casos de enfermedad que haya conducido a PCI.

3.1.3 Pruebas complementarias:

- **Estudios al diagnóstico de la enfermedad principal**

Incluirán todos aquellos necesarios para la correcta tipificación de la enfermedad: EEG, LCR, neuroimagen (RM), estudios metabólicos, citogenética o genética molecular según proceda, indicados por el neuropediatra o el médico responsable del paciente.

- **Estudios que se deben realizar antes de iniciar la DC**

• **Estudio metabólico**

Para descartar metabolopatías^{90,193}: aminoácidos y ácidos orgánicos en sangre/orina, carnitinas... En general con acilcarnitinas en plasma y ácidos orgánicos en orina suele ser suficiente. La carnitina también se debe determinar si el enfermo está en tratamiento con ácido valproico o tiene manifestaciones sugestivas de déficit. El estudio metabólico puede no ser necesario cuando al paciente se le haya realizado un cribado neonatal ampliado en que se hayan descartado trastornos de la β-oxidación de ácidos grasos y no se sospeche enfermedad metabólica.

En adultos no se realizará despistaje sistemático de errores congénitos del metabolismo dada la baja probabilidad de que no se hayan diagnosticado antes¹⁶⁴.

• **Determinaciones analíticas basales**

Las pruebas basales estarán dirigidas a detectar anomalías funcionales u orgánicas que se puedan ver afectadas por el tratamiento con DC, como podría ser el hipotético aumento del riesgo cardiovascular. También hay que detec-

tar patología cardiaca, especialmente miocardiopatía, y enfermedad renal, en particular nefrolitiasis. En los siguientes puntos se detallan las pruebas necesarias^{85,90,165,213,214}.

Sangre:

- Hemograma.
- Bioquímica: glucemia, insulina, índice HOMA, función hepática y renal, marcadores del estado de nutrición (proteínas, albúmina, prealbúmina, perfil lipídico, metabolismo del hierro, calcio-fósforo-magnesio, proteína transportadora del retinol, vitaminas A, E, D, B12, ácido fólico, zinc) y selenio²¹⁵. En los pacientes < 2 años se recomienda la determinación de hormonas tiroideas para detectar hipotiroidismo²¹⁶. En los pocos casos en que la DC se administre por vía parenteral, se incluirán las determinaciones necesarias⁸⁴.
- Equilibrio ácido-base.
- Niveles de FAEs.

Orina:

- Sedimento.
- Función renal (iones, urea, creatinina, calcio, ácido oxálico, citrato y proteínas en orina calculando aclaramiento y los cocientes calcio/creatinina, proteínas/creatinina, oxálico/creatinina y citrato/creatinina). La recogida y tipo de muestra dependerá del protocolo de cada hospital y de las características del niño (lo más cómodo puede resultar la obtención de la primera orina de la mañana, pero no es tan informativa como la segunda orina de la mañana en ayunas -difícil de conseguir- o la orina de 24 horas o de varias micciones del día).
- **Calorimetría indirecta** si se dispone de ella.
- **EEG** previo al inicio de la dieta.
- **Ecografía renal** si hay antecedentes de riesgo (familiares con litiasis renal).
- **ECG** (con medición de QTc) y **ecografía cardíaca**, si hay antecedentes de riesgo.
- **Otros:** Radiografía de carpo para valorar la maduración esquelética, densitometría ósea... Seleccionadas según las circunstancias del paciente.

3.2 SELECCIÓN DEL TIPO DE DIETA

La elección del tipo de dieta se individualizará en cada paciente y será necesario tener en cuenta la edad, el tipo y gravedad de su enfermedad, la necesidad o no de conseguir una respuesta rápida, la existencia de accesos artificiales para nutrición enteral, las características de la familia y los hábitos dietéticos del enfermo, y la disponibilidad de personal entrenado (dietistas-nutricionistas) para la elaboración de las dietas en el centro^{90,193,194,217,218}.

3.2.1 Dieta clásica (DCC)

- < 2 años. El ensayo publicado en 2016²¹⁹ que compara la dieta clásica con la Atkins modificada muestra una significativa mejor respuesta con DCC que con DAM en este rango de edad. También se recomienda en el consenso de lactantes¹⁹³.
- Y más recientemente otro ensayo evidencia la reducción de crisis en niños de 1-15 años con epilepsia refractaria tanto con DCC, DAM y DbajolG, aunque estas 2 últimas no pudieron demostrar la misma eficacia que la DCC (no se puede asegurar que NO sean inferiores). La menor tasa de efectos adversos con la DbajolG obliga a considerar también este aspecto a la hora de elegir la dieta²²⁰.
- Los pacientes con soporte enteral pueden recibir las dietas líquidas comercializadas, haciendo mucho más fácil y rápida la prescripción e instauración del tratamiento. Entre los pacientes con soporte enteral se encuentran aquellos con epilepsias muy graves, agudas, que requieren un tratamiento urgente y que están tan enfermos que no pueden comer por boca tanto en niños como en adultos^{90,165,193}.
- Epilepsia mioclónica astática (EMA). Un estudio diseñado para valorar la respuesta de niños en tratamiento con DAM a los que se cambiaba a DCC, puso de manifiesto que la mejoría en los que sufrían EMA era muy importante, por lo que se aconseja comenzar con DCC²²¹.
- Se recomienda que los pacientes con deficiencia de GLUT1 sigan DCC^{90,96}, aunque muchos de ellos mejoran con otros tipos de DC^{96,222,223}. Estas mismas consideraciones se aplican al déficit de PDH^{90,155}.

3.2.2 Dieta con MCT (DC-MCT)

Todos los estudios realizados comparando la DCC con los distintos tipos de DC-MCT^{73,74,224} muestran resultados similares en cuanto al control de las

crisis. La ventaja de la DC-MCT es que permite la ingesta de mayores cantidades de alimentos con hidratos de carbono y proteínas, especialmente de vegetales y fruta.

- Su instauración debe hacerse de forma progresiva para evitar los posibles efectos adversos digestivos, por lo que no estaría indicada en los casos graves que precisan un tratamiento urgente⁷⁶.
- Es de elección en los niños “caprichosos” en los que la DCC no va a ser bien llevada y en los que la DAM no les permita alcanzar una buena respuesta⁷⁶.
- El MCT se puede añadir en cualquier tipo de TDC^{11,90}.

3.2.3 Dieta Atkins modificada (DAM)

- Niños de 2 a 6 años. El primer ensayo que compara la dieta clásica con DAM muestra que la respuesta en los niños de esta edad es similar²¹⁹. Otras recomendaciones previas hacían ya esta misma indicación^{217,225}.
- Adolescentes y adultos^{90,165,216,219,224,225}. No existen ensayos en adultos que evalúen la superioridad de un tipo frente a otro y se usa la DAM por ser de más fácil cumplimiento.
- En niños, incluso, se recomienda iniciar la dieta aumentando la cantidad de grasa mediante un preparado líquido durante el primer mes⁸⁰.

3.2.4 Dieta de bajo índice glucémico (DbajoIG)

Dieta que no precisa una exhaustiva planificación y diseño⁷⁹. Indicada en las siguientes circunstancias:

- Cuando no se dispone de personal especializado en el diseño de DCC.
- Falta de tolerancia o seguimiento de dietas más restrictivas.
- Mientras el paciente espera para iniciar una DCC.

Además, un ensayo reciente²²⁰ en niños entre 1 y 15 años ha mostrado que la DbajoIG aunque redujo menos el número de crisis que la DCC, presenta muchas menos complicaciones.

Todos los estudios en pacientes con síndrome de Angelman han usado este tipo de dieta¹⁴⁸.

En la tabla 9 se muestra un resumen de las indicaciones de los distintos tipos de DC.

Tabla 9. Elección del tipo de dieta

	Tipos de dietas			
	DCC	DC-MCT	DAM	DbajoIG
INICIAL				
Según edad				
Niños < 2 años	X			
Niños 2-6 años	X		X	
Niños > 6 años			X	
Adolescentes y adultos			X	
Según vía de administración				
Sonda	X			
Según urgencia				
Urgente: estatus epiléptico	X			
No urgente	X	X	X	X
Esperando ingreso o comienzo formal				X
Según hábitos alimentarios del paciente				
Caprichoso		X	X	X
Según etiología				
GLUT-1DS	X Niños		X AAdS	
PDH	X Niños		X AAdS	
Espasmos infantiles	X			
EMA (síndrome Doose)	X			
Síndrome de Angelman				X
Resto de etiologías, en función de la edad				
NO INICIAL				
En general cambios a dietas menos restrictivas				

DCC: dieta cetogénica clásica. **DC-MCT:** dieta cetogénica con triglicéridos de cadena media. **DAM:** dieta de Atkins modificada. **DbajoIG:** dieta de bajo índice glucémico. **GLUT1DS:** deficiencia del transportador de glucosa tipo 1. **PDH:** piruvato deshidrogenasa. **Adolescentes y adultos:** AAdS. **EMA:** epilepsia mioclónica astática.

3.2.5 Ayuno intermitente

El AI no es una dieta en sí, sino un abordaje dietético que modifica el patrón de alimentación clásico y que implica restringir el alimento durante un periodo de tiempo determinado que puede ser⁶⁵:

- Diario (llamado también “tiempo restringido de ingesta”): al menos 12 horas de ayuno, o más frecuentemente 16 o 20 horas, con un periodo de 6 o 4 horas durante las que se puede comer (16/8, 20/4). En general se evita el desayuno o la cena de forma sistemática.
- Semanal: dura al menos 24 horas y se hace ayunando a días alternos o durante 2 de los 7 días de la semana (5/2). En los días de ayuno se permite la ingesta de unas 500 calorías.
- Mensual o ayuno extendido: el ayuno dura 48 horas o más, y suelen ser de 7-14 días²²⁶.

Los más usados y para los que existe más evidencia son el 16/8, 5/2 y días alternos.

3.2.6 Dieta por vía parenteral

Indicada en aquellos pacientes en los que la vía enteral no puede ser utilizada. Existen recomendaciones basadas en evidencia y sobre todo en opiniones de expertos⁸⁴.

3.2.7 Administración de cetonas

Se pueden usar como suplementos:

- Sales de cetonas (en general betahidroxibutirato unido a sodio), ampliamente comercializadas y fáciles de conseguir. La evidencia científica que las avala es muy escasa y sólo hay estudios en rendimiento deportivo^{227,228}. La mayoría de los productos comercializados no están refrendados por ningún estudio.
- Ésteres de cetonas. La mayoría de la evidencia científica se refiere a éstas²²⁹. Hay pocos productos comercializados y son más difíciles de conseguir que las sales. Existen estudios prometedores²²⁸ en rendimiento deportivo, esquizofrenia, migraña, enfermedad de Parkinson, Alzheimer y diabetes.

3.3 FORMA DE INICIO DE LA DIETA

3.3.1 Inicio en hospital o domicilio

Hasta hace poco el inicio de la dieta se realizaba casi siempre en régimen de hospitalización²³⁰, sin embargo, cada vez es más frecuente comenzarla de forma ambulatoria²³¹. Los criterios que hay que tener en cuenta para tomar esta decisión son la seguridad del paciente, la efectividad del tratamiento y los costes, tanto sanitarios como los sufridos por el paciente y su familia^{90,232}.

Los lactantes¹⁹³ y niños menores de 2 años que pueden presentar más complicaciones al iniciar la dieta, aquellos con patologías graves, los que van a seguir una DCC y los niños que no tienen acceso a un centro sanitario que pudiera resolver las posibles complicaciones, deberían ingresar. Este régimen permite la detección y tratamiento precoz de complicaciones y un aprendizaje gradual de los padres, aunque sus costes son muy elevados.

El inicio ambulatorio reduce el estrés del paciente, facilita la conciliación familiar a los cuidadores, que no tienen que ausentarse de casa, y disminuye los costes asociados a la hospitalización. Permite, también, un inicio más lento del tratamiento y mejora la aceptabilidad, el mantenimiento y el cumplimiento de la dieta. Antes de considerar el inicio de forma ambulatoria, deben haberse realizado todos los estudios previos, asegurar un acceso fácil al centro hospitalario y garantizar a la familia una educación adecuada en el manejo de la dieta, para lo que tienen que demostrar dominio de las pautas, manejo y resolución de los principales problemas que puedan generarse (tabla 10).

Tabla 10. Circunstancias que hay que considerar para el comienzo domiciliario en niños^{90,193,232}

Edad mayor de 1 año
Dieta de Atkins modificada o de bajo índice glucémico
Instauración progresiva
Estudio previo a la dieta con resultado normal
Nivel adecuado de conocimiento de la dieta y controles a realizar por parte de los padres
Facilidad de contacto con el equipo de dieta cetogénica
Accesibilidad a centro hospitalario cercano

Para conseguir resolver las dudas de los pacientes y sus familias y que los regímenes sean lo más variados posible es imprescindible que el personal de los centros sea fácilmente accesible e incluso que se creen espacios físicos en el hospital (cocinas y talleres) para enseñarles²³³.

En cuanto a los adultos, no existe evidencia de cuál es el mejor método¹⁶⁵, pero en general se inician de modo ambulatorio salvo en los pacientes gravemente enfermos como en el estatus epiléptico.

3.3.2 Cálculo de requerimientos

Es el primer paso para realizar el diseño de la DC. En los requerimientos de energía se incorporan todos los componentes del gasto energético (metabolismo basal, actividad física, termogénesis inducida por los alimentos) más la energía depositada durante el crecimiento. El gasto energético basal (GEB) supone el 60-70% del total y es la energía necesaria para mantener las funciones vitales del organismo en condiciones ideales de reposo, temperatura y ayuno. La técnica de elección para la obtención del GEB es la calorimetría indirecta, sin embargo, son pocos los centros que disponen de ella. Por eso es más común el uso de ecuaciones predictivas. El resto de los componentes para el cálculo del gasto total en adultos (actividad física, y termogénesis inducida por la alimentación) se engloban en un factor conocido por sus siglas en inglés como PAL (*physical activity level*). Se atribuyen valores de PAL en niños mayores de 12 meses, pero en ellos hay que añadir las necesidades para su crecimiento. En las tablas 11 y 12 se muestran las recomendaciones de energía de la Organización Mundial de la Salud (OMS)²³⁴ en función de la edad y el peso y para adultos²³⁵. Para los lactantes se muestran además los datos de ganancia de peso diaria. A partir de los 3 años las necesidades varían en función de la actividad física (muy ligera: sedentario; ligera: niños o adolescentes que permanecen sentados varias horas en el colegio o en actividades sedentarias, no practican deportes de forma regular, emplean vehículos a motor para desplazarse, durante el tiempo de ocio permanecen sentados frente a pantallas o leyendo; moderada: entre ligera e intensa; intensa: desplazamientos habituales largos caminando o en bicicleta, dedican varias horas diarias a actividades de tiempo libre o tareas que requieren esfuerzo físico intenso y/o practican deportes de alto nivel durante varias horas al día y varios días a la semana). Para facilitar estos cálculos existen herramientas online como la disponible en la Aplicación Nutricional de la SEGHNP en el enlace <https://www.seghnp.org/nutricional/>²⁰⁷.

Tabla 11. Requerimientos de energía 0-12 meses. FAO/WHO/UNU 2004²³⁴

Edad (meses)	Peso medio (kg)	Ganancia peso (g/d)	TEE (kcal/d)	Energía depositada (kcal/d)	Requerimientos de energía (kcal/kg/d)
0-1	4,47	31,75	296	195	110
1-2	5,32	27,95	372	172	100
2-3	6,05	22,2	437	137	95
3-6	7,17	15,78	536	51	81-83
6-9	8,17	9,83	637	17	79-80
9-12	9,08	7,4	705	19	79-80

TEE: gasto energético total.

Tabla 12. Requerimientos de energía. FAO/WHO/UNU 2004^{234,235}

Edad (años)	Peso medio (kg)	Energía (kcal/kg)	Energía (kcal/d)
0-0,25	4,85	107	520
0,25-0,5	6,6	86	570
0,5-1	9	82	740
1-3	12	82	984
		según actividad física	según actividad física
3-8	20	62-71-81-93	1237-1438-1623-1855
8-13			
Niños	36	47-55-63-74	1691-1985-2279-2640
Niñas	33	45-53-60-72	1470-1729-1972-2376
13-18			
Niños	61	38-45-52-60	2320-2736-3152-3663
Niñas	54	32-38-44-53	1729-2059-2365-2883
		Peso adecuado a la mediana poblacional*	
19-74			
Hombres		31-38-41-50	
Mujeres		30-35-37-44	

*En obesos se recomienda aplicar el peso ajustado: (peso real-peso ideal) x 0,25 + peso ideal.
Peso ideal según WHO calculado de forma rápida: varones: 22 x talla² (en metros), mujeres: 21 x talla² (en metros).

Cuando el paciente esté desnutrido, hecho frecuente en los niños con problemas neurológicos, habrá que considerar la necesidad de programar los requerimientos para la recuperación nutricional²³⁶ según presente o no retraso de talla (tabla 13).

Tabla 13. Cálculo de la energía necesaria para realizar crecimiento de recuperación²³⁶

Calorías de recuperación Kcal/kg/día	Cálculo
Retraso de peso	[DRI peso edad*x peso ideal para la edad]/peso actual
Retraso de talla	[DRI peso edad*x peso ideal para la talla]/peso actual

***DRI peso edad**: recomendaciones de energía para la edad en que el peso del paciente se encuentre en p50.

En el paciente que presente pérdidas extraordinarias de nutrientes por cualquier vía (fecal, urinaria, cutánea, etc.) las necesidades deben incluir la compensación de dichas pérdidas, al igual que habrá que tener en cuenta el número de crisis diarias ya que pueden aumentar el gasto energético.

La monitorización cuidadosa de la antropometría nos permitirá realizar ajustes individualizados.

El aporte proteico se estimará según las recomendaciones proteicas diarias (RDA) de OMS del año 2007²³⁷. En general se calcula a 1 g/kg/día en mayores de un año y 1,5 g/kg/día en menores de un año debido a que el crecimiento acelerado en esa época aumenta las necesidades proteicas²³⁸.

El aporte hídrico basal se calculará según la fórmula de Holliday-Segar²³⁹ (tabla 14), aunque deben administrarse las recomendaciones de líquidos²⁴⁰ (tabla 15), para evitar o minimizar algunos efectos adversos de la dieta (estreñimiento, acidosis, deshidratación, hipercalcemia).

Tabla 14. Cálculo de necesidades basales de líquidos Niños. Regla de Holliday-Segar²³⁹

Kilos de peso	Cantidad diaria de líquidos
≤10 kg	100 ml/kg
11-20 kg	1000 ml + 50 ml/kg*
>20 kg	1500 ml + 20 ml/kg**

*Por cada kg a partir de 10 kg. **Por cada kg a partir de 20 kg.

Adultos²³⁵

30-35 ml/kg. 1-1,5 ml/kcal.

Tabla 15. Recomendaciones de ingesta de líquidos (ingesta adecuada)²⁴⁰

Edad (años)	Líquidos (ml/d)
0-0,5	700
0,5-1	800
1-3	1300
4-8	1700
9-13 Niños Niñas	2400 2100
14-18 Niños Niñas	3300 2300
> 19 años Hombres Mujeres	3700 2700

3.3.3 Necesidad de suplementos vitamínicos o tratamientos adicionales

La DC es una dieta desequilibrada en macro y en micronutrientes, siendo más evidente cuanto mayor es la ratio cetogénica. La escasa ingesta de verduras, frutas y alimentos lácteos la hacen particularmente deficitaria en vitaminas del grupo B, vitamina D y calcio. Por tanto, se recomienda la suplementación con un multivitamínico con minerales que incluya oligoelementos y esté li-

bre de CHO. Este suplemento se administrará a la dosis estándar según la edad. Es también necesaria la adición de calcio y vitamina D hasta alcanzar la ingesta diaria recomendada^{11,69,90,241,242}, que incluso es superada en algunos centros. Un estudio reciente ha demostrado una disminución en los niveles plasmáticos de selenio tras 6-12 meses de DC²¹⁵, por lo que hay que asegurar la presencia de este oligoelemento en el multivitamínico que estemos administrando.

Los productos dietéticos químicamente definidos con perfil cetogénico, administrados en exclusividad, permiten suministrar la DC con la ratio deseada, de forma estable y con el aporte de todos los micronutrientes. En la práctica su uso queda limitado a los lactantes y a los pacientes con soporte enteral. Sin embargo, sí que es frecuente el uso de dichos productos como suplemento junto a la dieta con alimentos naturales para alcanzar más fácilmente la ratio deseada con una palatabilidad aceptable⁹⁰. Actualmente sólo existe una marca en el mercado, con productos tanto en forma líquida saborizada como en polvo que se han reformulado recientemente (tablas 16, 17 y 18). Se debe monitorizar el nivel de vitaminas y oligoelementos durante el tratamiento. En las tablas 19 y 19 bis se muestran las recomendaciones de micronutrientes²⁴².

Tabla 16. Fórmulas cetogénicas comercializadas

Nombre comercial (Nutricia)	KetoCal [®] 3:1		KetoCal [®] 4:1		KetoCal [®] 4:1 LQ Multi Fibre	KetoCal [®] 2,5:1 LQ MCT Multi Fibre
Presentación	Polvo 1 o 6 botes de 300 g		Polvo 1 o 6 botes de 300 g		Líquido 32 briks de 200 ml	Líquido 32 briks de 200 ml
Sabores	Neutro		Neutro, vainilla*		Neutro, vainilla*	Vainilla
Edad indicación	Lactantes + niños hasta 6 años		Niños 1-10 años		Niños 1-10 años	≥ 8 años y adultos
Ratio cetogénica	3:1		4:1		4:1	2,5:1
Análisis nutricional	Por 100 g	Por 100 ml (9,3 % P/V)	Por 100 g	Por 100 ml (14,2 P/V)	Por 100 ml	Por 100 ml
Energía kcal	711	66	704	100	150	153
Energía kJ	2935	273	2906	413	620	637
Densidad calórica (kcal/ml)	0,66		1,0		1,50	1,53

*sabor vainilla >3 años. P/V: peso/volumen.

Tabla 17 Disolución recomendada de las fórmulas cetogénicas comercializadas en presentación polvo

Disolución*	KetoCal [®] 4:1 en polvo	Agua	Volumen final	Osmolalidad
0,67 kcal/ml	9,5 g	91 ml	100 ml	110 mOsmol/kg H ₂ O
0,8 kcal/ml	11,4 g	89 ml	100 ml	130 mOsmol/kg H ₂ O
1,0 kcal/ml	14,2 g	86 ml	100 ml	170 mOsmol/kg H ₂ O
1,5 kcal/ml	21,3 g	79 ml	100 ml	260 mOsmol/kg H ₂ O

Disolución*	KetoCal [®] 3:1 en polvo	Agua	Volumen final	Osmolalidad
0,66 kcal/ml	9,3 g	90 ml	100 ml	105 mOsmol/kg H ₂ O
1,0 kcal/ml	14,1 g	86 ml	100 ml	160 mOsmol/kg H ₂ O

*Se puede prescribir una disolución más concentrada según las necesidades individuales del paciente.

Tabla 18. Aporte de macronutrientes de las fórmulas cetogénicas comercializadas

	KetoCal® 3:1		KetoCal® 4:1		KetoCal® 4:1 LQ Multi Fibre	Ketocal® 2.5:1 LQ MCT Multi Fibre
	Por 100 g	Por 100 ml (9,3% P/V)	Por 100 g	Por 100 ml (14,2% P/V)	Por 100 ml	Por 100 ml
Energía kcal	711	66	704	100	150	153
Energía kJ	2935	273	2906	414	620	637
% de agua libre					77,8%	76,7%
Equivalente Proteico (g)	15,4	1,4	14,3	2	3,09	4,5
% VCT	9%		8%		8%	12%
Hidratos de carbono (g)	7,2	0,67	2,8	0,4	0,61	1,1
% VCT	4%		2%		2%	2,9%
Azúcares (g)	5,4	0,5	0,68	0,1	0,39 / 0,23*	0,8
Glucosa/Dextrosa (g)	0,06	0,01	0,05	0	0,008	1,6
Fructosa (g)	-	-	0,08	0,01	0,009 / 0,008*	0,01
Lactosa (g)	5,09	0,47	0,17	0,024	0,044	0,11
Maltosa (g)	0,22	0,02	0,16	0,02	0,004*	0,01
Maltotriosa (g)	-	-	-	-	0,009*	0,02
Sacarosa (g)	-	-	0,22	0,03	0,33 / 0,16*	0,67
Polisacáridos (g)	1,8	0,17	2,1	0,3	0,22 / 0,376*	0,30
Grasas (g)	68,6	6,4	69,2	9,8	14,80	14,3
% VCT	87%		88,5%		89%	84%
Saturadas (g)	26,6	2,5	26,1	3,7	2,20	4,8
• MCT (g)	-		-		-	3,6 (25,6%)
• LCT (%)	100%		100%		100%	74,4%
Monoinsaturadas (g)	24,0	2,20	22,70	3,2	8,30	8
Polinsaturadas (g)	18,0	1,70	20,40	2,9	3,70	1,5
Ácido linoleico (LA)(mg)	15500	1443	18300	2309	3300	1313
Ácido α-linolénico (ALA) (mg)	1280	119	1430	203	300	58,2

Ácido araquidónico (AA) (mg)	180	165	120	17	55	0
Ácido docosahexaenoico (DHA) (mg)	180	165	110	15,6	55	58,2
P/CHO/G/F	9/4/87/0		8/2/88,5/1,5		8/2/89/1	118/2,9/ 83,9/1,4
Osmolalidad (mOsmol/kg H₂O)	105		170		280/260*	347
Osmolaridad (mOsmol/L)	95		150		nd	266
Carga Renal Potencial de Solutos (mOsm/L)	149		231		371	226

Aporte calórico que asegura, en cada rango de edad, las IDR de proteínas, vitaminas y oligoelementos

0-6 meses	699 kcal	n/a	n/a	n/a
7-12 meses	720 kcal	n/a	n/a	n/a
1-3 años	950 kcal excepto Na y Cl	1200 kcal	900 kcal	n/a
4-8 años	n/a	1520 kcal	1450 kcal	n/a
9-13 años	n/a	2150 kcal	1850 kcal	1960 kcal
14-19 años	n/a	2500 kcal	2500 kcal	1965 kcal

Ingestas Dietéticas de Referencia para la población española. (Referencia 242)

VCT: Valor calórico total. **P:** proteínas. **CHO:** carbohidratos. **G:** grasas. **F:** fibra. *Sabor vainilla. **n.d:** no disponible. **n/a:** no aplica. **IDR:** Ingestas dietéticas de referencia.

Tabla 19. Ingestas dietéticas de referencia para población española (niños) de minerales, oligoelementos y vitaminas²³⁸

Nutriente	0-6 m	7-12 m	1-3 a	4-5 a	6-9 a	10-13 a		14-19 a	
						H	M	H	M
Na (g)	0,12	0,37	1	1,2	1,2	1,5	1,5	1,5	1,65
K (g)	0,65	0,7	0,8	1,1	2	3,1	3,1	2,9	3,1
Cl (g)	0,18	0,57	1,5	1,9	1,9	2,3	2,3	2,3	2,3
Ca (mg)	400	525	600	700	800	1100	1000	1100	1000
P (mg)	300	400	460	500	600	900	800	900	800
Mg (mg)	40	75	85	120	170	280	350	250	300
Fe (mg)	4,3	8	8	8	9	12	11	15	15
Cu (mg)	0,3	0,3	0,4	0,6	0,7	1	1	1	1
Zn (mg)	3	4	4	6	6,5	8	11	8	8
Se (µg)	10	15	20	20	25	35	50	35	50
Mn (mg)	0,003	0,6	1,2	1,5	1,5	1,9	2,2	1,6	1,67
Mo (µg)	2	3	17	22	22	34	43	34	43
F (mg)	0,01	0,5	0,7	1	1	2	3	2	3
I (µg)	60	80	80	90	120	135	150	130	150
Cr (µg)	0,2	5,5	11	15	15	25	35	21	24
Vit A (µg)	400	350	400	400	450	600	800	600	800
Vit D (µg)	8,5	10	7,5	5	5	5	5	5	5
Vit E (mg)	4	5	6	7	7	11	15	11	15
Vit K (µg)	2	2,5	30	55	55	60	75	60	75
Vit C (mg)	35	35	40	45	45	50	60	50	60
Tiamina B1 (mg)	0,2	0,3	0,5	0,7	0,8	1	1,2	0,9	1
Riboflavina B2 (mg)	0,4	0,4	0,8	0,9	1,1	1,3	1,5	1,2	1,2
Niacina B3 (mg)	3	5	8	11	12	15	15	13	14
Pantoténico B5 (mg)	1,7	1,8	2	3	3	4	5	4	5
Piridoxina B6 (mg)	0,2	0,4	0,6	0,9	1	1,2	1,4	1,1	1,3
Biotina B7 (µg)	5	6	8	12	12	20	25	20	25
Fólico B9 (µg)	60	50	100	150	200	250	300	250	300
Vit. B12 (µg)	0,4	0,5	0,7	1,1	1,2	1,8	2	1,8	2

H: hombres. M: mujeres.

Tabla 19 bis. Ingestas dietéticas de referencia para población española (adultos) de minerales, oligoelementos y vitaminas²³⁸

Nutriente	20-29 a		30-39 a		40-49 a		50-59 a		60-69 a		>70 a		Embarazo	Lactancia
	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M		
Na (g)	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,3	1,3	1,3	1,3	1,2	1,2	1,5	1,5
K (g)	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
Cl (g)	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,2	1,2	1,5	1,5
Ca (mg)	900	900	900	900	900	900	900	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1200
P (mg)	700	700	700	700	700	700	700	700	700	700	700	700	800	990
Mg (mg)	350	300	350	300	350	300	350	300	350	320	350	320	360	360
Fe (mg)	9	18	9	18	9	18	9	15	10	10	10	10	25	15
Cu (mg)	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,4
Zn (mg)	9,5	7	9,5	7	9,5	7	9,5	7	10	7	10	7	10	12
Se (µg)	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	70
Mn (mg)	2,3	1,8	2,3	1,8	2,3	1,8	2,3	1,8	2,3	1,8	2,3	1,8	2	2,6
Mo (µg)	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	50	50
F (mg)	4	3	4	3	4	3	4	3	4	3	4	3	3	3
I (µg)	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	175	200
Cr (µg)	35	25	35	25	35	25	30	20	30	20	30	20	30	45
Vit A (µg)	700	600	700	600	700	600	700	600	700	600	700	600	700	950
Vit D (µg)	5	5	5	5	5	5	5	5	7,5	7,5	10	10	10	10
Vit E (mg)	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	19
Vit K (µg)	120	90	120	90	120	90	120	90	120	90	120	90	90	90
Vit C (mg)	60	60	60	60	60	60	60	60	70	70	70	70	80	100
Tiamina B1 (mg)	1,2	1	1,2	1	1,2	1	1,2	1	1,1	1	1,1	1	1,2	1,4
Riboflavina B2 (mg)	1,6	1,3	1,6	1,3	1,6	1,3	1,6	1,3	1,6	1,2	1,4	1,2	1,6	1,7
Niacina B3 (mg)	18	14	18	14	18	14	17	14	17	14	16	14	15	16
Pantoténico B5 (mg)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	6	7
Piridoxina B6 (mg)	1,5	1,2	1,5	1,2	1,5	1,2	1,5	1,2	1,6	1,2	1,6	1,2	1,5	1,6
Biotina B7 (µg)	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	35
Fólico B9 (µg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	500	400
Vit. B12 (µg)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2,2	2,6

Respecto a la carnitina, siempre ha existido debate sobre la necesidad de suplementarla o no²⁴³. Los fármacos antiepilépticos como el valproico, la desnutrición o el uso prolongado de la DC pueden dar lugar a niveles bajos. Por ello es necesario controlarlos, y la mayoría de los centros sólo lo administran cuando están bajos⁹⁰. En cuanto al uso de citrato potásico existe actualmente evidencia clase III para su uso profiláctico²⁴⁴, pero esta actitud no está totalmente extendida⁹⁰, y en muchos centros sólo se emplea cuando se detecta hipercalcemia. Es necesario controlar los niveles de ácido fólico pues su absorción puede alterarse²⁴⁵ (ver 3.4 “Seguimiento” y 3.5 “Manejo de complicaciones y situaciones intercurrentes”).

3.3.4 Modo de inicio y tiempo requerido hasta la instauración de la DC

- Modo de inicio y tiempo requerido hasta completar el TDC

Actualmente se recomienda la instauración progresiva de la dieta, sin ayuno previo, pues se ha comprobado que se producen menos efectos secundarios (menor pérdida de peso, hipoglucemia y acidosis) manteniendo su eficacia^{246,247}. Se actuará de este modo tanto cuando se comience en el domicilio como si se hace en el hospital. Se propone reducir la ingesta de CHO previamente al inicio (tabla 20). De este modo el niño empieza a acostumbrarse a la restricción dietética y se reducen las reservas de glucógeno del organismo.

Tabla 20. Modificaciones dietéticas a realizar antes del inicio de la DC

Es necesario reducir el consumo de alimentos ricos en hidratos de carbono como:

Pan, colines, galletas, bollería en general.
Pasta, arroz, patatas, boniatos.
Lentejas, garbanzos, judías secas, soja.
Bebidas azucaradas como zumos envasados, aguas saborizadas.
Azúcar de mesa, golosinas, chucherías.

En su lugar se puede ofrecer:

Desayunos y meriendas: uno o varios de estos alimentos.

Leche entera o yogur natural o tipo griego.
Pan integral con aceite y/o mantequilla, una rebanada.
Tortilla francesa o de queso, jamón, atún, setas..., huevo duro.
Frutas variadas, entre ellas aguacate.
Frutos secos, aceitunas.
Queso curado, jamón serrano o fiambres ibéricos sin azúcares añadidos.

Comidas y cenas:

1º Plato de verduras, hortalizas o setas variadas (evitar la patata y el boniato) con abundante aceite (se pueden añadir también pequeñas cantidades de legumbre o pasta o arroz mejor integrales)
2º Carne, pescado o huevo, queso curado, frutos secos.
3º Fruta o yogur natural o tipo griego sin azúcares.

El ayuno puede conseguir una reducción más rápida de las crisis lo que pudiera ser ventajoso cuando se aspira a una respuesta muy precoz, como en los estatus epilépticos^{90,248}. En estos casos es importante una monitorización cuidadosa de las glucemias y actuar en consecuencia (ver 3.5 “Manejo de complicaciones y situaciones intercurrentes”). En la forma clásica, con ayuno, sólo está permitida la ingesta de agua y se mantiene durante 24-72 horas o hasta la aparición de cetosis en la orina, iniciando a partir de ese momento la administración diaria de 1/3 de los aportes programados hasta completarla.

Por norma general, la dieta se iniciará con el total de las calorías que necesita el paciente²⁴⁹.

3.3.5 Cálculos y diseño de menú según el tipo de DC

En la tabla 1 se muestran las características de los distintos tipos de DC.

Dieta clásica (DCC)

El comienzo se realizará con el total de las calorías y con un incremento de ratio progresivo diario desde el 1:1, 2:1, 3:1 hasta el objetivo propuesto o sustituyendo una toma normal por una comida de la nueva dieta al día^{11,69,90}.

Cálculo de la dieta

- Dieta líquida por ratios con fórmula nutricional específica: KetoCal[®], (tabla 21).
- Cálculo de la dieta con alimentos naturales: en primer lugar, habrá que establecer los requerimientos nutricionales del paciente y adaptar la alimentación a su situación poco a poco (tabla 22). Además, se recomienda fraccionar la dieta en 5-6 ingestas a lo largo del día con la distribución calórica correspondiente en cada comida. Finalmente se realizará el menú con alimentos naturales (tabla 23), además de su valoración en los distintos nutrientes (tabla 24).

Tabla 21. Dieta líquida por ratios con fórmula nutricional específica: KetoCal[®]

Ratio	1:1	2:1	3:1	4:1
Fantomalt [®]	45 g	10 g	0	0
KetoCal [®] 3:1	100 g	100 g	100 g	-
KetoCal [®] 4:1	-	-	-	100 g
kcal	870	737	699	701
% P/G/CHO	7/70/23	8/83/9	9/87/4	8/89/2

Dilución recomendada por el fabricante. **CHO:** carbohidratos. **G:** grasas. **P:** proteínas.

Tabla 22. Dieta cetogénica clásica (DCC) por ratios

Ratio	1:1		2:1		3:1		4:1	
	Grasa (g)	CHO+P (g)	Grasa (g)	CHO+ P (g)	Grasa (g)	CHO + P (g)	Grasa (g)	CHO + P (g)
1200	92	92	109	55	116	39	120	30
1400	108	108	128	62	135	45	140	35
1600	123	123	146	72	155	52	160	40
1800	138	138	164	81	174	58	180	45
2000	154	154	182	91	193	65	200	50
2200	169	169	200	100	213	71	220	55
2400	185	185	219	109	232	78	240	60
VCT%	70	30	82	18	87	13	90	10

CHO: carbohidratos. **P:** proteínas. **VCT:** valor calórico total.

Tabla 23. Ejemplo de menú para DCC 2000 Kcal ratio 3:1

Ingesta	Plato
Desayuno	Batido de yogur griego con fresón <ul style="list-style-type: none"> · 80 ml yogur griego · 30 g fresas · 15 g piñones · 20 ml aceite girasol · 5 ml aceite de nuez · 50 ml agua
Comida	Lasaña de calabacín con ternera picada y salsa de tomate <ul style="list-style-type: none"> · 100 g calabacín · 25 g ternera · 40 g tomate · 10 g cebolla · 15 g queso emmental · 30 ml aceite de oliva virgen extra · 25 g margarina de maíz · 10 g KetoCal® 3:1
Merienda	Rollito de jamón cocido relleno de aguacate <ul style="list-style-type: none"> · 50 g aguacate · 15 g jamón cocido · 15 g nueces · 15 ml aceite de oliva · 5 ml aceite de nuez
Cena	Keto-revuelto de morcilla y espárragos <ul style="list-style-type: none"> · 10 g piñones · 15 g morcilla · 100 g espárragos verdes · 20 ml aceite de oliva virgen extra · 10 g KetoCal® 3:1 · 20 ml nata líquida
Recena	Vaso de KetoCal® 4:1 LQ Multi Fibre con cacao puro sin azúcar <ul style="list-style-type: none"> · 150 ml KetoCal® 4:1 LQ Multi Fibre neutro · 3 g cacao Valor® puro sin azúcares añadidos

Todos los cálculos de la dieta se han realizado con el programa Odimet® Registrado por la unidad de diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas 2008.

Tabla 24. Valoración en nutrientes de DCC 2000 Kcal ratio 3:1

Valoración en nutrientes del menú 2000 kcal ratio 3:1	
Cuantitativa:	Cualitativa:
Valor energético (Kcal): 2139	Valor energético: individualizado
Hidratos de carbono: 32,4 g	Hidratos de carbono: mayoritariamente complejos
Fibra: 11,2 g	Grasas:
Proteínas: 34,7 g	Saturados: 18,2%
Grasas: 211,6 g	Monoinsaturados: 42,3%
Calcio: 671 mg	Poliinsaturados: 23,4%
Hierro: 7,8 mg	Colesterol: 80,8 mg
Selenio: 24,2 µg	Micronutrientes:
Zinc: 5,2 mg	Deficitaria en calcio, hierro y selenio
Vitamina C: 87 mg	Deficitaria en vitaminas
Vitamina D: 6,4 µg	
Vitamina A: 574 µg	
Folatos: 300 µg	

Como ya se ha comentado en el capítulo de tipos de dietas, se pueden sustituir las grasas saturadas por poliinsaturadas, principalmente para reducir las complicaciones (ver 3.5.2.1 “Hiperlipemia”). La estrategia consiste en aportar aceite de canola en vez de oliva, mayor proporción de pescado azul y nueces. De este modo la relación omega-3 y omega-6 alcanza 1:2,8²⁵⁰.

En adultos, es importante tener en cuenta que, para asegurar un aporte adecuado de proteínas, la ratio debe ser < 3:1¹⁶⁵.

Para mejorar la adherencia a la dieta y la confección de menús visualmente más adaptados al resto de la familia, se puede incluir pasta o arroz a base de konjac, siempre y cuando mantengan un aporte de CHO y proteínas por 100 g de producto alrededor de 1-2 g.

Dieta MCT (DC-MCT)

El comienzo se realizará con el total de las calorías y con un incremento de MCT progresivo para evitar los efectos gastrointestinales adversos; también puede comenzarse sustituyendo las tomas diariamente¹¹.

- Dieta con MCT, (tabla 25).
- Ejemplo de menú de 2000 kcal, (tabla 26).
- Valoración en los distintos nutrientes de la DC-MCT, (tabla 27).

Tabla 25. Dieta con triglicéridos de cadena media (DC-MCT)

Calorías	Grasa (g)	MCT (g)	P (g)	CHO (g)
1200	13	85	30	60
1400	15	99	35	70
1600	18	113	40	80
1800	20	127	45	90
2000	22	141	50	100
2200	24	155	55	110
2400	27	169	60	120
VCT%	10	60	10	20

CHO: hidratos de carbono. **MCT:** triglicéridos de cadena media. **P:** proteínas. **VCT:** valor calórico total.

Tabla 26. Ejemplo de cálculo de DC-MCT de 2000 Kcal

Ingesta	Plato
Desayuno	Batido de yogur desnatado con sandía y tostada de pan integral <ul style="list-style-type: none"> · 125 ml yogur desnatado · 50 g sandía · 20 g pan integral · 5 ml aceite de oliva · 30 ml aceite MCT
Comida	Revuelto de champiñones con judía verde y huevo <ul style="list-style-type: none"> · 50 g champiñones · 200 g judía verde · 40 g huevo · 35 ml aceite MCT · 20 g pan integral
Merienda	Copa de yogur batido con MCT y melón <ul style="list-style-type: none"> · 125 g yogur desnatado · 50 g melón · 15 g nueces · 30 ml aceite MCT

Cena	Arroz integral con brócoli y merluza <ul style="list-style-type: none"> · 30 g arroz integral · 200 g brócoli · 100 g merluza plancha · 35 ml aceite MCT
-------------	--

MCT: triglicéridos de cadena media.

Todos los cálculos de la dieta se han realizado con el programa Odimet® Registrado por la unidad de diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas 2008.

Tabla 27. Valoración en nutrientes de DC-MCT

Valoración en nutrientes del menú 2000 kcal	
Cuantitativa:	Cualitativa:
Valor energético (Kcal): 2031	Valor energético: individualizado
Hidratos de carbono: 99 g	Hidratos de carbono: mayoritariamente complejos
Fibra: 16 g	Grasas:
Proteínas: 53 g	Saturados: 61 %
Grasas: 163 g	Monoinsaturados: 5 %
Calcio: 668 mg	Poliinsaturados: 4 %
Hierro: 8 mg	Colesterol: 220 mg
Selenio: 34 µg	Micronutrientes:
Zinc: 5 mg	Deficitaria en calcio, hierro y selenio
Vitamina C: 229 mg	
Vitamina A: 1754 UI	
Folatos: 297 µg	

En el Hospital Sant Joan de Déu se utiliza en algunos pacientes la DCC con MCT mediante un sistema de intercambios diseñado por grupos de alimentos que se distribuyen en las diferentes comidas, indicando la cantidad en ml de aceite MCT que le corresponde (tabla 28). Esta modalidad con sistema de intercambios permite a la familia mayor flexibilidad para elaborar el menú e incorporar al paciente a la mesa familiar⁷⁰, (anexo 3). (Ver 1.4 “Tipos de dietas”).

Tabla 28. Dieta clásica con triglicéridos de cadena media. Ejemplo de dieta de 2000 Kcal ratio 3:1

Comidas	Raciones								
	Lácteos	Quesos	Carne Huevo Pescado	Verduras	Frutas	Frutos secos	Aceites y grasas	MCT ml	Otros
Desayuno	1	-	-	-	½	½	½	5	½
Comida	-	-	1	1	-	-	2	5	-
Merienda	-	½	-	-	-	-	½	10	½
Cena	-	-	1	1	½	-	2 ½	5	-

Desayuno	Bol de yogur con fruta 100 ml KetoCal® 4:1 LQ Multi Fibre 65 ml yogur natural 15 ml aceite de oliva 15 g nueces 40 g fresas 5 ml aceite MCT
Comida	Revuelto de espinacas con queso parmesano 40 g huevo 145 g espinacas 15 g queso parmesano 45 ml aceite de oliva
Merienda	Crema de aguacate y fruta 15 ml queso tipo philadelphia 100 g aguacate 15 ml aceite de oliva 5 ml aceite MCT
Cena	Ensalada de pollo con piña 25 g champiñones 50 g tomate 25 g pollo 20 g piña 45 ml aceite 17 g mayonesa

MCT: triglicéridos de cadena media.

Dieta de Atkins modificada (DAM)

La DAM es menos restrictiva que las modalidades anteriormente descritas, y aunque no existe un consenso total, el aporte controlado de CHO en cada una de las tomas parece necesario. A los pacientes y sus familias se les puede facilitar un listado de alimentos con las equivalencias correspondientes en gramos de CHO, un objetivo de aporte diario de CHO que oscila entre 10-15 g, pudiendo aumentar hasta 20 g entre el 1-3 meses desde el inicio y un ejemplo de menú²⁵¹. La ratio aproximada es de 0,8-1:1.

La experiencia del Hospital Niño Jesús, que trata a sus pacientes con DAM con alimentos naturales y fórmula específica (KetoCal®)⁸⁰ es práctica. Se les indica a las familias el objetivo calórico a alcanzar y cuál sería la distribución a lo largo del día y el suplemento de fórmula líquida que deberían consumir. En las tablas 29 y 30 se muestran ejemplos de desayunos-meriendas y comidas-cenas, con el peso de los distintos ingredientes para conseguir el aporte calórico que se especifica en cada columna. La indicación inicial a los padres es empezar con un aporte calórico bajo en cada una de las tomas, e ir subiéndolo en función del apetito del niño hasta alcanzar el propuesto. Se le indica también comenzar con 20 ml de fórmula líquida -en cada toma- y aumentar diariamente en 10 ml hasta llegar a 50 ml y posteriormente seguir subiendo hasta 100 ml en comida y cena. Se le dan también instrucciones sobre los alimentos libres que podría consumir como tentempiés.

Tabla 29. Ejemplos de desayunos y meriendas de DAM – Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

Dieta modificada de Atkins (30% proteínas- 64% grasas- 6% CHO)						
Desayunos y meriendas						
	ALIMENTOS	150 kcal	200 kcal	250 kcal	300 kcal	350 kcal
1.	Leche entera de vaca	35 ml	46 ml	58 ml	70 ml	82 ml
	Huevo entero	40 g	55 g	67 g	80 g	93 g
	Clara de huevo	47 g	60 g	78 g	94 g	110 g
	Aceite de oliva	5 ml	6,7 ml	8 ml	10 ml	12 ml
		150 kcal	200 kcal	250 kcal	300 kcal	350 kcal
2.	Queso manchego	40 g	50 g	60 g	75 g	85 g
	Manzana	15 g	20 g	25 g	30 g	35 g
		150 kcal	200 kcal	250 kcal	300 kcal	350 kcal
3.	Leche entera de vaca	40 ml	53 ml	67 ml	80 ml	93 ml
	Lomo embuchado	30 g	40 g	50 g	60 g	70 g
	Aceite de oliva	5,5 ml	7,3 ml	9 ml	11 ml	13 ml
		150 kcal	200 kcal	250 kcal	300 kcal	350 kcal
4.	Yogur natural griego	45 g	58 g	72 g	87 g	87 g
	Jamón serrano	30 g	52 g	48 g	58 g	67 g
	Nueces o piñones	3 g	3,8 g	4,8 g	5,8 g	6,7 g
	Aceite de oliva	1 ml	1,3 ml	1,6 ml	1,9 ml	2,2 ml
		150 kcal	200 kcal	250 kcal	300 kcal	350 kcal
5.	Yogur natural griego	60 g	80 g	100 g	120 g	140 g
	Atún al natural	38 g	50 g	63 g	76 g	88 g
	Aceite de oliva	5 ml	6,6 ml	8 ml	10 ml	11,6 ml
		150 kcal	200 kcal	250 kcal	300 kcal	350 kcal
6.	Jamón serrano	30 g	40 g	49 g	59 g	70 g
	Nueces	5,5 g	7 g	9 g	11 g	13 g
	Yogur griego	35 g	46 g	58 g	70 g	81 g
		150 kcal	200 kcal	250 kcal	300 kcal	350 kcal
7.	Leche entera de vaca	50 ml	67 ml	83 ml	100 ml	117 ml
	Salmón ahumado	47 g	63 g	78 g	94 g	110 g
	Aceite de oliva	5,5 ml	7,3 ml	9,1 ml	11 ml	12,8 ml

Tabla 30. Ejemplos de comidas y cenas de DAM – Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

Dieta modificada de Atkins (30% proteínas- 64% grasas- 6% CHO)						
Comidas y cenas						
	ALIMENTOS	300 kcal	350 kcal	400 kcal	450 kcal	500 kcal
1.	Zanahoria	10 g	11,5 g	13 g	15 g	16,5 g
	Calabacín	35 g	46 g	53 g	60 g	66 g
	Judías verdes	20 g	23 g	26 g	30 g	33 g
	Pollo	105 g	123 g	141 g	160 g	176 g
	Aceite de oliva	18,5 ml	21,5 ml	24,5 ml	28 ml	31 ml
		300 kcal	350 kcal	400 kcal	450 kcal	500 kcal
2.	Aguacate	30 g	30 g	40 g	45 g	49,5 g
	Zanahoria	20 g	28 g	31 g	35 g	38,5 g
	Espinacas	36 g	40 g	48,5 g	55 g	60,5 g
	Merluza	120 g	140 g	158,5 g	180 g	200 g
	Aceite de oliva	15 ml	17,5 ml	20 ml	23 ml	25,5 ml
		300 kcal	350 kcal	400 kcal	450 kcal	500 kcal
3.	Acelgas	53 g	62 g	71 g	80 g	89 g
	Jamón serrano	27 g	31 g	36 g	40 g	45 g
	Tomate	26 g	31 g	36 g	40 g	45 g
	Lechuga	18 g	21 g	24 g	27 g	30 g
	Salmón	80 g	94 g	107 g	121 g	134 g
	Aceite de oliva	9 ml	10,5 ml	12 ml	13,5 ml	14,5 ml
		300 kcal	350 kcal	400 kcal	450 kcal	500 kcal
4.	Coliflor	33 g	38 g	43 g	49 g	55 g
	Jamón serrano	14 g	16 g	19 g	21 g	23 g
	Costillas cordero	85 g	97 g	111 g	125 g	140 g
	Yogur natural	60 g	68 g	80 g	90 g	97 g
	Aceite de oliva	3,5 ml	4,5 ml	5 ml	5 ml	5,5 ml
		300 kcal	350 kcal	400 kcal	450 kcal	500 kcal
5.	Judías verdes	30 g	40 g	53 g	59 g	66 g
	Tomate	20 g	23 g	26 g	30 g	33 g
	Emperador	125 g	145 g	163 g	185 g	203 g

	Aceite de oliva	20 ml	23 ml	26 ml	29 ml	33 ml
		300 kcal	350 kcal	400 kcal	450 kcal	500 kcal
6.	Puerro	15 g	16 g	18 g	20 g	23 g
	Calabacín	26 g	32 g	36 g	40 g	46 g
	Judías verdes	26 g	32 g	36 g	35 g	46 g
	Dorada	120 g	145 g	159 g	170 g	205 g
	Aceite de oliva	20 ml	23 ml	26 ml	28 ml	32 ml
		300 kcal	350 kcal	400 kcal	450 kcal	500 kcal
7.	Tomate	29,5 g	34 g	39 g	44 g	49 g
	Lechuga	29,5 g	34 g	39 g	44 g	49 g
	Maiz	6,5 g	7,5 g	9 g	10 g	11 g
	Nueces	6,5 g	7,5 g	9 g	10 g	11 g
	Espárragos	15 g	15 g	17 g	19 g	22 g
	Pepino	7 g	7,5 g	9 g	10 g	11 g
	Gallo	130 g	146 g	168 g	189 g	211 g
	Aceite de oliva	17,5 ml	20 ml	23 ml	26 ml	29 ml

Es necesario adiestrar a los pacientes o sus familias para diferenciar los macronutrientes de los alimentos, leer adecuadamente las etiquetas y elegir aquellos alimentos sin azúcares añadidos. En adultos, se instaurarán dietas con un contenido máximo de 20 g de carbohidratos al día, en forma fundamental de verduras, distribuidos en las distintas comidas. La cantidad de proteínas es prácticamente libre (aunque un aporte alto puede interferir en la consecución de la cetosis) y se incentiva sobre todo el consumo de grasas. Las guías visuales de platos completos o las recetas y menús de intercambios son muy útiles inicialmente^{165,252,253}. En función de la respuesta o la tolerancia, se puede aumentar la cantidad total de CHO, añadir MCT o incluso cetonas exógenas o combinar con ayuno intermitente.

Dieta de bajo índice glucémico (DbajoIG)

La DbajoIG está diseñada con alimentos con un índice glucémico < a 50, y con un aporte de carbohidratos limitado a 40-60 g/d. Para ello es imprescindible proporcionar a la familia un listado de alimentos con su correspondiente índice glucémico²⁵⁴, lo que les facilita seguir el tratamiento y potencia su independencia²⁵⁵.

- Ejemplo de menú de 1800 Kcal de DbajoIG, (tabla 31).
- Valoración en nutrientes DbajoIG, (tabla 32).

Tabla 31. Ejemplo de menú de 1800 Kcal de bajo índice glucémico (DbajoIG)

Ingesta	Plato
Desayuno	<ul style="list-style-type: none"> · 200 ml leche entera + café · 20 g pan tostado integral · 20 ml aceite de oliva virgen extra · 20 g tomate en rodajas · 50 g jamón serrano
Comida	<ul style="list-style-type: none"> · Salteado de verduras (60 g champiñones + 25 g puerro + 25 g calabacín) · 150 g pavo · 45 g arroz integral (cocido) · 30 ml aceite de oliva
Merienda	<ul style="list-style-type: none"> · 125 ml yogur natural sin azúcar · 50 g fresas · 15 g nueces de macadamia
Cena	<ul style="list-style-type: none"> · 40 g espárragos frescos · Ensalada de 30 g aguacate + 20 g tomate + 30 g lechuga · 30 g queso philadelphia + 20 g yema de huevo, envueltos en 100 g salmón ahumado · 30 ml aceite de oliva

Todos los cálculos de la dieta se han realizado con el programa Odimet® Registrado por la unidad de diagnóstico y tratamiento de enfermedades metabólicas 2008.

Tabla 32. Valoración en nutrientes de DbajolG

Valoración en nutrientes del menú 1800 kcal	
<p>Cuantitativa: Valor energético (Kcal): 1795,61 Hidratos de carbono: 59 g Azúcares totales: 19,33 g Fibra: 41,84 g Proteínas: 92,46 g Grasas: 132,2 g Calcio: 593,71 mg Hierro: 8,09 mg Selenio: 108,42 µg Zinc: 7,38 mg Vitamina C: 59,52 mg Vitamina A: 415,35 µg Folatos: 227,1 µg</p>	<p>Cualitativa: Valor energético: individualizado Hidratos de carbono: 13,14 % Proteína: 20,59 % Grasas: 66,26 % Saturados: 14,98 % Monoinsaturados: 40,63 % Poliinsaturados: 6,72 % Colesterol: 545,71 mg Micronutrientes: Deficitaria en calcio</p>

Dieta por vía parenteral

En los casos en que no pueda usarse la vía enteral, se recurrirá a la nutrición parenteral. Las indicaciones generales, controles, pautas para el control de complicaciones y duración serán las que se contemplan habitualmente con esta técnica²⁵⁶. Hay que tener en cuenta algunas condiciones especiales⁸⁴:

- Inicio precoz y control en cuidados intensivos.
- Contraindicación en recién nacidos prematuros y en niños desnutridos por la alta probabilidad de complicaciones, y con la administración simultánea de propofol.
- Necesidad de calcular en la ratio cetogénica el contenido de carbohidratos y alcohol del producto intravenoso.
- Los objetivos serán: aporte energético según el GEB, aporte proteico de 1,5 g/kg/d; lípidos hasta un máximo de 4 g/kg/d, ratio 2:1-2,9:1 (incluido el glicerol de la emulsión de lípidos), glucosa según la ratio. Se inicia con el 50% durante los primeros 2-4 días, incluso evitando la administración de glucosa y con ratio 1:1.
- Control estricto de las complicaciones y sobre todo de los niveles de triglicéridos (máximo 600 mg/dl), bilirrubina, enzimas hepáticas y pancreáticas.
- Considerar el suplemento de carnitina (50 mg/kg hasta un máximo de 1 g al día).

3.4 SEGUIMIENTO

3.4.1 Calendario de visitas

Los pacientes en tratamiento con DC deben controlarse periódicamente por un equipo multidisciplinar^{11,90,165} de expertos. En el caso de los niños com- puesto por neuropediatría, gastroenterología y nutrición pediátrica y dieté- tica. En el caso de los adultos por neurología, especialista en nutrición y en dietética. La frecuencia de las visitas dependerá de la edad del paciente, el manejo que la familia consiga de la DC, el control de la epilepsia, la aparición de complicaciones y el momento del tratamiento en que nos encontremos²⁵⁷. Habitualmente se requieren 2-3 semanas para conseguir una cetosis estable y puede ser necesario mantener la dieta 3-6 meses para evaluar su efica- cia²⁵⁸. Se recomienda realizar un primer control al mes del inicio de la DC y posteriormente cada 3 meses durante el primer año de tratamiento. Después de un año con DC, las visitas pueden realizarse cada 6 meses⁹⁰. En los niños menores de 2 años y especialmente en los lactantes, es recomendable un se- guimiento más estrecho cada 1-2 meses^{90,193}. Es útil además ofrecer la posi- bilidad de un contacto telefónico o correo electrónico, especialmente durante el inicio del tratamiento⁹⁰. En la tabla 33 se exponen las recomendaciones de seguimiento en pacientes con DC.

Tabla 33. Calendario de seguimiento de pacientes con DC

EVALUACIÓN	MESES CON DC						
	1	3	6	9	12	18	24
Asesoramiento dietético y nutricional:							
-Antropometría (peso, talla e índices derivados)	X	X	X	X	X	X	X
-Valoración de la ingesta dietética y de líquidos	X	X	X	X	X	X	X
-Valoración de la tolerancia y el cumplimiento	X	X	X	X	X	X	X
-Evaluación de controles de cetosis	X	X	X	X	X	X	X
-Repaso de la medicación habitual y sus formas galénicas	X	X	X	X	X	X	X
-Detección de efectos adversos	X	X	X	X	X	X	X
-Valoración de ajustes en la dieta o necesidad de suplementos de vitaminas o minerales	X	X	X	X	X	X	X
Evaluación neurológica:							
-Diario de crisis y estado cognitivo	X	X	X	X	X	X	X
-Evaluación de la calidad de vida	X	X	X	X	X	X	X
-Tratamientos antiepilépticos	X	X	X	X	X	X	X
-Electroencefalograma		X	X		X		X
Análisis de sangre:							
-General*	X	X	X	X	X	X	X
-Vitaminas liposolubles, B12, ácido fólico, parathormona y homocisteína			X		X		X
-Selenio, zinc y carnitina			X		X		X
-Perfil lipídico			X		X	X	X
Análisis de orina:							
-Sedimento y pH urinario	X	X	X	X	X	X	X
-Relación calcio/creatinina, proteínas/creatinina, oxálico/creatinina, citrato/creatinina y calcio/citrato**	X	X	X	X	X	X	X
Otras pruebas complementarias: ***							
-Ecografía renal			X		X		X
-Valoración cardiológica					X		X
-Densitometría ósea					X		X

*Análisis general: hemograma, tiempo de protrombina, función renal y hepática, iones (incluido magnesio), gasometría, metabolismo del hierro, prealbúmina y proteína transportadora de retinol. Se recomienda determinar también glucemia y betahidroxi-butarato en sangre. ** Preferentemente en orina de la 2ª micción del día. ***Se valorará de forma individualizada su realización en función de cada paciente, sus antecedentes y los efectos adversos que presente derivados de la dieta.

3.4.2 Controles analíticos y pruebas complementarias

Los objetivos de dichos controles son:

1. Comprobar el cumplimiento de la dieta y la presencia de cetosis. Para ello es útil la determinación de la cetonuria y la cetonemia (especialmente de las cifras de β -hidroxibutarato), y la realización de una encuesta dietética.
2. Realizar un despistaje de posibles complicaciones, preguntando sobre sintomatología asociada al uso de la dieta en cada visita y realizando análisis periódicos de sangre y orina (tabla 33 y 3.5 “Complicaciones”).
3. Evaluar un posible compromiso nutricional que se manifestará con la reducción de marcadores nutricionales como la prealbúmina, de los depósitos de hierro o como déficits nutricionales concretos de ciertas vitaminas u oligoelementos. Para ello se pueden medir estas sustancias en sangre y realizar encuestas dietéticas.

En ocasiones también es necesario llevar a cabo otras pruebas:

- La ecografía del aparato urinario se recomienda en aquellos pacientes con antecedentes familiares de patología renal, factores individuales que predispongan a la misma y, especialmente, en los que presentan hipercalciuria, para el despistaje de litiasis renal^{259,260}.
- La valoración cardiológica es recomendable cuando existan antecedentes de cardiopatía con el fin de descartar un síndrome de QT largo⁹⁰.
- La densitometría ósea se realizará en niños en casos de alteraciones importantes del metabolismo fosfo-cálcico, en pacientes con factores de riesgo de osteopenia y en dietas prolongadas²⁶¹. En adultos se recomienda hacerla a los 5 años del inicio de la DC¹⁶⁵.

3.4.3 Controles antropométricos

En el niño⁹⁰, los controles antropométricos de peso, talla, IMC y relación peso-talla se realizarán en todas las visitas y en caso de que se evidencien alteraciones se deberán realizar con mayor frecuencia. Se recomienda medir el perímetro cefálico en cada visita en los menores de 3 años.

En niños menores de un año se recomiendan controles más frecuentes¹⁹³ (cada uno o dos meses) durante al menos los seis primeros meses de DC.

3.4.4 Objetivo de cetosis y controles necesarios en orina y/o sangre

Podemos hacerlo mediante tiras de orina (Acetatest[®], Ketostix Bayer[®], Keto-diastix[®]) que estiman de forma semicuantitativa el acetoacetato urinario (método colorimétrico) o la cuantificación de β-hidroxibutirato en sangre capilar (tiras reactivas para CC StatStrip[®], Frestyle[®]). La determinación de CC en orina es dependiente de su grado de concentración, sobrestimándose el estado de cetosis en orinas muy concentradas e infraestimándose en orinas muy diluidas (especialmente en lactantes pequeños). El grado de concentración de la orina puede ser evaluado simultáneamente al de la cetonuria mediante la medida de la densidad en la tira reactiva de orina (concentrada o diluida si la densidad urinaria es mayor o menor de 1.015).

Una determinación de acetoacetato negativa en orina no implica necesariamente que el paciente no esté en estado de cetosis. En este caso deberá realizarse una medición de β beta-hidroxibutirato en sangre (> 1,5 μmol/L).

Los niveles de cetonas urinarias idealmente deberían mantenerse entre 2+ y 5+ (8 y 16 μmol/L o 80-160 mg/dL) (la tira se pone negra inmediatamente si los niveles son muy elevados).

Los niveles de acetona séricos (3-β-hidroxibutirato) en sangre capilar idealmente deberían mantenerse entre 2,4 y 5 μmol/L en los pacientes con DCC. En pacientes con DAM los niveles son menores y en la DbajoIG no se genera cetosis. Una cifra > 5 μmol/L no debe suponer una alarma si el niño no manifiesta signos clínicos. Cuando no pueda realizarse la medición en orina se realizará obligatoriamente en sangre.

El grado de cetosis debe ser evaluado de forma estrecha al inicio de las dietas y durante los procesos intercurrentes con fiebre, vómitos, deshidratación, etc. Debe suministrarse el material necesario para los controles en casa, así como entrenar a los padres en la realización e interpretación de estas determinaciones.

3.4.4.1 Controles a realizar en la instauración de una DC

Serán muy estrechos cuando se inicie con ayuno, con cetonuria en cada micción hasta la instauración de la DC completa y continuando posteriormente con la pauta que se explica a continuación.

Cuando el inicio sea progresivo deberá controlarse la cetonuria cada ocho horas durante la primera semana y, posteriormente, una vez al día, preferible-

mente antes del desayuno o de la cena. Igual que se ha indicado previamente, en caso de dificultad para la determinación de la cetonuria, pueden realizarse controles de cetonemia.

3.4.4.2 Controles de cetonuria/cetonemia y su relación

El valor que tiene el seguimiento estrecho de la cetonemia/cetonuria es discutible, ya que como se comenta en el apartado sobre los mecanismos de acción, cada vez se conocen efectos de la dieta que no están directamente relacionados con la presencia de cetosis. Esta circunstancia es especialmente relevante en la DAM, en la que la cetonuria puede ser escasa o indetectable o en la DbajoIG en la que no se obtiene cetosis.

Sin embargo, debe mantenerse una cierta monitorización, especialmente a la hora de determinar el grado de eficacia de la dieta. La ausencia de (o baja) cetonuria puede ser un marcador de escaso cumplimiento y de metabolismo graso a nivel hepático. La determinación se realizará en general una vez al día, preferiblemente antes de la cena y una vez alcanzada una situación estable, se medirá 3-4 días a la semana. Debe tenerse en cuenta que, una vez alcanzada una situación de cetosis estable, esta varía a lo largo del día, con valores mínimos por las mañanas y más elevadas tras la cena²⁶².

El método más económico de medir la cetosis es mediante las tiras de acetona urinarias. Estas determinaciones semicuantitativas confirman el estado de cetosis cuando ésta es significativa. Sin embargo, podemos encontrarnos con falsos negativos tanto en personas adaptadas a la dieta (cuando se ha completado la llamada “keto-adaptación”²⁶³), como en lactantes pequeños, que se encuentran en un estado constante de cetosis moderada cuando son alimentados con lactancia materna. Por tanto, aunque es muy útil determinar de forma frecuente el grado de cetonuria al inicio de las dietas, puede no ser tan relevante cuando ésta lleva tiempo instaurada.

Es discutible el valor superior de los controles de cetonemia domiciliaria sobre los controles de cetonuria, pero existen estudios que correlacionan el adecuado control de la cetonemia con el número de crisis²⁶⁴. Es razonable determinar el grado de cetonemia en aquellas situaciones clínicas en las que la cetona urinaria no se correlaciona con el control esperado de las crisis (p.ej. ausencia de cetonuria y desaparición de las crisis o cetonuria intensa y empeoramiento de las crisis).

Aunque puede no existir una relación constante entre los niveles de cetone-mia y de cetonuria, especialmente en los niños más pequeños, habitualmente

existe cierta correlación. La presencia de 4+ (160 mg/dl) de acetona (acetoacetato) en orina aparece cuando la concentración de β -hidroxibutirato excede los 2 $\mu\text{mol/L}$ ²⁶⁴.

La relación de acetoacetato y β -hidroxibutirato depende del estado oxidoreductor de la mitocondria hepática (ratio NAD^+/NADH). En estados de cetosis inducidos por el ayuno o en DC, la proporción de acetoacetato es mucho menor que la de β -hidroxibutirato. Así en circunstancias normales el cociente β -hidroxibutirato / acetoacetato es cercano a 1 mientras que en la DC la relación es de 3-4, proporción que puede llegar a 7-10 en estados de cetoacidosis.

Como el objetivo de la DC es el control de la enfermedad y no la obtención de un nivel concreto de cetosis, no será necesario realizar cambios dietéticos si los síntomas están bien controlados a pesar de niveles bajos de CC.

3.4.5 Evaluación de la eficacia

3.4.5.1 Métodos objetivos para la valoración de la eficacia de la DC

El objetivo principal del tratamiento con DC es la disminución del número de crisis epilépticas y alcanzar el control de estas con la mínima medicación antiépiléptica posible. En ocasiones, a pesar de no reducir el número de crisis, se reduce su intensidad o mejora el estado cognitivo del paciente¹⁰² y la calidad de vida del enfermo y su familia²⁶⁵. La evaluación de estos aspectos constituye un método objetivo para valorar si la dieta es eficaz. Por ello, en las sucesivas revisiones, se recabará la siguiente información:

- Número y dosis de FAEs.
- Diario de crisis. Es importante que el paciente o su familia registren las crisis que padece en un diario en el que consten el número de crisis, el tipo, su duración, su intensidad y si precisó o no de medicación para su control. En el anexo 4 se muestra un ejemplo de diario de crisis⁷⁰ en el que también se puede recoger información acerca de los efectos adversos de la dieta o del tratamiento antiépiléptico. Mediante el diario podremos establecer el porcentaje de reducción de crisis que ha experimentado el paciente y calificar su respuesta según los criterios de Huttenlocher¹⁷ (tabla 34).
- EEG. Permite una evaluación objetiva del estado neurológico del paciente, especialmente útil en aquéllos que padecen crisis subclínicas o durante el sueño²⁶⁶, difíciles de valorar por la familia (tabla 35).

- Valoración del estado cognitivo. Para su evaluación existen pruebas psicométricas complejas que deben ser realizadas e interpretadas por un experto en valoración neuropsicológica. No obstante, pueden emplearse test más sencillos al inicio de la DC y periódicamente para evaluar si la DC supone una mejoría en este aspecto. Entre estas pruebas se pueden utilizar (ver 3.12 “Exploración clínica y antropometría. Valoración del estado cognitivo”) las escalas de valoración de DENVER II²⁰⁹ hasta los 4 años y el test breve de inteligencia de Kaufman (K-BIT)²¹⁰ a partir de esa edad.
- Valoración de la calidad de vida del paciente y su familia. Como ya se ha indicado previamente (ver 3.11 “Anamnesis. Evaluación de la calidad de vida”), existen múltiples tipos de escalas de calidad de vida que pueden analizarse antes del inicio de la DC y a lo largo del tratamiento. Algunas de ellas son específicas para pacientes con epilepsia.

Tabla 34. Criterios de Huttenlocher para valoración de la respuesta anticonvulsiva¹⁷

Control	Reducción de las crisis
Excelente	100%
Muy bueno	> 90%
Bueno	50-90%
Regular	< 50%
Ausencia de efecto	Sin cambios en el número de crisis
Negativo	Aumento del número de crisis

Tabla 35. Criterios electroencefalográficos (EEG) de la respuesta terapéutica²⁶⁶

Calificación	Trazado EEG
Normalización	Buena organización del trazado de fondo, sin signos focales ni paroxismos generalizados
Gran mejoría	Ausencia de paroxismos generalizados con persistencia de signos focales
Leve mejoría	Mejor organización del trazado de fondo con respecto al registro previo y persistencia de paroxismos generalizados y signos focales
Sin cambios	Persistencia del mismo patrón EEG pretratamiento
Empeoramiento	Agravamiento del patrón EEG

3.4.5.2 Métodos subjetivos para valoración de la eficacia de la DC

En cada visita se preguntará al paciente o a su familia por la duración e intensidad de las crisis, el estado posterior a éstas, la mejoría o no del rendimiento escolar o la percepción subjetiva de los profesores u otros miembros de la familia en el nivel de alerta del paciente.

3.4.6 Modificaciones de la dieta en situaciones concretas y cómo realizarlas

3.4.6.1 Paso a alimentación sólida en lactantes

a) La progresión de la alimentación por sonda (SNG) a la alimentación triturada vía oral se realizará de forma progresiva, ajustándola según las capacidades del paciente.

b) Progresión del triturado a la alimentación sólida.

La introducción del sólido debe ser similar al procedimiento que se sigue con el resto de lactantes, de forma progresiva e individualizada. Sin embargo, los pacientes neurológicos, al presentar con frecuencia dificultades para la deglución y masticación, requieren a menudo el mantenimiento de los triturados y la administración de sólidos sólo en pequeñas cantidades. Es útil ofrecer la misma comida en las dos texturas y si es posible añadir alguna salsa rica en grasas con la finalidad de lubricar la comida y así facilitar la deglución.

3.4.6.2 Causas y soluciones ante la disminución, pérdida o aumento excesivo de cetosis

Es posible que las cetonas se modifiquen en algún momento durante el tiempo de tratamiento con DC por múltiples causas. El objetivo será detectar el problema y aplicar la solución más acertada hasta volver a alcanzar el estado de cetosis óptimo²⁵⁷ (tabla 36).

Tabla 36. Causas y soluciones ante la disminución, pérdida o aumento excesivo de cetosis

Modificado de referencia 257.

Cambios cetosis	Causas posibles	Solución propuesta
Disminución de cetosis a 1-2 cruces de cetona en orina	Fármacos incompatibles	Comprobar que la medicación esté libre de azúcares
	Errores dietéticos	Realizar un registro dietético, descubrir los errores posibles (nuevos productos, etiquetados, recetas, etc.)
	Ratio de la dieta pautada demasiado bajo	Aumentar la ratio hasta conseguir la cetosis
	Enfermedad	Aumentar en 0,5 la ratio de la dieta En DC con MCT, aumentar un 2% aceite MCT y reducir la ingesta de carbohidratos
	Ingesta energética elevada	Disminuir las calorías de la dieta
	Administración prolongada de la dieta	Comprobar la cetosis en sangre: algunos pacientes pueden disminuir la eliminación de cetonas en orina, pero mantienen la cetosis en sangre
Desaparición completa de las cetonas	Fármacos incompatibles	Comprobar que la medicación esté libre de azúcares
	Errores dietéticos	Realizar un registro dietético, descubrir los errores posibles (nuevos productos, etiquetados, recetas, etc.) Reducir a la ½ las calorías de la dieta o ayuno de 8h para inducir cetosis
	Enfermedad	Aumentar la ratio de la dieta
	Ingesta energética excesiva	Recalcular las necesidades energéticas

Cetona muy baja o nula en primera hora de la mañana	Glucogénesis nocturna	DC clásica aumentar ratio y calorías de la merienda y cena
	Dilución de las cetonas debido a gran volumen de orina de la mañana	Testar cetonas en sangre
Cetona demasiado alta con sintomatología (> 5 µmol/L o + 4-5 cruces de cetonas en orina, 160 mg/dl)	Mala distribución de los carbohidratos a lo largo del día	Corregir los síntomas de hipoglucemia/hipercetosis Comprobar la distribución de los carbohidratos en DC con MCT, modificada Atkins o bajo índice glucémico
	Ratio demasiado alta al inicio de la dieta	Disminuir la ratio 0,5-1,0
	DC con MCT: % MCT/LCT demasiado alto	Comprobar la distribución de los carbohidratos
	Vómitos por enfermedad	Valoración de la ingesta espontánea Mantener la hidratación Monitorizar las cetonas y glucemias más frecuentemente
	Baja ingesta calórica Cálculo de necesidades energéticas demasiado bajo	Aumentar calorías de la dieta Recalcular las necesidades energéticas y adecuar la pauta

DC: dieta cetogénica. **MCT:** triglicéridos de cadena media. **LCT:** triglicéridos de cadena larga.

3.4.6.3 Incumplimiento de la dieta

La DC es compleja y difícil de seguir, por lo que el paciente debe estar acogido por su entorno y será muy importante la formación y motivación a la familia/cuidadores para asegurar su cumplimiento. Es útil realizar diferentes eventos como jornadas formativas, clases de cocina para padres y pacientes con la finalidad de compartir experiencias, fortalecer vínculos y también mejorar la integración de la dieta en el entorno socio-familiar^{70,232}.

En los casos de poca aceptación de la dieta, transgresiones u otras dificultades, podremos²⁶⁷:

- Reforzar la importancia de la DC por parte del neurólogo como tratamiento principal.
- Realizar nuevamente educación alimentaria.
- Adaptar la dieta a las dificultades que pueda presentar el paciente o su cuidador, para facilitar su adhesión. Como:
 - Ofrecer menús pactados.
 - Calcular tentempiés según la ratio y los gustos del paciente.
 - Cambiar el tipo de dieta indicada.
 - Introducir productos específicos. Ofrecer recetas que incluyan estos productos para diversificar la dieta: KetoCal® polvo o líquido, aceite MCT®.

3.4.7 Transición de pediatría a adultos

Se entiende por transición el paso planeado y coordinado del adolescente con enfermedad crónica a un centro de adultos²⁶⁸. La transición no es pues un mero acto administrativo de transmisión de un paciente y su historia clínica, sino un proceso evolutivo, que busca una continuidad que mantenga la calidad en la asistencia. Idealmente se realizará entre los 14 y 18 años. Los pacientes con enfermedades crónicas que no realizan un programa adecuado de transición a adultos tienen un mayor riesgo de abandono del tratamiento y empeoramiento de los síntomas²⁶⁹.

En epilepsia se han desarrollado programas y guías de transición^{270,271}, aunque no se ha generalizado su aplicación²⁷². No existen grandes diferencias en el manejo de los FAEs entre adultos y niños, pero la transición de pacientes con DC supone un reto añadido²⁷³, ya que en adultos hay una menor evidencia y experiencia en el uso de estos tratamientos y, además, menor disponibilidad de equipos de nutrición que puedan asesorar en su manejo. La ausencia de protocolos establecidos de transición condiciona que los pacientes abandonen la dieta por falta de seguimiento, que la mantengan con sus propios recursos sin asesoramiento médico o que los equipos pediátricos continúen controlando a los adultos con DC^{274,275}.

La transición del adolescente con epilepsia es un proceso necesario que debe estar protocolizado en todos los centros especializados y también en el caso de seguir tratamiento con DC. Los programas y guías de transición hacen un

llamamiento urgente a la necesidad de una mayor disponibilidad de unidades dietéticas de adultos para el seguimiento de los TDC²⁷⁶.

3.5 MANEJO DE COMPLICACIONES Y SITUACIONES INTERCURRENTES

La DC no está exenta de efectos secundarios, tanto agudos, durante el inicio de la dieta o en el curso de enfermedades intercurrentes, en las que el cumplimiento de la DC es difícil, como a medio o largo plazo.

3.5.1 Complicaciones agudas durante el inicio de la dieta o en el curso de procesos intercurrentes

Las complicaciones agudas durante el inicio de la dieta son muy frecuentes y se deben a los cambios que experimenta el organismo para adaptarse a la cetosis (“*keto-induction*” o “*keto-flu*”). Muchos de los síntomas en adultos se recogen de los informes de los usuarios en internet²⁷⁷, que podrían no ser absolutamente objetivos²⁷⁸.

La mayoría de estas complicaciones se relacionan con un aumento de las pérdidas renales de agua e iones (sobre todo sodio, pero también potasio y magnesio), en respuesta a la disminución de los niveles séricos de insulina; una disminución transitoria de la provisión de glucosa cerebral, y los cambios a nivel digestivo que ocasionan las modificaciones dietéticas.

Para evitarlas es necesario aumentar el aporte de líquidos en el adulto¹⁶⁵ y, desde luego, no restringirlo en el niño⁹⁰, reponer las pérdidas de electrolitos (tabla 37) y, en muchas ocasiones, enlentecer el proceso de establecimiento de la dieta.

Tabla 37. Reposición de electrolitos durante el inicio de la dieta* o en procesos intercurrentes**

Agua por boca a demanda. Por cada 1000 ml se añadirán:	
Tipo de sal y cantidad	Equivalencia
ClNa (sal común, de mesa): 4 g	ClNa 1 M: 70 ml ClNa 20%: 20 ml Sobre individual de sal = 1 g, 4 sobres Una cucharita rasa
ClK (sal para hipertensos): 1,5 g	ClK 1 M: 20 ml Un cuarto-media cucharita rasa
Valorar si administrar (estreñimiento)	
Sales de magnesio (carbonato, citrato, pidolato). Dosis/ día	Comprobar el contenido en CHO de los distintos preparados
< 1 año: 30 mg	
1-3 años: 80 mg	
4-8 años: 130 mg	
1-13 años: 240 mg	
> 13 años y adultos: 300-400 mg	

* Efectos adversos iniciales por pérdida de líquidos y sales a nivel renal (con decaimiento, astenia...)

** Incluidos náuseas, hiperce-tonemia, vómitos sin diarrea, deshidratación, calambres, estreñimiento.

3.5.1.1 Complicaciones digestivas

Al empezar la DC las complicaciones digestivas son frecuentes²⁷⁹⁻²⁸² especialmente si se trata de una DCC o DC-MCT. Las más usuales son el dolor abdominal, los vómitos, la diarrea y el estreñimiento. En la mayoría de los casos la sintomatología será leve y autolimitada, en general se controlarán enlenteciendo la progresión de la dieta y sólo en una minoría de pacientes se precisarán modificaciones dietéticas o tratamiento farmacológico. Es importante un adecuado manejo porque, a pesar de no ser complicaciones graves, condicionan una mala tolerancia y, por tanto, un inadecuado cumplimiento y su consecuente ineficacia o el abandono de la dieta.

- Los **vómitos** se deben, en parte, al aumento del contenido graso de la dieta que enlentece el vaciamiento gástrico. Otros factores son la presencia de

RGE, patología frecuente en los pacientes neurológicos, o la mala aceptación de la dieta por parte del paciente. Para evitarlos, el establecimiento de la DC debe ser progresivo, aumentando paulatinamente en unos días la ratio cetogénica de la alimentación y volviendo a la ratio tolerada en caso de que volvieran a presentarse. Si a pesar de ello persisten, es necesario comprobar la glucemia y la cetonemia, ya que la hipoglucemia y la hiperketonemia pueden ocasionarlos. En los casos en los que el paciente reciba la DC por sonda puede reducirse la ratio o aumentar el número de tomas diarias reduciendo su volumen o incluso administrarla de manera continua. En algunos casos puede ser útil el uso de medicación antiemética que esté exenta de carbohidratos²⁸¹.

- La **diarrea** suele ser debida al exceso de grasa de la dieta que sobrepasa la capacidad de adaptación digestiva. Generalmente es transitoria. En ocasiones es preciso disminuir el aporte de grasas o realizar otras modificaciones dietéticas para reducir la osmolaridad (como diluir las fórmulas). Los pacientes que siguen una DC-MCT pueden rebajar la toma de la emulsión de MCT y sustituirla por una emulsión de triglicéridos de cadena larga (LCT). A medida que la consistencia de las heces y el número de deposiciones mejoran, se puede aumentar progresivamente la cantidad de MCT y disminuir paralelamente la de LCT hasta alcanzar la dieta diseñada inicialmente²⁵⁷. Existen casos de diarrea grave intratable que pueden condicionar la retirada de la dieta²⁸³.
- El **estreñimiento** es un trastorno frecuente en los pacientes neurológicos y la DC contribuye a mantenerlo o a su aparición. Es necesario asegurar una adecuada cantidad de líquidos y fibra, realizando las modificaciones dietéticas necesarias. En algunos casos es útil el uso de laxantes como el polietilenglicol (0,4-0,8 mg/kg/día) o microenemas de glicerina^{257,281}.

En el adulto se recomendará aumentar el ejercicio físico, la ingesta de fibra (verduras, semillas de lino o chía, frutos secos, cáscara de psyllium), la de agua al menos a 2,5 litros al día y, de forma prudente²⁸⁴, la de sal (2-6 g al día, añadida a las comidas, agua o en forma de caldos), monitorizando la tensión arterial en aquellos con antecedentes de hipertensión. Pueden indicarse también laxantes como el polietilenglicol o el senn, suplementos de MCT y magnesio.

3.5.1.2 Hipoglucemia

Las glucemias deben mantenerse por encima de 60 mg/dl (55 mg/dl en los adultos). Sin embargo, el umbral hipoglucémico que desencadena la respuesta fisiológica a la hipoglucemia y los síntomas hipoglucémicos varía ampliamente. Por ello, su diagnóstico sigue basándose en la triada de Whipple: 1. Síntomas consistentes con hipoglucemia, 2. Una baja concentración plasmática de glucosa, y 3. Mejoría de los síntomas una vez que se normalizan los bajos niveles de glucemia. La hipoglucemia puede ser asintomática o sintomática, manifestándose como debilidad, mareos, sudoración, palidez, temblores, hipotermia, náuseas, irritabilidad... y en casos graves incluso letargia o convulsiones. El tratamiento será diferente en función de las cifras de glucemia, la sintomatología y el nivel de conciencia del paciente. Deben tratarse todas las hipoglucemias sintomáticas. Respecto al manejo de las hipoglucemias asintomáticas, las últimas recomendaciones en niños con DC sugieren tratar cuando las cifras sean inferiores a 30 mg/dl⁹⁰ (previamente la recomendación era tratar con cifras inferiores a 50 mg/dl).

Cuando el nivel de conciencia esté conservado debe corregirse por vía oral (VO). Para ello puede adelantarse la siguiente toma de alimento o en caso de que no sea posible, administrarse líquidos azucarados en una cantidad que contenga el 10% del aporte total de CHO de su DC habitual (tabla 1). Los líquidos pueden ser: solución de rehidratación oral (glucosa, 14-20 g/L), suero glucosado al 10% (glucosa, 100 g/L) o zumo de frutas (zumo de naranja natural, glucosa 100 g/L)^{266,281}.

En los casos en los que el paciente presente un nivel de conciencia alterado o síntomas graves de hipoglucemia se administrará glucosa por vía intravenosa (IV). Se calcularán unos aportes de 0,25 g/kg (2,5 ml/kg de glucosado al 10%) que se infundirán en bolo. Con este aporte se estima una elevación de la glucemia de 35 mg/dl, que será suficiente en la mayoría de los casos. Tras el bolo se repetirá la glucemia a los 10 minutos, y si continuase siendo baja, se repetirá la dosis.

En adultos, el tratamiento de la hipoglucemia dependerá igualmente del nivel de glucemia y del estado de conciencia²³⁵, tabla 38. Se deben tratar todas las hipoglucemias sintomáticas y en el caso de las asintomáticas si son ≤ 45 mg/dl.

En todos los casos en los que se administre glucosa, tanto por VO como IV, será preciso determinar posteriormente la cetonemia con el fin de comprobar que el paciente no ha perdido la cetosis.

Tabla 38. Tratamiento de la hipoglucemia en pacientes no diabéticos (adultos)

1. Hipoglucemia moderada (45-60 mg/dl): dar 20 g de carbohidratos

1. Tabletas de glucosa (Glucosport®): 4 tabletas o
2. Zumo: 200 ml vía oral o
3. Dos sobres de azúcar

2. Hipoglucemia grave (< 45 mg/dl): dar 30 g de carbohidratos

1. Tabletas de glucosa*: 6 tabletas vía oral o
2. Zumo*: 300 ml vía oral o
3. Glucosa 50% 25 ml IV

3. Hipoglucemia grave con pérdida de conocimiento (< 45 mg/dl)**

1. Glucosa 50% 25 ml IV o
2. Glucagón 1 mg subcutáneo o intramuscular (0,5 mg en niños)
 1. Vigilar vómitos: riesgo de aspiración
 2. Colocar al paciente en decúbito lateral

Monitorización de la glucemia:

- Monitorizar la glucemia cada 15 minutos hasta que sea > 100 mg/dl
- Repetir el tratamiento con glucosa cada 15 minutos si precisa

*Siempre que se pueda usar la vía oral.

**Si la neuroglucopenia dificulta la toma oral, es necesaria la administración parenteral. En este caso debe administrarse glucosa intravenosa usando una solución al 50%, seguida de una infusión constante de glucosa al 5% o 10%. Si la administración intravenosa no es posible, puede usarse glucagón intramuscular o subcutáneo. Debido a su acción estimuladora de la glucoconólisis, el glucagón no es efectivo en individuos sin reserva de glucógeno, como puede ocurrir en algunos pacientes sometidos a dietas cetogénicas.

3.5.1.3 Hiperetonemia

Se define como una cetosis en sangre superior 5 µmol/L o una cetonuria superior a 5 cruces. Sólo debe tratarse cuando existan síntomas claramente relacionados con ella: vómitos, irritabilidad, letargia, polipnea, palidez o rubor facial, somnolencia y taquicardia²⁶⁶. En estos pacientes se debe determinar también la glucemia, ya que de ello depende su manejo.

a) Hiperetonemia sin hipoglucemia. Si se dispone de una vía IV, se administrará suero fisiológico (SSF) en bolo a 10 ml/kg; el volumen puede ser mayor si existe deshidratación asociada. En caso contrario, y siempre que no esté contraindicado (vómitos, íleo paralítico, alteración del nivel de conciencia...) se puede probar la administración por VO o a través de sonda si el paciente la tuviese, de líquidos (agua) con iones (tabla 37). En ambos casos se com-

probará posteriormente la glucemia y la cetonemia, pudiéndose repetir la administración de líquidos si fuera necesario.

b) Hiperetonemia con hipoglucemia. El tratamiento consiste en aportar glucosa siguiendo la pauta descrita en el caso de hipoglucemia, y posteriormente administrar líquidos como se ha explicado en el párrafo anterior.

3.5.1.4 Acidosis metabólica

Puede tener lugar durante los primeros días de la dieta, ya que es una fase en la que el metabolismo debe adaptarse al aumento de cetosis. En estos casos, además del tratamiento descrito a continuación, puede ser necesaria una progresión de la ratio cetogénica más lenta²⁸². También se ha descrito que la suplementación con citrato potásico puede prevenir la aparición de acidosis sin afectar a la eficacia de la dieta²⁸⁵, pero su uso empírico no está completamente establecido⁹⁰.

Una vez instaurada la DC, la acidosis generalmente es secundaria a deshidratación, infecciones concomitantes, hiperetonemia o al efecto de ciertos fármacos antiepilépticos combinados con la DC (ZNS, TPM, acetazolamida)²⁸⁶. Clínicamente puede ser asintomática o cursar con náuseas, vómitos, polipnea y en ocasiones confusión. Se solicitarán análisis con gasometría, función renal, iones, glucemia, cetonemia y cetonuria. Para su corrección, en la mayoría de los casos, es suficiente con el tratamiento de la causa desencadenante (administración de líquidos SIN glucosa por VO o IV, salvo en casos de hipoglucemia)²⁸⁷. La reposición de bicarbonato sólo se llevará a cabo en caso de acidosis importante que persista a pesar de haber administrado volumen con SSF (10-20 ml/kg, o el necesario en función del déficit estimado). Las indicaciones para la administración de bicarbonato son: pH < 7,20, exceso de bases (EB) < -10 o bicarbonato < 10 mEq/L. Para calcular el déficit de bicarbonato (DB) se emplea la fórmula de Astrup (tabla 39).

Tabla 39. Fórmula de Astrup para el cálculo del déficit de bicarbonato

$$\text{Déficit de bicarbonato (mEq)} = 0,3 \times \text{Peso (kg)} \times \text{Exceso de bases}$$

En general, la administración de bicarbonato se realiza de manera muy conservadora según la pauta expuesta en la tabla 40.

Tabla 40. Administración de bicarbonato para corrección de la acidosis

Criterios de administración de bicarbonato*	
pH < 7,20; EB < -10; Bicarbonato < 10 mEq/L**	
Exceso de bases	Corrección
-9 a -12	1/3 del déficit en 6-8 horas
-13 a -17	1/3 del déficit en 1-2 horas. Si persiste * 1/3 del déficit en 6-8 horas
< -17	1/2 del déficit en 1-2 horas. Si persiste * 1/3 del déficit en 6-8 horas

** Tras reposición adecuada de volumen.

También se ha descrito hipomagnesemia persistente con tetania y acidosis metabólica que obligaron a retirar la DC²⁸¹.

3.5.1.5 Otros efectos secundarios precoces referidos principalmente por el adulto

Ya se ha indicado en 3.5.1 el origen de estos trastornos y la forma de evitarlos.

- **Pérdida de peso:** por la pérdida inicial de líquidos y electrolitos y por el efecto de la propia cetosis en el apetito que suele ser transitorio. En pacientes con obesidad y/o resistencia a la insulina, en los que la pérdida de peso es un efecto buscado, se describen otros factores que se mantienen en el tiempo²⁸⁸.
- **Calambres musculares:** sobre todo en pantorrillas, especialmente por la pérdida de magnesio²⁶³. Se recomienda la ingesta de alimentos ricos en magnesio y potasio e incluso suplementos.
- **Cefalea, astenia, dificultad de concentración:** además del tratamiento ya indicado, puede ser necesario aumentar el aporte calórico.
- **Palpitaciones:** para evitarlas hay que aumentar el aporte de líquidos e iones²⁸⁹, y entretener el establecimiento de la dieta para contrarrestar el aumento inicial de hormonas contra-reguladoras para mantener la glucemia²⁹⁰.
- **Reducción de la tolerancia al ejercicio:** inicialmente debida a la pérdida de agua e iones, la adaptación puede tardar semanas o incluso me-

ses^{263,291}. La mejora del rendimiento deportivo con DC a largo plazo es aún contradictoria²⁹¹.

- **Mal aliento y olor corporal:** por eliminación de acetona, que suele ceder en 1-3 semanas.
- **Rash cutáneo:** exantema pruriginoso (prúrigo pigmentoso o "keto-rash") que puede aparecer en las primeras semanas sobre todo en pecho, espalda y axilas. Parece deberse al efecto irritante de los CC eliminados sobre la piel. Suele ser leve y ceder espontáneamente, aunque a veces requiere tratamiento antibiótico^{292,293}.
- **Caída del cabello:** suele ser temporal, debido al estrés por el cambio de dieta²⁹⁴ o quizá por una deficiencia en biotina que será necesario suplementar²⁹⁵.

3.5.2 Complicaciones a medio/largo plazo

Se presentan especialmente a partir del tercer mes, debido no sólo a la DC, sino también por el uso de otros tratamientos, especialmente FAEs y su interacción con la dieta o a la propia enfermedad del paciente. Además, en cualquier situación de estrés metabólico intercurrente como la fiebre, infecciones, etc., podrán aparecer de nuevo las complicaciones descritas en el apartado anterior.

La DC somete al organismo a un auténtico reto metabólico en el que se ve obligado a utilizar la beta-oxidación en vez de la glicolisis como mecanismo fundamental de obtención de energía. La distribución porcentual de los macronutrientes cambia de manera radical con respecto a una dieta equilibrada normal, así como su contenido en vitaminas, minerales y electrolitos. Los efectos adversos, por tanto, pueden ser numerosos, aunque en la mayor parte de los casos son autolimitados, leves o de fácil abordaje con una adecuada monitorización, sin obligar a retirar la dieta. En algunas ocasiones habrá que ponderar el beneficio de la dieta frente a complicaciones de difícil o imposible manejo, especialmente en aquellas dietas mantenidas a largo plazo. Se han descrito también efectos adversos graves potencialmente letales.

Se describen a continuación las complicaciones más frecuentes, así como el manejo/prevenición de estas.

3.5.2.1 Hiperlipemia

Ocurre hasta en un 60% de los niños²⁸¹ y puede aparecer en cualquier mo-

mento, incluso poco después de comenzar la DC^{296,297}. Debido al alto contenido en grasa existe una elevación de los triglicéridos y de las apo B proteínas (colesterol LDL y VLDL) y disminución del HDL, cuyo efecto es antiaterogénico²⁹⁸. En general, estas alteraciones tienden a normalizarse en los meses siguientes^{297,299}, incluso en niños que han seguido DC durante seis a doce años³⁰⁰, y manteniéndose una vez retirada la dieta³⁰¹.

Sin embargo, puede existir bien una dislipemia previa o alteraciones que no mejoran o que sean graves³⁰². Los resultados en cuanto al posible daño vascular derivado de la DC son contradictorios: se ha descrito un aumento de la rigidez de la pared arterial -como marcador precoz de lesión vascular- en pacientes en tratamiento o que fueron tratados con dieta³⁰³, y también alteraciones precoces de distensibilidad arterial reversibles y no significativas tras dos años de DC³⁰⁴. Otros estudios más recientes no han observado un aumento del riesgo cardiovascular a largo plazo³⁰⁵.

En adultos se describen diferentes alteraciones del perfil lipídico, con respuestas diferentes a modificaciones dietéticas similares³⁰⁶. El colesterol plasmático aumenta hasta en un tercio de los pacientes¹⁶⁵, por aumento de LDL y HDL, sobre todo cuando se instaura DCC y existe pérdida de peso. Estas alteraciones suelen remitir espontáneamente a partir de los 12 meses de tratamiento o con la retirada del mismo^{165,306,307}. En un pequeño porcentaje de pacientes, sobre todo deportistas y delgados, se describe una elevación muy importante del colesterol total (LDL y HDL) con disminución de triglicéridos, cuya causa no está clara³⁰⁸. Por último, puede existir también, aunque mucho menos frecuentemente, un aumento de triglicéridos que suele revertir espontáneamente³⁰⁹. Por el momento, no parece que estas alteraciones aumenten el riesgo cardiovascular de los pacientes¹⁶⁵, aunque existen informaciones contradictorias¹⁶⁵ relacionadas con el patrón de alteraciones encontrado³¹⁰⁻³¹², tipo de partículas LDL³¹³⁻³¹⁵, existencia de otros factores como la resistencia a la insulina^{307,311-313} y repercusiones en el grosor de la íntima media carotídea^{304,316}. Se ha descrito un infarto de miocardio 5 meses después de la retirada de la DC en un paciente con una dislipemia previa¹⁶⁵.

Para la prevención/manejo de la dislipemia, podremos intervenir en:

1) Tipo de grasa de la dieta.

Habitualmente más del 50% de la grasa de la DC es saturada, ya que es más fácil de añadir a las recetas para hacerlas palatables (natas, mantequillas, cremas o mantecas). Si se sustituyen al menos en parte por aceites ricos en grasas mono o poliinsaturadas (aceite de oliva y grasas procedentes de pes-

cado, nueces) se puede normalizar o prevenir la alteración del perfil lipídico sin necesidad de disminuir la cantidad total de grasa^{317,318}. Además, puede ser conveniente añadir suplementos con omega 3 (1-2 g de aceite de pescado cuatro veces al día) ya que se ha visto que mejora la relación omega 6/omega 3 plasmática disminuyendo potencialmente el riesgo cardiovascular³¹⁹.

En caso de mal control o dislipemia previa se reducirán al mínimo las grasas saturadas (hasta el 10-15% del VCT si es necesario) y el colesterol (< 80 mg/día), evitando las grasas trans. El resto de las grasas serán mono y poliinsaturadas. Si los triglicéridos están elevados deberá asegurarse un aporte mínimo de omega 3 [DHA (ácido docosahexanoico) + EPA (ácido eicosapentanoico)] de 1500 a 2500 mg/día^{320,321}.

En el caso de los niños, si sus características lo permiten, se podría cambiar o sustituir la alimentación sólida por las dietas comercializadas en polvo o líquidas, cuyo perfil lipídico se ha mejorado recientemente. El uso exclusivo de estas fórmulas comparadas con la alimentación sólida parece que podría ser un factor protector del desarrollo de dislipemia³²⁰ (tablas 16 y 18).

2) Mejora de la composición de la dieta con aumento de las verduras de hoja verde y crucíferas^{309,322-324}.

3) La dieta en sí, por su alto contenido en grasa.

Puede disminuirse la ratio cetogénica o cambiar el tipo de dieta a una DC-MCT, DAM o DbajoG^{281,299,321}.

4) Factores del paciente:

- Se aumentará el ejercicio físico si es posible.
- Deberán descartarse dislipemias genéticas en caso de alteraciones graves del perfil lipídico que no mejoran con los cambios descritos (déficit de lipoprotein lipasa o apo CII si hipertrigliceridemia severa, etc.)
- Se añadirá carnitina si sus niveles son bajos^{299,320}.
- Se valorará el posible efecto de otras medicaciones como los FAEs inductores de dislipemia (CBZ, OXC, PB).
- Si con todas las medidas anteriores el paciente no mejora, o si existe una causa genética que lo condicione, se valorará inicio de medicación específica (estatinas, fibratos, etc.)^{281,320}. En el adulto se describen pruebas adicionales para individualizar el riesgo^{325,326} (medición del calcio coronario mediante tomografía, de la íntima media carotídea o de las partículas LDL pequeñas).

- En el adulto se podrá considerar el ayuno intermitente³²⁷.

3.5.2.2 Enfermedad cardiaca

Se han descrito casos aislados de alteraciones cardiacas por déficit de selenio, arritmias con alargamiento del QT y Torsada de Pointes³²⁸ y enfermedades mitocondriales. No se recomienda la realización sistemática de electrocardiograma, ecocardiografía o ecografía de carótidas³²¹, pero una evaluación cardiológica debería realizarse en casos con factores de riesgo o si se detectan niveles bajos de selenio²⁸². En estas circunstancias se puede producir disfunción miocárdica con alargamiento del QT y resultado fatal³²⁹. La función cardíaca en adultos no se ha evaluado de forma sistemática¹⁶⁵.

3.5.2.3 Alteraciones gastrointestinales

Se describen hasta en un 50-75% de los pacientes y, en general, son de fácil manejo o autolimitadas. Las más frecuentes son: diarrea, náuseas/vómitos, estreñimiento, RGE, anorexia y rechazo de la alimentación. Algunas de ellas ya han sido comentadas en el apartado de complicaciones agudas. También se han descrito pancreatitis aguda (que puede deberse a hipertrigliceridemia y/o al uso concomitante de VPA y obliga a la suspensión de la dieta³³⁰), hipertransaminasemia (por uso de VPA y deficiencia de carnitina), hígado graso y cálculos biliares.

Antes del inicio de la DC se deben abordar y tratar si existen problemas gastrointestinales para mejorar la tolerabilidad de la dieta^{302,303}.

3.5.2.4 Nefrolitiasis

Es una complicación descrita en hasta el 3-10% de los niños con DC frente a < 0,1% de los niños de la población general. Los cálculos más frecuentes son de ácido úrico, oxalato cálcico y mezcla de oxalato y fosfato cálcicos y ácido úrico.

Las causas que justifican este aumento de riesgo, además de las genéticas son^{259,281}:

- Acidosis: será un factor patogénico fundamental al condicionar aciduria y el resto de las circunstancias patogénicas descritas a continuación.
- Hipercalcemia (definida como cociente urinario calcio/creatinina elevado, (tabla 41), en general > 0,2 mg/mg en mayores de 4 años): debido a la acidosis existe por un lado una menor tasa de resorción tubular de calcio y un aumento de su excreción en orina, y por otro un aumento de la resorción

mineral ósea, en un intento de tamponar dicha carga ácida.

- Hipocitraturia: la acidosis aumenta la absorción tubular proximal de citrato y disminuye su excreción. El citrato normalmente se une al calcio urinario inhibiendo su cristalización, de modo que si éste disminuye en una situación donde además el calcio urinario está elevado, la probabilidad de litiasis aumenta (cocientes en orina calcio/citrato > 0,33 mg/mg condicionan un alto riesgo litogénico).
- Disminución de la solubilidad del ácido úrico en la orina: la disminución del pH urinario, así como la baja ingesta de líquidos y/o deshidratación, condicionan que aún sin hiperuricemia o aumento de la excreción renal de ácido úrico éste precipite con más facilidad.
- Deshidratación/restricción de líquidos: su causa es multifactorial. La pérdida de líquidos e iones por el riñón secundariamente a la disminución de insulina es un hecho fundamental, además en algunos protocolos de DC todavía se indica la restricción de líquidos al 80% de las necesidades. Por último, la acidosis crónica condiciona un aumento de pérdida de líquidos y la cetosis puede disminuir la sensación de sed. Si el aporte hídrico es adecuado la densidad urinaria debe ser < 1.015.
- Uso de otros tratamientos: los inhibidores de la anhidrasa carbónica (AC) (TPM, ZNS y acetazolamida) pueden favorecer la acidosis, la hipercalcemia y la hipocitraturia. Aunque existe controversia sobre si su empleo combinado con la DC aumenta el riesgo de litiasis renal, es conveniente tenerlos en cuenta como posible factor de riesgo de nefrolitiasis^{259,331,332}.
- Otros factores: algunos estudios han observado mayor riesgo en pacientes de menor edad²⁵⁹. La duración prolongada de la dieta también parece aumentar el riesgo de nefrolitiasis (hasta 25% en dietas de más de 6 años)³⁰⁰.

La prevención del desarrollo de litiasis se hará evitando:

1. El aumento de la concentración urinaria (por deshidratación/déficit de líquidos) que favorece la cristalización: liberalizando y asegurando un consumo adecuado de líquidos en todos los pacientes.
2. La aciduria e hipercalcemia: alcalinizando la orina con citrato potásico oral que ha demostrado que en niños con cocientes calcio/creatinina elevado (tabla 41), y/o calcio/citrato > 0,33 mg/mg, solubiliza el calcio libre urinario inhibiendo su cristalización y aumentando el pH urinario que favorece la disolución de los cristales de ácido úrico^{259,333}. La cantidad a administrar será de 2 mEq/kg/día en dos dosis.

Tabla 41. Valores normales de calcio/creatinina en orina según edad

Edad	Calcio/creatinina
< 6 meses	< 0,8 mg/mg
7-12 meses	< 0,6 mg/mg
13-24 meses	< 0,5 mg/mg
2-4 años	< 0,28 mg/mg
> 4 años	< 0,20 mg/mg

Antes del inicio de la DC se valorará la existencia de factores de riesgo asociados a litiasis y se solicitará la determinación urinaria correspondiente, (ver 3.1 “Evaluación pre-dieta”).

- En pacientes asintomáticos y sin antecedentes personales o familiares de litiasis: se solicitará orina al mes del inicio de la dieta y posteriormente cada 3 meses. Si existen criterios para el tratamiento se iniciará este y se hará desde entonces seguimiento ecográfico de litiasis renal.
- En pacientes sintomáticos (dolor en flancos, hematuria, etc.), con antecedentes personales o familiares de litiasis, o tratamiento con inhibidores de la AC, se realizará ecografía urinaria para descartar litiasis que precise manejo específico (litotricia, etc.), y se iniciará tratamiento con citrato potásico. En caso de dificultades con el cumplimiento se podría no iniciar tratamiento cuando los controles urinarios sean normales.

Actualmente algunos autores^{244,285} plantean el uso preventivo de citrato potásico (2 mEq/kg/día en dos dosis o la dosis necesaria hasta conseguir un pH urinario > 6,5) en todos los pacientes que inicien DC, tras observar una disminución del riesgo de litiasis de 7 veces con esta medida frente a la indicación por alteración del cociente calcio/creatinina o por la existencia de factores de riesgo. Esta pauta no requeriría controles urinarios periódicos (salvo la determinación del pH), lo que facilitaría el seguimiento de estos niños en casos de dificultad para la recogida de orina y así lo hacen ya en otros centros³³⁴.

En adultos se han documentado muy pocos casos de nefrolitiasis¹⁶⁴, por lo que el tratamiento con citrato potásico no se indica de forma rutinaria y se deben valorar otros factores de riesgo.

3.5.2.5 Hiperuricemia y riesgo de gota

Puede existir un aumento inicial del ácido úrico sérico tras el comienzo de la DC, que desaparece a partir de las 6-8 semanas³³⁵. Los pacientes con historia de gota deben evitar la deshidratación y pueden necesitar iniciar o ajustar su medicación. No se han descrito ataques de gota en aquellos sin historia previa a pesar de cifras elevadas de ácido úrico tras el inicio de DC³³⁶.

3.5.2.6 Retraso de crecimiento

La DC puede disminuir el peso de los pacientes, especialmente en la fase inicial, recuperándose después. El peso suele permanecer más bajo en aquellos niños con sobrepeso antes de la dieta.

El impacto de la DC sobre el crecimiento sigue siendo un tema controvertido. Estudios a corto plazo no detectaron alteraciones en la talla^{337,338}. Sin embargo, cuando la duración de la dieta es superior a 6 meses se ha observado una disminución de la velocidad de crecimiento^{339,340}, especialmente en los niños más pequeños^{297,341} y los pacientes que la mantienen durante periodos muy prolongados (6 años o más) no alcanzan su talla diana²⁹⁹. Estudios recientes han objetivado un retraso del crecimiento en hasta un 20-30% de los niños que siguen una DC^{334,342,343}. No obstante, se ha descrito un *catch up* de crecimiento al abandonar la dieta^{301,344}.

Existen múltiples mecanismos que pueden condicionar esta evolución:

- La limitación en el consumo proteico. Sin embargo, la comparación de los pacientes con DCC vs DC-MCT (1,13 g/kg/día de proteínas frente a 1,67 g/kg/día) no encontró diferencias significativas en la disminución de z score de talla final³⁴⁵.
- Los niveles séricos de β-hidroxitirato: cuanto más elevados menor velocidad de crecimiento^{339,340}.
- La acidosis también puede estar involucrada en el retraso del crecimiento. De hecho, algunos estudios sugieren un efecto protector de la suplementación con citrato potásico sobre el crecimiento, a través de su efecto mitigador de la acidosis^{334,343,346}.
- Los niveles y la biodisponibilidad de IGF-1, que disminuyen durante la DC³⁴⁰. La DC induciría un estado catabólico similar al ayuno, a pesar de que no exista disminución de la ingesta calórica, que alteraría el eje neuroendocrino y provocaría, además, cambios en la composición corporal (aumento de masa grasa y masa libre de grasa, disminución de masa ósea,

sin cambios en el peso), sin que ello dependa de variaciones en el gasto energético basal^{347,348}.

- Otros factores pueden influir en el crecimiento de estos pacientes: la propia enfermedad subyacente, otros tratamientos administrados, etc.

El retraso de la talla puede ser una consecuencia de la DC que se debe valorar y explicar a los padres como posible efecto adverso.

Se deben realizar las medidas antropométricas de manera adecuada en cada visita (ver 3.1 “Evaluación pre-dieta” y 3.5 “Seguimiento”), descartar déficits de micronutrientes, valorar la disminución de la ratio cetogénica o el aumento de la cantidad de proteínas o calorías en caso de alteración del crecimiento.

Actualmente no existen estudios publicados de tratamiento con GH en estos pacientes.

3.5.2.7 Disminución de masa ósea

La disminución de la masa ósea y las fracturas han sido descritas como efectos adversos de la DC a largo plazo (> 7-12 m)^{281,300}.

Los niños epilépticos tienen un riesgo aumentado de fracturas debido a las caídas frecuentes y al uso de FAEs que causan osteopenia y osteoporosis por diversos mecanismos como interferir con la función de la vitamina D, impedir la adecuada absorción de calcio y/o afectar directamente a la remodelación ósea³⁴⁹.

Muchos pacientes tienen niveles de vitamina D disminuidos (< 30 ng/dl)³⁵⁰ al iniciar la dieta, que se normalizan con suplementos (400 UI/día), a los 15 meses de comenzarla³⁵¹. A pesar de ello y de la disminución del número de FAEs, se ha demostrado una reducción de la densidad mineral ósea mediante densitometrías seriadas, mayor a - 0,5 z-score/año³⁵² lo que sugiere la existencia de otros factores. Éstos podrían ser la acidosis, la cetosis y los niveles bajos de bicarbonato³²¹. Para la formación de hueso además se precisan niveles adecuados de IGF-1, que están disminuidos durante el tratamiento con DC^{340,348}.

Se realizarán (ver 3.1 “Evaluación pre-dieta” y 3.5 “Seguimiento”) niveles de calcio, magnesio y fósforo cada 3 meses, y vitamina D y PTH cada 6. Se recomienda densitometría ósea anual³²¹, especialmente en caso de factores de riesgo (tratamiento con numerosos FAEs, inmovilización, disminución de la velocidad de crecimiento). Se iniciarán suplementos de calcio y vitamina D en caso necesario para alcanzar las RDA (o dosis superiores si fuese preciso), y se valorará la admi-

nistración de bifosfonatos.

Se aconsejará la realización de ejercicio físico regular y el uso de sillas de bipedestación, y una exposición solar controlada.

Pese a la correcta monitorización y suplementación se han descrito fracturas patológicas que obligaron a suspender la DC²⁸¹.

Existen pocos datos de la prevalencia de osteopenia/osteoporosis en adultos, en los que tanto los TDC como la administración de FAEs pueden contribuir a su desarrollo¹⁶⁵. Se recomienda realizar densitometría ósea al menos cada 5 años con TDC¹⁶⁵.

3.5.2.8 Déficit de electrolitos, micronutrientes y carnitina

La DC puede ser deficitaria en electrolitos y otros micronutrientes. Se han descrito déficits fundamentalmente de vitamina D (muchos de estos niños presentan niveles bajos previamente por el uso de FAEs³⁴⁹), calcio y vitaminas del grupo B, así como de zinc, selenio, magnesio, fósforo y carnitina (esta puede estar también basalmente disminuida especialmente en pacientes con consumo de VPA⁹⁰).

La necesidad de suplementos en los distintos tipos de DC se ha referido previamente (ver 3.3.3 “Necesidad de suplementos vitamínicos o tratamientos adicionales”). La suplementación rutinaria con carnitina no está recomendada⁹⁰, pero en situaciones en las que no es posible medir los niveles séricos podría añadirse de forma profiláctica en pacientes con factores de riesgo para presentar déficit (alimentados con fórmulas sin carnitina, politerapia con FAEs o tratamiento prolongado con VPA)²⁸².

Se debe por tanto solicitar un análisis pre-dieta y posteriormente que incluya vitaminas, oligoelementos y electrolitos, así como una encuesta dietética (ver 3.1 “Evaluación pre-dieta” y 3.5 “Seguimiento”).

3.5.2.9 Otros efectos secundarios

Referidos, en general, en el adulto:

- Irregularidades menstruales, por la pérdida de peso, el cambio en la dieta o, quizá, cambios hormonales en la situación de cetosis. Son frecuentes y si no desaparecen en unos meses debe valorarse el cambio de dieta y/o el inicio de medicación hormonal^{353,354}.
- Reducción de la tolerancia al alcohol, de la que los pacientes tienen que ser advertidos pues presentan mayor facilidad para sufrir intoxicación e incluso hipoglucemia³⁵⁵.

3.5.3 Situaciones especiales: embarazo y lactancia

Embarazo

Para algunos autores es una contraindicación absoluta. Los estudios en animales son contradictorios, pues mientras unos encuentran efectos beneficiosos sobre el desarrollo cerebral del feto, otros refieren un volumen cerebral reducido y retraso del crecimiento en otros órganos^{356,357}.

Se han descrito dos embarazos en mujeres con DC¹⁶⁸; uno de los niños nació con una deformación auricular. Otras mujeres han seguido DC durante su embarazo. Habrá que individualizar las recomendaciones en cada caso ya que no existe evidencia^{358,359}.

Lactancia

Las últimas recomendaciones internacionales no consideran esta situación¹⁶⁵ y no existen estudios que evalúen su seguridad. Se han descrito casos de cetoacidosis precipitados por la DC durante la lactancia, especialmente cuando ésta se realizaba para perder peso³⁶⁰, por lo que parece prudente no recomendar dietas de restricción calórica, ni ayuno, con al menos 50 g al día de CHO en caso de náuseas/vómitos, astenia o malestar (síntomas de inicio que se describen en todos los casos³⁵⁹).

3.5.4 Situaciones intercurrentes

3.5.4.1 Manejo del paciente con DC que precisa ayuno

Cuando el paciente requiera permanecer en ayunas para sedaciones, cirugías o realización de pruebas complementarias, es importante establecer una pauta adecuada de sueroterapia con el fin de no romper la cetosis y por tanto comprometer la eficacia de la dieta.

- Durante una sedación o anestesia deben recibir fluidos sin glucosa. Dado que estos enfermos tienen riesgo de hipoglucemia y acidosis, se deben realizar controles gasométricos y de glucemia periódicos durante la intervención³⁶¹⁻³⁶³. Sólo se tratarán con suero glucosado aquellas hipoglucemias inferiores a 50 mg/dl o sintomáticas (ver 3.5.1.2 “Hipoglucemia”).
- Cuando se trate de períodos de ayuno superiores a 24 horas, como es el caso de un postoperatorio, deberán recibir sueroterapia intravenosa con los mismos aportes de glucosa que ingieren habitualmente en su dieta. Para ello se debe conocer cuántos gramos de CHO ingiere al día. Dicha cantidad se añadirá a un goteo de SSF con adición de potasio según las necesidades basales de líquidos que tenga el paciente en función de su peso y edad calculadas según la fórmula de Holliday-Segar (tabla 14).

- Si se desconoce cuántos gramos de CHO consume al día, estos se pueden calcular teniendo en cuenta las calorías que ingiere diariamente y el porcentaje de estas que toma en forma de glúcidos (1 g CHO = 4 kcal). Si no se conoce exactamente el porcentaje de carbohidratos de la dieta, estos se pueden estimar teniendo en cuenta el tipo de dieta y el aporte calórico que sigue el paciente (tabla 1 y tabla 42).

Tabla 42. Aporte de carbohidratos diario cuando se precisa ayuno durante más de 24 horas

Cuando se conoce el tipo de dieta y el aporte calórico	
Gramos de CHO = [Calorías de la dieta x % aporte de CHO (según tabla 1)] / 4	
Cuando no se conoce el tipo de dieta o el aporte calórico	
Edad	Gramos de CHO al día
< 1 año	7
1-3 años	10
3-8 años	15-20
>8 años y adultos	20-30

CHO: carbohidratos.

3.5.4.2 Elección de fármacos para enfermedades intercurrentes habituales

Los niños en tratamiento con DC pueden presentar procesos intercurrentes habituales que precisen tratamiento con fármacos antipiréticos, antibióticos, broncodilatadores... Para evitar romper la eficacia de la DC se deben utilizar medicaciones que no contengan como excipientes CHO en su composición³⁶⁴, como son: sacarosa, almidón, lactosa, glucosa, galactosa, fructosa, maltodextrinas, epilactosa, tagatosa, caramelo, polioles (sorbitol, manitol, maltitol, xilitol) o alcoholes (glicerol, etanol, propilenglicol). Por regla general, los jarabes y polvo para suspensiones son las formas galénicas que mayor contenido en CHO poseen, por lo que se debe evitar su uso. Se recomienda emplear, siempre que sea posible, comprimidos, cápsulas, ampollas o viales bebibles. En caso de que la medicación deba ser administrada por vía intravenosa y precise de su dilución, ésta se llevará a cabo, siempre que el tipo

de medicación lo permita, en SSF. Además, en el manejo de estos pacientes deben evitarse sueros glucosados intravenosos y soluciones de rehidratación oral. En la tabla 43 se muestra un listado de las medicaciones que se necesitan con más frecuencia.

Tabla 43. Instrucciones sobre la administración de fármacos en caso de enfermedades intercurrentes (Pauta del informe del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús)

En caso de precisar administración de algún fármaco podrán prescribirse los siguientes, ya que otras medicaciones podrían contener hidratos de carbono y romper la eficacia de la dieta cetogénica:

Antibióticos:

Sin hidratos de carbono:

- Clamoxyl® 500 mg cápsulas
- Augmentine® 500/125 mg comprimidos
- Zinnat® 250 mg y 500 mg comprimidos
- Cefixima 200 mg y 400 mg cápsulas
- Cefalexina 500 mg cápsulas
- Orbenin® 500 mg cápsulas

Baja proporción hidratos de carbono:

- Augmentine® 100-12.5 mg/ml suspensión, Augmentine® 875mg/125mg y 500 mg/125 mg sobres
- Ceclor® 500 mg cápsulas
- Azitromicina 250 mg y 500 mg cápsulas y comprimidos dispersables
- Anaclosil® 500 mg cápsulas
- Dalacin® 150 mg y 300 mg cápsulas

Analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos:

Sin hidratos de carbono:

- Nolotil® ampollas, Nolotil® 575 mg cápsulas
- Metalgial® 500 mg/ml gotas
- Termalgin® supositorios lactantes e infantil, Apiretal® 250 mg supositorios niños
- Febrectal® supositorios lactantes, niños y adultos
- Doctril Forte® 400 mg comprimidos

Baja proporción hidratos de carbono:

- Apiretal® 100 mg/ml solución oral, Paracetamol Kern® 100 mg/ml gotas, Efetamol® 100 mg/ml solución, Dolocatil infantil® 100 mg/ml solución
- Junifen® 40 mg/ml solución oral, Dalsy® 40 mg/ml solución oral, Aprofeno® 40 mg/ml suspensión oral, Ibuprofeno Kern Pharma® 40 mg/ml, Ibuprofeno Normon® 40 mg/ml
- Junifen® 200 mg comprimidos bucodispersables
- Neobufren® 400 mg y 600 mg comprimidos, Dalsy® 400 mg comprimidos, Ibuprofeno Kern Pharma® 400 mg y 600 mg comprimidos, Ibuprofeno Normon® 400 mg y 600 mg comprimidos
- Gelocatil® 650 mg y 1000 mg comprimidos, Paracetamol Kern® 500 mg comprimidos, Febrectal® 650 mg comprimidos, Termalgin® 500 mg y 650 mg comprimidos

Antihistamínicos:

Baja proporción hidratos de carbono:

- Cetirizina 10 mg comprimidos, Zyrtec® 10 mg/ml gotas orales
- Polaramine® 2 mg comprimidos

Laxantes:

Sin hidratos de carbono:

- Movicol® pediátrico sabor neutro 6,9 g sobre, Movicol® sabor neutro 13,7g sobre

Baja proporción hidratos de carbono:

- Movicol® pediátrico chocolate 6,9 g sobre, Movicol® solución oral sabor naranja 13,1 g/25 ml
- Casenlax® 4 g sobre, Casenlax® 10 g sobres

Antieméticos:

Baja proporción hidratos de carbono:

- Ondansetron 4 mg y 8 mg comprimidos, Zofran zydis® liofilizado oral comprimidos bucodispersables

3.5.4.3 Manejo de los vómitos y diarrea como enfermedad intercurrente

En ambas circunstancias se comprobará siempre la glucemia y la cetonemia.

Vómitos

La situación fisiopatológica es de hiperaldosteronismo debido a la pérdida de volumen y la natriuresis secundaria a la propia DC. Además, puede existir hipopotasemia, tanto por la pérdida de jugo gástrico como por el efecto de la aldosterona a nivel renal.

Por ello es prioritaria la administración de líquidos sin azúcar - salvo que exista hipoglucemia asociada (ver 3.5.1.2 "Hipoglucemia") - iniciando la tolerancia oral con pequeñas cantidades (0,2-0,3 ml/kg cada 5-10 minutos). Siempre se añadirán iones, al menos para asegurar las necesidades basales de Na, K y Cl (tablas 37 y 44).

Tabla 44. Ejemplo para el tratamiento de diarrea con/sin vómitos en el niño

Necesidades iones:

Na: 2-3 mEq/kg/d

K: 1-2 mEq/kg/d

Cl: 2-3 mEq/kg/d

Composición en iones de la solución de rehidratación oral (OMS 2002).

La solución recomendada para niños (ESPGHAN) contiene menos cantidad de Na, pero se elige esta composición por las circunstancias especiales de estos pacientes con DC y diarrea (ver texto).

Na: 75 mEq/L

K: 20 mEq/L

Cl: 65 mEq/L

Base (citrato o HCO₃): 10 mEq/L

En el medio hospitalario se puede fabricar la solución oral añadiendo al agua las ampollas de los iones correspondientes.

En casa se pueden utilizar productos en polvo, deseablemente pesados mediante báscula de precisión.

1 g ClNa = 0,4 g Na = 17 mEq Na = 17 mEq Cl; (1 cucharita rasa de sal de mesa = 4 g ClNa).
1 g ClK = 13,4 mEq K; (1 cucharita rasa de sal potásica o "sal para hipertensos" = 4 g ClK).
1 g HCO₃Na = 13 mEq HCO₃ = 13 mEq Na (1 cucharita rasa HCO₃Na = 4 g HCO₃Na).

Añadir a 1 litro de agua:

1. 4 g de ClNa (2 ampollas de 10 ml ClNa 20% o 7 ampollas de 10 ml ClNa 1 M en hospital o 1 cucharita rasa de sal de mesa si no se tiene báscula o 4 sobres unidosis de sal de mesa).
2. 1,5 g de ClK (1 ampolla de 10 ml de ClK 2M o 2 ampollas de ClK 1 M o 1,5 g de sal para hipertensos o media cucharita rasa escasa en caso de no disponer de báscula).
3. 0,8 g de HCO₃Na (1 ampolla de 10 ml de HCO₃Na 1M o un cuarto de cucharita rasa de bicarbonato de sodio en caso de no disponer de báscula).

De esta solución al menos se administrarán 10 ml/kg por cada deposición diarreaica y 5 ml/kg por cada vómito.

Puede ser necesario el uso de fármacos antieméticos sin azúcares (tabla 43). En caso de que persistan los vómitos, se canalizará una vía para la administración intravenosa, y se reiniciarán los aportes orales en cuanto sea posible (ver 3.5.4.1 "Manejo del paciente con DC que precisa ayuno").

Diarrea

Si hay vómitos asociados será más probable la deshidratación, acidosis metabólica y necesidad de canalización de vía intravenosa (ver 3.5.1.4 "Acidosis metabólica").

Es fundamental aumentar la cantidad de líquidos (10 ml/kg por cada deposición diarreica, añadida a las necesidades habituales), sin azúcares - salvo que exista hipoglucemia asociada - a los que se añadirán iones como en el caso anterior. En el caso de diarrea es más probable la pérdida además de bicarbonato, (tabla 44).

Las soluciones de rehidratación oral (SRO) ejercen su efecto gracias al mecanismo de transporte Na/glucosa en la mucosa del intestino, que se mantiene intacto en las diarreas osmóticas y secretoras. Al administrar a los pacientes con DC soluciones sin glucosa, la absorción de agua e iones no es igual de eficaz por lo que es más probable que puedan deshidratarse y que precisen rehidratación intravenosa.

Las SRO contienen glucosa (14-20 g/L según la marca comercial), por lo que no se deben utilizar en los niños con DC. Sólo se administrarán cuando exista hipoglucemia asociada, el paciente no tolere o rechace la alimentación habitual y sólo en la cantidad exacta para aportar los gramos de glucosa necesarios en cada una de estas circunstancias.

Se mantendrá la dieta habitual, aunque puede ser necesario dar tomas más pequeñas y frecuentes o retirar o disminuir algunos productos o alimentos como el MCT o algunas verduras ricas en fibra. No se introducirán alimentos que tradicionalmente se conocen por su poder astringente como el arroz, que rompería la cetosis.

Los fármacos antidiarreicos no están indicados en niños, aunque se podrían plantear en algún caso en adultos (loperamida).

3.6 RETIRADA DE LA DIETA

La decisión de retirar la DC debe ser individualizada en función de la indicación, la respuesta, la duración, la calidad de vida y las complicaciones del paciente.

3.6.1 Indicaciones/Criterios de retirada

3.6.1.1 No efectividad

La respuesta a la DC suele producirse en el 75% de los casos en los primeros 14 días³⁶⁵, aunque se han comunicado respuestas más tardías, e incluso la desaparición completa de las crisis a los 18 meses del inicio³⁶⁶. Teniendo en cuenta que el ajuste metabólico que el organismo debe realizar cuando pasa de usar CHO a grasa como fuente principal de energía puede llevar un mes²⁴¹, el consenso actualizado mantiene la recomendación de continuar la DC al menos 3 meses antes de interrumpirla por falta de efectividad⁹⁰.

En adultos se mantendrá también 3 meses¹⁶⁵.

La eficacia de la dieta (ver 3.4.5) viene determinada no sólo por la disminución o supresión de las crisis, que se medirá según los criterios de Huttenlocher (tabla 34)¹⁷ y por los controles del trazado del EEG (tabla 35)²⁶⁶, sino también por la posibilidad de retirar alguno de los FAEs y así evitar sus efectos adversos. Además, con cierta frecuencia los padres refieren de forma subjetiva mejoría cognitiva y en el estado de alerta, incluso en aquellos niños en los que no se observó reducción en el número de crisis. A veces, esta mejoría resulta tan importante para los padres que condiciona su decisión de continuar con la DC.

Cuando se plantea retirar la dieta es necesaria una valoración y consideración conjunta por el equipo que ha llevado al paciente^{11,90,165}.

Si es necesario retirar la dieta urgentemente por la aparición de efectos secundarios graves o empeoramiento franco de las crisis, se realizará de forma inmediata, pero bajo control exhaustivo, incluso en unidad de cuidados intensivos por el riesgo de exacerbación de la epilepsia²⁶⁷.

3.6.1.2 No cumplimiento

El éxito de la DC depende en gran manera de la adaptación del paciente y su familia al tratamiento y su cumplimiento. Este factor, junto a los efectos secundarios y la falta de eficacia, son las razones principales para su interrupción^{267,367}.

Las variables que influyen en el mantenimiento de la dieta dependen del cuidador y/o del propio paciente.

Entre las que dependen del paciente se encuentran la edad, la falta de palatabilidad de la DC y las dificultades para mantener las restricciones. La interrupción de la dieta aumenta en la adolescencia; en esta etapa el sentimiento

de aceptación de los compañeros cobra mucha importancia y los niños sin discapacidad psíquica refieren que incumplen la dieta para no sentirse “etiquetados” ni diferentes y facilitar la aceptación de su grupo.

En cuanto a los padres o cuidadores que son los que, en general, velan por el cumplimiento de la dieta, es determinante su convicción e implicación, sobre todo si la respuesta no se produce rápidamente. Varios pueden ser los motivos: dieta difícilmente manejable en el colegio o fuera de casa, preparación laboriosa, elevado coste económico, posibilidad de efectos secundarios, ansiedad en su preparación, percepción de escasa ingesta e incluso nivel socioeconómico^{366,368}. Antes de abandonar el tratamiento debe plantearse el paso a dietas menos restrictivas.

En los pacientes portadores de sonda, el cumplimiento de la dieta alcanza el 100%, con buena tolerancia y seguridad, garantizando un nivel estable de cetosis a través de productos líquidos químicamente definidos³⁶⁹. La decisión de soporte enteral es fácil cuando el paciente neurológico tiene limitaciones oromotoras y/o déficits nutricionales. Sin embargo, en ausencia de estas condiciones, si se comprueba el éxito de la dieta y existen signos de agotamiento en el cumplimiento, ya sea por parte del paciente o del cuidador (rechazo del sabor, hastío, ansiedad...), el soporte enteral permanente es una opción válida y recomendable durante el tiempo que se decida mantener la dieta, ya que la relación riesgo/beneficio es claramente a favor de este último³⁶⁹.

3.6.1.3 Efectos secundarios

La DC, al igual que otros tratamientos médicos, también tiene sus riesgos. La mayoría de las complicaciones son transitorias y pueden manejarse fácilmente³⁰¹, sin embargo, algunas pueden ser graves. El equipo debe conocer estos efectos secundarios y monitorizarlos estrechamente para poder actuar con anticipación y evitar la retirada innecesaria de la dieta (ver 3.4 “Seguimiento” y 3.5 “Manejo de complicaciones y situaciones intercurrentes”). Entre los efectos secundarios que obligan a la suspensión de la dieta se encuentran: hipercolesterolemia incontrolable, trastornos electrolíticos, pancreatitis, hepatitis, cardiomiopatía, osteopenia, urolitiasis y sepsis.

3.6.1.4 Duración de la DC superior a 2 años

No existe una recomendación clara sobre el tiempo que ha de prolongarse la dieta. En los centros con larga experiencia sugieren mantenerla dos años en aquellos niños en los que se consigue un descenso de crisis en más del 50%, que es el tiempo que se mantienen los FAEs cuando dan resultado. En aque-

llos casos en los que se ha llegado a controlar las crisis en más de un 90% y existen pocos efectos secundarios, hay experiencia de administrar la dieta durante largos periodos³⁰⁰. No existe un límite de duración máxima; el último consenso recomienda revisarlo en cada visita y activamente a los 2 años del inicio⁹⁰. Llegado el momento, en torno al 80% de los pacientes respondedores continuarán así tras la suspensión de la dieta, un porcentaje mayor que tras la retirada de FAEs³⁷⁰. A la hora de retirar el tratamiento es fundamental seleccionar a los pacientes y reconocer a aquellos con factores de riesgo de recurrencia valiéndonos de EEG y RM de control: lesiones focales en la RM o trazados epileptiformes en EEG son signos de mal pronóstico para la retirada de DC³⁷⁰. Hasta un 14% de pacientes tienen un empeoramiento de las crisis durante la retirada. Este riesgo es 3 veces mayor en aquellos que continúan con alguna crisis respecto a los que están completamente libres de sintomatología³⁶⁸.

En ciertas situaciones el límite de 2 años puede variar: en los casos de déficit de PDH, déficit de GLUT1 o CET puede prolongarse de por vida, con control estrecho de complicaciones^{96,98,141}; en los niños con espasmos infantiles^{193,371,372} o estatus epilépticos^{134,373} periodos más cortos son suficientes para controlar la enfermedad.

3.6.2 Modo de retirada de la dieta

No existe un consenso o una forma de interrumpir la DC basada en la evidencia³⁷⁴. El tiempo en que un paciente ha estado con dieta determinará la velocidad de retirada, por lo que cuanto más tiempo se haya mantenido más lento será el proceso de discontinuación. Variará en función de la experiencia de los centros y del paciente¹¹. Se acepta que esta retirada ha de ser gradual en un período de 1 a 3 meses, aunque podrá interrumpirse de forma inmediata, cuando exista una causa urgente⁹⁰. En el paciente adulto una minoría de los centros la interrumpen de forma brusca¹⁶⁵, aunque bien es cierto que la mayoría usan DAM y no DCC.

Durante la retirada se deberá continuar con la suplementación nutricional y la monitorización de la cetosis, y en caso de empeoramiento de las crisis, existe la posibilidad de volver a la DC que fue efectiva⁹⁰.

El riesgo de empeoramiento de las crisis con la retirada de la DC parece relacionarse tanto con el grado de control previo como con el número de FAEs administrado: aquellos con una reducción del 50-90% de las crisis y con mayor número de FAEs tienen hasta tres veces más riesgo que los que

están libres de crisis^{90,368}. Por ello en estos pacientes se actuará con mayor precaución, aunque no existe relación directa entre la velocidad de retirada y la recidiva de las crisis.

Para discontinuar la dieta se aumentarán gradualmente los CHO y se reducirá el aporte de grasas, pero el modo de realizarlo no sigue una norma común.

En el caso de los pacientes que han mantenido la dieta por un período superior a 3 meses se podrá aumentar los CHO de 1 a 5 g a la semana o reducir la ratio de 0,5 a 1 por semana hasta que desaparece la cetosis¹¹. Las últimas recomendaciones del Grupo Internacional para el Estudio de la DC sugieren ir disminuyendo la ratio de 1 en 1 de forma mensual (4:1 a 3:1 a 2:1 a 1:1)⁹⁰.

Una vez que la cetosis desaparece y las crisis se mantienen estables se reintroducirán el resto de los alimentos⁹⁰. Lo último en incorporar serán los carbohidratos simples; se sugiere que el paciente realice una dieta sana baja en alimentos procesados, en especial alimentos azucarados¹¹.

En algunos centros se utilizan las DbajolG para la retirada de las DAM, añadiendo CHO hasta que desaparezca la cetosis. Se parte de 15-20 g/día de CHO que se podrá aumentar hasta un máximo de 5 g a la semana. En los anexos 5 y 6 se muestran los listados de intercambio de las DAM (anexo 5) y el sistema hoja de platos (anexo 6).

Para el cálculo de la retirada pueden utilizarse programas de cuantificación nutricional como la Calculadora KetoChef (www.dieta-epilepsia.nutricia.es) que permiten obtener la ratio de forma exacta, minimizando el margen de error; también existen listados de intercambios/raciones de alimentos. En la tabla 44 se muestra un ejemplo y se pueden consultar los listados de intercambio de las dietas clásicas (anexos 3 y 7).

La retirada de las dietas se puede realizar tanto variando el cociente cetogénico/antiketogénico^{239,374} de la dieta en general, como disminuyéndolo en tomas alternas^{374,375}.

Antes de retirar la dieta por falta o pérdida de eficacia hay que considerar el cambio a un tipo de dieta más restrictiva, aumentar la ratio, añadir carnitina o MCT o incorporar ayuno intermitente en adultos o niños mayores. También podría ser necesario realizar ajustes en el tratamiento farmacológico^{90,376}.

3.6.3 Cambio a dietas más restrictivas

Se ha demostrado que algunos pacientes sometidos a una DAM pueden mejorar el control de las crisis cuando se cambia a una DCC, reduciendo el

número de crisis en al menos un 10% en el 37% de los pacientes e incluso quedando libres de ellas²²². Aunque la evidencia que relaciona el nivel de cetosis con el control de las crisis es limitada, algunos de los pacientes se benefician de altos niveles de cetosis (β-hidroxibutirato en sangre) mientras que otros lo harán con niveles más bajos¹¹ (ver 1.3 “Mecanismo de acción”).

3.6.4 Cambio a dietas menos restrictivas

Las terapias cetogénicas como la DAM y DbajolG, han sido creadas para mejorar la adherencia⁸⁶, y pueden tener un efecto similar en el control de las crisis con un menor riesgo de efectos secundarios²²³.

En aquellos pacientes en los que las DCC han demostrado utilidad y es necesario continuar la dieta será razonable cambiar a DAM o DbajolG tras años de tratamiento^{90,223}, otras razones por las cuales se puede cambiar a dietas más flexibles se muestran en la tabla 45.

Para aumentar la ratio de la DAM una estrategia que se puede utilizar es añadir una fórmula polimérica alta en grasas y baja en hidratos de carbono, como han realizado Kossoff y colaboradores. Añadiendo 60 g del producto KetoCal® 4:1 en polvo a la DAM ratio 1:1 durante el primer mes, se consigue incrementar la ratio hasta 1,8:1⁸⁰ o bien 100 ml de KetoCal® 4:1 líquido en comida y cena⁸³.

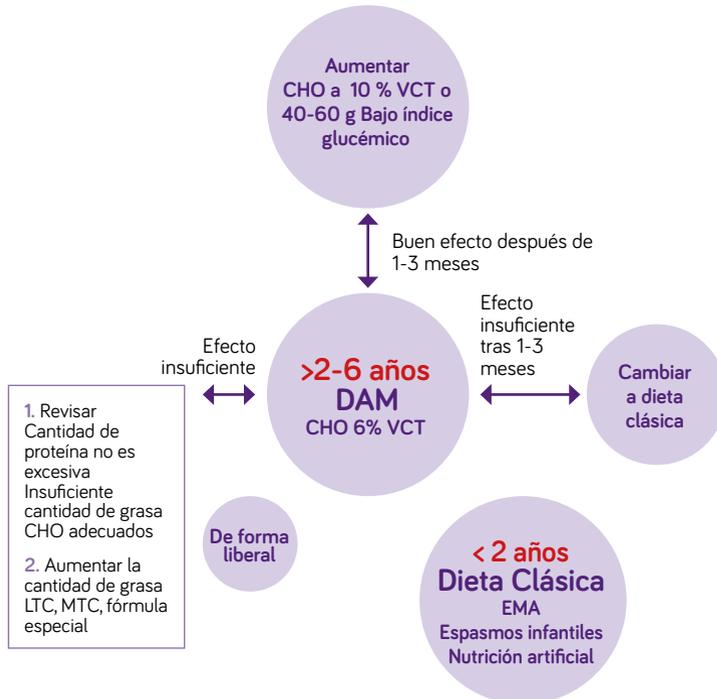
En la figura 3 se muestra un modelo para el cambio entre los distintos tipos de DC. Previo a la elección o el cambio de la dieta, se debe tener en cuenta el diagnóstico; en la tabla 9³⁷⁷ se resumen estas consideraciones.

No existe consenso acerca de cómo debe realizarse el cambio entre los distintos tipos de DC. La flexibilización de una DCC a una DAM o DbajolG, se puede hacer tanto de forma inmediata¹¹ como progresiva.

Como ya hemos indicado, con cualquier cambio de dieta es importante asegurar que el equipo está preparado para apoyar y dar soporte a los padres y familiares y educar en cuanto al manejo de complicaciones. Se sugiere no realizar varios cambios simultáneamente¹¹.

Figura 3. Modelo para el cambio entre los distintos tipos de dieta cetogénica

Modificado de referencia 217.



CHO: carbohidratos. **DAM:** dieta modificada de Atkins. **EMA:** epilepsia mioclónica astática. **LCT:** triglicéridos de cadena larga. **MCT:** triglicéridos de cadena media. **VCT:** valor calórico total

Tabla 45. Esquema de retirada estándar de la DCC

	Desayunos	Comidas y cenas
	20 ml de leche entera = 0,97 g de CHO carbono	10 g de patata = 1 intercambio o ración de CHO = 2 g de CHO
Semana 1	Añadir 20 ml de leche entera y retirar 20 ml de KetoCal 4:1 LQ Multi Fibre	+ 10 g de patata o 1 ración del listado de frutas
Semana 2-3	Añadir 40 ml de leche entera y retirar 40 ml de KetoCal 4:1 LQ Multi Fibre	+ 20 g de patata o 2 raciones del listado de frutas
Semana 4-5	Añadir 60 ml de leche entera y retirar 60 ml de KetoCal 4:1 LQ Multi Fibre	+ 30 g de patata o 3 raciones del listado de frutas
Semana 6-7	Añadir 80 ml de leche entera y retirar 80 ml de KetoCal 4:1 LQ Multi Fibre	+ 40 g de patata o 4 raciones del listado de frutas
Semana 8-9	Añadir 120 ml de leche entera y retirar 120 ml de KetoCal 4:1 LQ Multi Fibre	+ 50 g de patata o 5 raciones del listado de frutas
Semana 10-11	Añadir 160 ml de leche entera y retirar 160 ml de KetoCal 4:1 LQ Multi Fibre	+ 60 g de patata o 6 raciones del listado de frutas
Semana 12	Añadir 180 ml de leche entera y retirar 180 ml de KetoCal 4:1 LQ Multi Fibre	+ 80 g de patata o 8 raciones del listado de frutas.

Sólo a partir del segundo mes o 5ª semana se añadirá 1 ración de fruta en las meriendas.

CHO: carbohidratos.

Tabla 46. Motivos para considerar en el cambio entre los distintos tipos de dietas³⁷⁴

Considerar el cambio a dietas clásicas si	Considerar cambiar a dietas DAM/ DbajoG si
· Existe dificultad para alcanzar y mantener buenos niveles de cetosis	· Se precisa mejorar la adherencia
· Se precisa mejorar el control de crisis	· Se precisa disminuir los efectos secundarios
· Ganancia o pérdida de peso excesiva (si para el cálculo se utilizan dietas flexibles sin especificar el aporte calórico)	· Existe dificultad para cubrir los requerimientos proteicos con dietas clásicas
· Mala tolerancia al aceite MCT	· Hay que realizar cambios en función de la edad o los hábitos alimentarios

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Wheless JW. History and origin of the ketogenic diet. En: Stafstrom CE, Rho JM, editores. *Epilepsy and the ketogenic diet*. Totowa NJ: Humana Press; 2004. p. 31-50.
2. Guelpe G, Marie A. La lutte contre l'épilepsie par la désintoxication et par la rééducation alimentaire. *Rev Ther Medico-Chirurgicale*. 1911; 78: 8-13.
3. Geyelin HR. Fasting as method for treating epilepsy. *Medical Record*. 1921; 99: 1037-9.
4. Woodyatt RT. Objects and method of diet adjustment in diabetes. *Arch Intern Med*. 1921;28(2):125-41.
5. Wilder RM. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clinic Bulletin*. 1921; 2: 307.
6. Peterman MG. The ketogenic diet in epilepsy. *JAMA*. 1925;84(26):1979-83.
7. Freeman JM, Kelly MT, Freeman JB. *The epilepsy diet treatment: An introduction to the ketogenic diet*, 1st ed. New York: Demos, 1994.
8. <https://charliefoundation.org>
9. <https://www.matthewsfriends.org>
10. Freeman J, Veggjotti P, Lanzi G, Tagliabue A, Perucca E; Institute of Neurology IRCCS C. Mondino Foundation. The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Res*. 2006 Feb;68(2):145-80. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2005.10.003.
11. Roehl K, Sewak SL. Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy. *J Acad Nutr Diet*. 2017 Aug;117(8):1279-92. doi: 10.1016/j.jand.2017.06.006.
12. Vidali S, Aminzadeh S, Lambert B, Rutherford T, Sperl W, Kofler B, Feichtinger RG. Mitochondria: The ketogenic diet--A metabolism-based therapy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015 Jun;63:55-9. doi: 10.1016/j.biocel.2015.01.022.
13. McNally MA, Hartman AL. Ketone bodies in epilepsy. *J Neurochem*. 2012 Apr;121(1):28-35. doi: 10.1111/j.1471-4159.2012.07670.x.
14. Laeger T, Henagan TM, Albarado DC, Redman LM, Bray GA, Noland RC, et al. FGF21 is an endocrine signal of protein restriction. *J Clin Invest*. 2014 Sep;124(9):3913-22. doi: 10.1172/JCI74915.
15. Uhlemann ER, Neims AH. Anticonvulsant properties of the ketogenic diet in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 1972 Feb;180(2):231-8.
16. Samala R, Willis S, Borges K. Anticonvulsant profile of a balanced ketogenic diet in acute mouse seizure models. *Epilepsy Res*. 2008 Oct;81(2-3):119-27. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2008.05.001.
17. Huttenlocher PR. Ketonemia and seizures: metabolic and anticonvulsant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy. *Pediatr Res*. 1976 May;10(5):536-40. doi: 10.1203/00006450-197605000-00006.
18. Ross DL, Swaiman KF, Torres F, Hansen J. Early biochemical and EEG correlates of the ketogenic diet in children with atypical absence epilepsy. *Pediatr Neurol*. 1985 Mar-Apr;1(2):104-8. doi: 10.1016/0887-8994(85)90045-1.
19. Thio LL, Wong M, Yamada KA. Ketone bodies do not directly alter excitatory or inhibitory hippocampal synaptic transmission. *Neurology*. 2000 Jan 25;54(2):325-31. doi: 10.1212/wnl.54.2.325.
20. Rho JM, Anderson GD, Donevan SD, White HS. Acetoacetate, acetone, and dibenzylamine (a contaminant in L-(+)-beta-hydroxybutyrate) exhibit direct anticonvulsant actions in vivo. *Epilepsia*. 2002 Apr;43(4):358-61. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.47901x.
21. Maalouf M, Rho JM, Mattson MP. The neuroprotective properties of calorie restriction, the ketogenic diet, and ketone bodies. *Brain Res Rev*. 2009 Mar;59(2):293-315. doi: 10.1016/j.brainres-rev.2008.09.002.
22. Dabke P, Das AM. Mechanism of Action of Ketogenic Diet Treatment: Impact of Decanoic Acid and Beta-Hydroxybutyrate on Sirtuins and Energy Metabolism in Hippocampal Murine Neurons. *Nutrients*. 2020 Aug 8;12(8):2379. doi: 10.3390/nu12082379.
23. Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics*. 2007 Mar;119(3):535-43. doi: 10.1542/peds.2006-2447.
24. Dahlin M, Månsson JE, Åmark P. CSF levels of dopamine and serotonin, but not norepinephrine, metabolites are influenced by the ketogenic diet in children with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2012 Mar;99(1-2):132-8. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.11.003.
25. Zhang Y, Zhang S, Marin-Valencia I, Puchowicz MA. Decreased carbon shunting from glucose toward oxidative metabolism in diet-induced ketotic rat brain. *J Neurochem*. 2015 Feb;132(3):301-12. doi: 10.1111/jnc.12965.

26. Hrynevich SV, Waseem TV, Hébert A, Pellerin L, Fedorovich SV. β -Hydroxybutyrate supports synaptic vesicle cycling but reduces endocytosis and exocytosis in rat brain synaptosomes. *Neurochem Int*. 2016 Feb;93:73-81. doi: 10.1016/j.neuint.2015.12.014.
27. Rahman M, Muhammad S, Khan MA, Chen H, Ridder DA, Müller-Fielitz H, et al. The β -hydroxybutyrate receptor HCA2 activates a neuroprotective subset of macrophages. *Nat Commun*. 2014 May 21;5:3944. doi: 10.1038/ncomms4944.
28. Viggiano A, Pilla R, Arnold P, Monda M, D'Agostino D, Coppola G. Anticonvulsant properties of an oral ketone ester in a pentylenetetrazole-model of seizure. *Brain Res*. 2015 Aug 27;1618:50-4. doi: 10.1016/j.brainres.2015.05.023.
29. Ciarlone SL, Grieco JC, D'Agostino DP, Weeber EJ. Ketone ester supplementation attenuates seizure activity, and improves behavior and hippocampal synaptic plasticity in an Angelman syndrome mouse model. *Neurobiol Dis*. 2016 Dec;96:38-46. doi: 10.1016/j.nbd.2016.08.002.
30. Kossoff EH, Hartman AL. Ketogenic diets: new advances for metabolism-based therapies. *Curr Opin Neurol*. 2012 Apr;25(2):173-8. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283515e4a.
31. Yazdi S, Stein M, Elinder F, Andersson M, Lindahl E. The Molecular Basis of Polyunsaturated Fatty Acid Interactions with the Shaker Voltage-Gated Potassium Channel. *PLoS Comput Biol*. 2016 Jan 11;12(1):e1004704. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004704.
32. Thevenet J, De Marchi U, Domingo JS, Christinat N, Bultot L, Lefebvre G, et al. Medium-chain fatty acids inhibit mitochondrial metabolism in astrocytes promoting astrocyte-neuron lactate and ketone body shuttle systems. *FASEB J*. 2016 May;30(5):1913-26. doi: 10.1096/fj.201500182.
33. Maciejak P, Szyndler J, Turzyńska D, Sobolewska A, Kotosowska K, Krząszek P, Płażnik A. Is the interaction between fatty acids and tryptophan responsible for the efficacy of a ketogenic diet in epilepsy? The new hypothesis of action. *Neuroscience*. 2016 Jan 28;313:130-48. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.11.029.
34. Marin-Valencia I, Good LB, Ma Q, Malloy CR, Pascual JM. Heptanoate as a neural fuel: energetic and neurotransmitter precursors in normal and glucose transporter I-deficient (G1D) brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013 Feb;33(2):175-82. doi: 10.1038/jcbfm.2012.151.
35. Chang P, Augustin K, Boddum K, Williams S, Sun M, Terschak JA, et al. Seizure control by decanoic acid through direct AMPA receptor inhibition. *Brain*. 2016 Feb;139(Pt 2):431-43. doi: 10.1093/brain/awv325.
36. Hughes SD, Kanabus M, Anderson G, Hargreaves IP, Rutherford T, O'Donnell M, et al. The ketogenic diet component decanoic acid increases mitochondrial citrate synthase and complex I activity in neuronal cells. *J Neurochem*. 2014 May;129(3):426-33. doi: 10.1111/jnc.12646.
37. Kanabus M, Fassone E, Hughes SD, Bilooei SF, Rutherford T, Donnell MQ, et al. The pleiotropic effects of decanoic acid treatment on mitochondrial function in fibroblasts from patients with complex I deficient Leigh syndrome. *J Inher Metab Dis*. 2016 May;39(3):415-26. doi: 10.1007/s10545-016-9930-4.
38. Ma W, Berg J, Yellen G. Ketogenic diet metabolites reduce firing in central neurons by opening K(ATP) channels. *J Neurosci*. 2007 Apr 4;27(14):3618-25. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0132-07.2007.
39. Bough KJ, Gudi K, Han FT, Rathod AH, Eagles DA. An anticonvulsant profile of the ketogenic diet in the rat. *Epilepsy Res*. 2002 Aug;50(3):313-25. doi: 10.1016/s0920-1211(02)00086-4.
40. Erečićska M, Nelson D, Daikhin Y, Yudkoff M. Regulation of GABA level in rat brain synaptosomes: fluxes through enzymes of the GABA shunt and effects of glutamate, calcium, and ketone bodies. *J Neurochem*. 1996 Dec;67(6):2325-34. doi: 10.1046/j.1471-4159.1996.67.062325.x.
41. Wang ZJ, Bergqvist C, Hunter JV, Jin D, Wang DJ, Wehrli S, Zimmerman RA. In vivo measurement of brain metabolites using two-dimensional double-quantum MR spectroscopy--exploration of GABA levels in a ketogenic diet. *Magn Reson Med*. 2003 Apr;49(4):615-9. doi: 10.1002/mrm.10429.
42. Juge N, Gray JA, Omote H, Miyaji T, Inoue T, Hara C, et al. Metabolic control of vesicular glutamate transport and release. *Neuron*. 2010 Oct 6;68(1):99-112. doi: 10.1016/j.neuron.2010.09.002.
43. Samala R, Klein J, Borges K. The ketogenic diet changes metabolite levels in hippocampal extracellular fluid. *Neurochem Int*. 2011 Jan;58(1):5-8. doi: 10.1016/j.neuint.2010.10.011.
44. Kawamura M Jr, Ruskin DN, Masino SA. Metabolic autoregulation of neurons involves cooperation among pannexin hemichannels, adenosine receptors, and KATP channels. *J Neurosci*. 2010 Mar 17;30(11):3886-95. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0055-10.2010.
45. Koranda JL, Ruskin DN, Masino SA, Blaise JH. A ketogenic diet reduces long-term potentiation in the dentate gyrus of freely behaving rats. *J Neurophysiol*. 2011 Aug;106(2):662-6. doi: 10.1152/jn.00001.2011.
46. DeVivo DC, Leckie MP, Ferrendelli JS, McDougal DB Jr. Chronic ketosis and cerebral metabolism. *Ann Neurol*. 1978 Apr;3(4):331-37. doi: 10.1002/ana.410030410.
47. Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2007 Jan;48(1):43-58. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.00915.x.
48. Jin Z, Berthiaume JM, Li Q, Henry F, Huang Z, Sadhukhan S, et al. Catabolism of (2E)-4-hydroxy-2-nonenal via ω - and ω -1-oxidation stimulated by ketogenic diet. *J Biol Chem*. 2014 Nov 14;289(46):32327-38. doi: 10.1074/jbc.M114.602458.
49. Maalouf M, Sullivan PG, Davis L, Kim DY, Rho JM. Ketones inhibit mitochondrial production of reactive oxygen species production following glutamate excitotoxicity by increasing NADH oxidation. *Neuroscience*. 2007 Mar 2;145(1):256-64. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.11.065.
50. Milder JB, Liang LP, Patel M. Acute oxidative stress and systemic Nr1f2 activation by the ketogenic diet. *Neurobiol Dis*. 2010 Oct;40(1):238-44. doi: 10.1016/j.nbd.2010.05.030.
51. Prins ML. Cerebral metabolic adaptation and ketone metabolism after brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008 Jan;28(1):1-16. doi: 10.1038/sj.cbfm.9600543.
52. Holmgren CD, Mukhtarov M, Malkov AE, Popova IY, Bregestovski P, Zilberter Y. Energy substrate availability as a determinant of neuronal resting potential, GABA signaling and spontaneous network activity in the neonatal cortex in vitro. *J Neurochem*. 2010 Feb;112(4):900-12. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06506.x.
53. Simeone KA, Matthews SA, Rho JM, Simeone TA. Ketogenic diet treatment increases longevity in Kcnk1-null mice, a model of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2016 Aug;57(8):e178-82. doi: 10.1111/epi.13444.
54. Kobow K, Kaspi A, Harikrishnan KN, Kiese K, Ziemann M, Khurana I, et al. Deep sequencing reveals increased DNA methylation in chronic rat epilepsy. *Acta Neuropathol*. 2013 Nov;126(5):741-56. doi: 10.1007/s00401-013-1168-8.
55. Lusardi TA, Akula KK, Coffman SQ, Ruskin DN, Masino SA, Boison D. Ketogenic diet prevents epileptogenesis and disease progression in adult mice and rats. *Neuropharmacology*. 2015 Dec;99:500-9. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.08.007.
56. Masino SA, Li T, Theofilas P, Sandau US, Ruskin DN, Fredholm BB, et al. A ketogenic diet suppresses seizures in mice through adenosine A₁ receptors. *J Clin Invest*. 2011 Jul;121(7):2679-83. doi: 10.1172/JCI57813.
57. Williams-Karnesky RL, Sandau US, Lusardi TA, Lytle NK, Farrell JM, Pritchard EM, et al. Epigenetic changes induced by adenosine augmentation therapy prevent epileptogenesis. *J Clin Invest*. 2013 Aug;123(8):3552-63. doi: 10.1172/JCI65636.
58. Puchowicz MA, Xu K, Sun X, Ivy A, Emancipator D, LaManna JC. Diet-induced ketosis increases capillary density without altered blood flow in rat brain. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007 Jun;292(6):E1607-15. doi: 10.1152/ajpendo.00512.2006.
59. Zhou W, Mukherjee P, Kiebish MA, Markis WT, Mantis JG, Seyfried TN. The calorically restricted ketogenic diet, an effective alternative therapy for malignant brain cancer. *Nutr Metab (Lond)*. 2007 Feb 21;4:5. doi: 10.1186/1743-7075-4-5.
60. Otto C, Kaemmerer U, Illert B, Muehling B, Pfetzer N, Wittig R, et al. Growth of human gastric cancer cells in nude mice is delayed by a ketogenic diet supplemented with omega-3 fatty acids and medium-chain triglycerides. *BMC Cancer*. 2008 Apr 30;8:122. doi: 10.1186/1471-2407-8-122.
61. Seyfried TN, Flores R, Poff AM, D'Agostino DP, Mukherjee P. Metabolic therapy: a new paradigm for managing malignant brain cancer. *Cancer Lett*. 2015 Jan 28;356(2 Pt A):289-300. doi: 10.1016/j.canlet.2014.07.015.
62. Komaki S, Sugita Y, Furuta T, Yamada K, Moritsubo M, Abe H, et al. Expression of GLUT1 in Pseudopapillary and Perivascular Tumor Cells Is an Independent Prognostic Factor for Patients With Glioblastomas. *J NeuroPathol Exp Neurol*. 2019 May 1;78(5):389-397. doi: 10.1093/jnen/nly124.
63. Deemer SE, Plaisance EP, Martins C. Impact of ketosis on appetite regulation—a review. *Nutr Res*. 2020 May;77:1-11. doi: 10.1016/j.nutres.2020.02.010.
64. Ang QY, Alexander M, Newman JC, Tian Y, Cai J, Upadhyay V, et al. Ketogenic Diets Alter the Gut Microbiome Resulting in Decreased Intestinal Th17 Cells. *Cell*. 2020 Jun 11;181(6):1263-75.e16. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.027.
65. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med*. 2019 Dec 26;381(26):2541-2551. doi: 10.1056/NEJMra1905136. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020 Jan 16;382(3):298. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):978.
66. Mattson MP, Arumugam TV. Hallmarks of Brain Aging: Adaptive and Pathological Modification by Metabolic States. *Cell Metab*. 2018 Jun 5;27(6):1176-1199. doi: 10.1016/j.cmet.2018.05.011.
67. Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab*. 2014 Feb 4;19(2):181-92. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.008.
68. Ganesan K, Habboush Y, Sultan S. Intermittent Fasting: The Choice for a Healthier Lifestyle. *Cureus*.

- 2018 Jul 9;10(7):e2947. doi: 10.7759/cureus.2947.
69. Charlie Foundation for Ketogenic Therapies Keto Therapies. Consultado Dic 2021. <https://charlie-foundation.org/diet-plans/>.
 70. Lambruschini N, Gutiérrez A, coordinadores. Dieta cetogénica. Aspectos clínicos. Aplicación dietética. Spanish Publishers Associates SL: Madrid, 2012.
 71. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M; Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, The National Academies. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc.* 2002 Nov;102(11):1621-30. doi: 10.1016/s0002-8223(02)90346-9. Erratum in: *J Am Diet Assoc.* 2003 May;103(5):563.
 72. Papandreou D, Pavlou E, Kalimeri E, Mavromichalis I. The ketogenic diet in children with epilepsy. *Br J Nutr.* 2006 Jan;95(1):5-13. doi: 10.1079/bjn.20051591.
 73. Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology.* 1971 Nov;21(11):1097-103. doi: 10.1212/wnl.21.11.1097.
 74. Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, Aynsley-Green A. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. *Dev Med Child Neurol.* 1989 Apr;31(2):145-51. doi: 10.1111/j.1469-8749.1989.tb03972.x.
 75. Liu YM. Medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic therapy. *Epilepsia.* 2008 Nov;49 Suppl 8:33-6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01830.x.
 76. Liu YM, Wang H-S. Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets. *Biomed J.* 2013 Jan-Feb;36(1):9-15. doi: 10.4103/2319-4170.107154.
 77. Kossoff EH, Krauss GL, McGrogan JR, Freeman JM. Efficacy of the Atkins diet as therapy for intractable epilepsy. *Neurology.* 2003 Dec 23;61(12):1789-91. doi: 10.1212/01.wnl.0000098889.35155.72.
 78. Kossoff EH, Dorward JL. The modified Atkins diet. *Epilepsia.* 2008 Nov;49 Suppl 8:37-41. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01831.x.
 79. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology.* 2005 Dec 13;65(11):1810-2. doi: 10.1212/01.wnl.0000187071.24292.9e.
 80. Kossoff EH, Dorward JL, Turner Z, Pyzik PL. Prospective study of the modified atkins diet in combination with a ketogenic liquid supplement during the initial month. *J Child Neurol.* 2011 Feb;26(2):147-51. doi: 10.1177/0883073810375718.
 81. Hartman AL, Rubenstein JE, Kossoff EH. Intermittent fasting: a "new" historical strategy for controlling seizures? *Epilepsy Res.* 2013 May;104(3):275-9. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2012.10.011.
 82. Yuen AW, Sander JW. Rationale for using intermittent calorie restriction as a dietary treatment for drug resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014 Apr;33:110-4. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.02.026.
 83. Pedrón Giner C, Cañedo Villarroya E, Egea Castillo E, Faria A, García Alcolaco B, García Peñas JJ et al. Manual para la práctica de la dieta cetogénica. España: Nutricia SRL, 2016. ISBN 978-84-617-4428-2.
 84. van der Louw E, Aldaz V, Harvey J, Roan M, van den Hurk D, Cross JH, Auvin S; Review Group. Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide. *Dev Med Child Neurol.* 2020 Jan;62(1):48-56. doi: 10.1111/dmcn.14306.
 85. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al; Charlie Foundation, Practice Committee of the Child Neurology Society; Practice Committee of the Child Neurology Society; International Ketogenic Diet Study Group. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia.* 2009 Feb;50(2):304-17. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01765.x.
 86. Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6:CD001903. Published 2020 Jun 24. doi:10.1002/14651858.CD001903.pub5.
 87. Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R, Rios V, Soraru A, Arroyo H, et al. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. *Seizure.* 2011 Oct;20(8):640-5. doi: 10.1016/j.seizure.2011.06.009.
 88. Nangia S, Caraballo RH, Kang HC, Nordli DR, Scheffer IE. Is the ketogenic diet effective in specific epilepsy syndromes? *Epilepsy Res.* 2012 Jul;100(3):252-7. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2012.01.015.
 89. Thamrongkol S, Vears DF, Bicknell-Royle J, Nation J, Draffin K, Stewart KG, et al. Efficacy of the ketogenic diet: which epilepsies respond? *Epilepsia.* 2012 Mar;53(3):e55-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03394.x.
 90. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al; Charlie Foundation; Matthew's Friends; Practice Committee of the Child Neurology Society. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open.* 2018 May 21;3(2):175-192. doi: 10.1002/epi4.12225.
 91. Verrotti A, Iapadre G, Di Francesco L, Zagaroli L, Farello G. Diet in the Treatment of Epilepsy: What We Know So Far. *Nutrients.* 2020 Aug 30;12(9):2645. doi: 10.3390/nu12092645.
 92. Zarnowski IM. Therapeutic Use of the Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy: What We Know and What Still Needs to Be Learned. *Nutrients.* 2020 Aug 27;12(9):2616. doi: 10.3390/nu12092616.
 93. Wells J, Swaminathan A, Paseka J, Hanson C. Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy-A Review. *Nutrients.* 2020 Jun 17;12(6):1809. doi: 10.3390/nu12061809.
 94. Armeno M, Caraballo R. The evolving indications of KD therapy. *Epilepsy Res.* 2020 Jul;163:106340. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106340.
 95. Pearson TS, Akman C, Hinton VJ, Engelstad K, De Vivo DC. Phenotypic spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1 DS). *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013 Apr;13(4):342. doi: 10.1007/s11910-013-0342-7.
 96. Klepper J, Akman C, Armeno M, Auvin S, Cervenka M, Cross HJ, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open.* 2020 Aug 13;5(3):354-365. doi: 10.1002/epi4.12414.
 97. Gavrilovici C, Rho JM. Metabolic epilepsies amenable to ketogenic therapies: Indications, contraindications, and underlying mechanisms. *J Inher Metab Dis.* 2020 Jul 12. doi: 10.1002/jimd.12283.
 98. Bhandary S, Aguan K. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency and its relationship with epilepsy frequency—An overview. *Epilepsy Res.* 2015 Oct;116:40-52. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.07.002.
 99. Sourbron J, Klinkenberg S, van Kuijk SMJ, Lagae L, Lambrechts D, Braakman HMH, Majolie M. Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Childs Nerv Syst.* 2020 Jun;36(6):1099-1109. doi: 10.1007/s00381-020-04578-7.
 100. Pulsifer MB, Gordon JM, Brandt J, Vining EP, Freeman JM. Effects of ketogenic diet on development and behavior: preliminary report of a prospective study. *Dev Med Child Neurol.* 2001 May;43(5):601-6. doi: 10.1017/s0012162201000573.
 101. IJff DM, Postularat D, Lambrechts DAJE, Majolie MHJM, de Kinderen RJA, Hendriksen JGM, et al. Cognitive and behavioral impact of the ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsy Behav.* 2016 Jul;60:153-157. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.04.033.
 102. García-Peñas JJ. Epilepsia, cognición y dieta cetogénica. *Rev Neurol.* 2018 Mar 1;66(S01):S71-S75. PMID: 29516456.
 103. Villalaz MM, Lomax LB, Jadhav T, Cross JH, Scheffer IE. The ketogenic diet is effective for refractory epilepsy associated with acquired structural epileptic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol.* 2018 Jul;60(7):718-723. doi: 10.1111/dmcn.13687.
 104. Kverneland M, Selmer KK, Nakken KO, Iversen PO, Taubøll E. A prospective study of the modified Atkins diet for adults with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015 Dec;53:197-201. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.10.021.
 105. Dressler A, Trimmel-Schwahofner P, Reithofer E, Mühlebner A, Gröppel G, Reiter-Fink E, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome - Comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res.* 2015 Jan;109:81-9. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.10.014.
 106. Nabbut R, Copoli C, Chipaux M, Chemaly N, Desguerre I, Dulac Q, Chiron C. Ketogenic diet also benefits Dravet syndrome patients receiving stiripentol: a prospective pilot study. *Epilepsia.* 2011 Jul;52(7):e54-7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03107.x.
 107. Knupp KG, Wirrell EC. Treatment Strategies for Dravet Syndrome. *CNS Drugs.* 2018 Apr;32(4):335-350. doi: 10.1007/s40263-018-0511-y. Erratum in: *CNS Drugs.* 2018 Aug;32(8):783.
 108. Yan N, Xin-Hua W, Lin-Mei Z, Yi-Ming C, Wen-Hui L, Yuan-Feng Z, Shui-Zhen Z. Prospective study of the efficacy of a ketogenic diet in 20 patients with Dravet syndrome. *Seizure.* 2018 Aug;60:144-148. doi: 10.1016/j.seizure.2018.06.023.
 109. Simard-Tremblay E, Berry P, Owens A, Cook WB, Sittner HR, Mazzanti M, et al. High-fat diets and seizure control in myoclonic-astatic epilepsy: a single center's experience. *Seizure.* 2015 Feb;25:184-6. doi: 10.1016/j.seizure.2014.10.009.
 110. Caraballo RH, Chamorro N, Darrá F, Fortini S, Arroyo H. Epilepsy with myoclonic atonic seizures: an electroclinical study of 69 patients. *Pediatr Neurol.* 2013 May;48(5):355-62. doi: 10.1016/j.pediatr-neurol.2012.12.022.
 111. Wiemer-Kruel A, Haberlandt E, Hartmann H, Wohlrab G, Bast T. Modified Atkins diet is an effective treatment for children with Doose syndrome. *Epilepsia.* 2017 Apr;58(4):657-662. doi: 10.1111/

- epi.13701.
112. Grooms LB, Pyzik PL, Turner Z, Dorward JL, Goode VH, Kossoff EH. Do patients with absence epilepsy respond to ketogenic diets? *J Child Neurol.* 2011 Feb;26(2):160-5. doi: 10.1177/0883073810376443.
 113. Thouin A, Crompton DE. Glut1 deficiency syndrome: Absence epilepsy and La Soupe du Jour. *Pract Neurol.* 2016 Feb;16(1):50-2. doi: 10.1136/practneurol-2015-001194.
 114. Maydell BV, Wyllie E, Akhtar N, Kotagal P, Powaski K, Cook K, et al. Efficacy of the ketogenic diet in focal versus generalized seizures. *Pediatr Neurol.* 2001 Sep;25(3):208-12. doi: 10.1016/s0887-8994(01)00310-1.
 115. Jung DE, Kang HC, Kim HD. Long-term outcome of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy with focal malformation of cortical development. *Pediatrics.* 2008 Aug;122(2):e330-3. doi: 10.1542/peds.2008-0012.
 116. Wang TT, Zhou D. Non-invasive treatment options for focal cortical dysplasia. *Exp Ther Med.* 2016 May;11(5):1537-1541. doi: 10.3892/etm.2016.3100.
 117. Pasca L, Caraballo RH, De Giorgis V, Reyes JG, Macasaet JA, Masnada S, et al. Ketogenic diet use in children with intractable epilepsy secondary to malformations of cortical development: A two-centre experience. *Seizure.* 2018 Apr;57:34-37. doi: 10.1016/j.seizure.2018.03.005.
 118. Sharma S, Tripathi M. Ketogenic diet in epileptic encephalopathies. *Epilepsy Res Treat.* 2013;2013:652052. doi: 10.1155/2013/652052.
 119. Shbarou R. Current Treatment Options for Early-Onset Pediatric Epileptic Encephalopathies. *Curr Treat Options Neurol.* 2016 Oct;18(10):44. doi: 10.1007/s11940-016-0428-z.
 120. Kayyali HR, Gustafson M, Myers T, Thompson L, Williams M, Abdelmoity A. Ketogenic diet efficacy in the treatment of intractable epileptic spasms. *Pediatr Neurol.* 2014 Mar;50(3):224-7. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.11.021.
 121. Hirano Y, Oguni H, Shiota M, Nishikawa A, Osawa M. Ketogenic diet therapy can improve ACTH-resistant West syndrome in Japan. *Brain Dev.* 2015 Jan;37(1):18-22. doi: 10.1016/j.braindev.2014.01.015.
 122. Song JM, Hahn J, Kim SH, Chang MJ. Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. *Clin Neuropharmacol.* 2017 Mar/Apr;40(2):63-84. doi: 10.1097/WNF.0000000000000200.
 123. Prezioso G, Carlone G, Zaccara G, Verrotti A. Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: A systematic review. *Acta Neurol Scand.* 2018 Jan;137(1):4-11. doi: 10.1111/ane.12830.
 124. Caraballo RH, Fortini S, Fresler S, Armeno M, Ariela A, Cresta A, et al. Ketogenic diet in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Seizure.* 2014 Oct;23(9):751-5. doi: 10.1016/j.seizure.2014.06.005.
 125. Mastrangelo M. Lennox-Gastaut Syndrome: A State of the Art Review. *Neuropediatrics.* 2017 Jun;48(3):143-151. doi: 10.1055/s-0037-1601324.
 126. Veggianti P, Pera MC, Teutonico F, Brazzo D, Balottin U, Tassinari CA. Therapy of encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES/CSWS syndrome): an update. *Epileptic Disord.* 2012 Mar;14(1):1-11. doi: 10.1684/epd.2012.0482.
 127. Kelley SA, Kossoff EH. How effective is the ketogenic diet for electrical status epilepticus of sleep? *Epilepsy Res.* 2016 Nov;127:339-343. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.09.018.
 128. Reyes G, Flester S, Armeno M, Fortini S, Ariela A, Cresta A, et al. Ketogenic diet in patients with epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep. *Epilepsy Res.* 2015 Jul;113:126-31. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.03.017.
 129. Caraballo RH, Cersósimo RQ, Espeche A, Arroyo HA, Fejerman N. Myoclonic status in nonprogressive encephalopathies: study of 29 cases. *Epilepsia.* 2007 Jan;48(1):107-13. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00902.x.
 130. Caraballo RH, Valenzuela GR, Armeno M, Fortini S, Mestre G, Cresta A. The ketogenic diet in two paediatric patients with refractory myoclonic status epilepticus. *Epileptic Disord.* 2015 Dec;17(4):491-5. doi: 10.1684/epd.2015.0781.
 131. Mori T, Imai K, Oboshi T, Fujiwara Y, Takeshita S, Saitsu H, et al. Usefulness of ketogenic diet in a girl with migrating partial seizures in infancy. *Brain Dev.* 2016 Jun;38(6):601-4. doi: 10.1016/j.braindev.2015.12.012.
 132. Armeno M, Verini A, Araujo MB, Reyes G, Caraballo RH. Ketogenic parenteral nutrition in three paediatric patients with epilepsy with migrating focal seizures. *Epileptic Disord.* 2019 Oct 1;21(5):443-448. doi: 10.1684/epd.2019.1095.
 133. Chapman KE, Kim DY, Rho JM, Ng YT, Kerrigan JF. Ketogenic diet in the treatment of seizures associated with hypothalamic hamartomas. *Epilepsy Res.* 2011 May;94(3):218-21. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.02.004.
 134. Arya R, Peariso K, Gainza-Lein M, Harvey J, Bergin A, Brenton JN, et al; pediatric Status Epilepticus Research Group (pSERG). Efficacy and safety of ketogenic diet for treatment of pediatric convulsive refractory status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2018 Aug;144:1-6. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2018.04.012.
 135. Kossoff EH, Nabbott R. Use of dietary therapy for status epilepticus. *J Child Neurol.* 2013 Aug;28(8):1049-51. doi: 10.1177/0883073813487601.
 136. Singh RK, Joshi SM, Potter DM, Leber SM, Carlson MD, Shellhaas RA. Cognitive outcomes in febrile infection-related epilepsy syndrome treated with the ketogenic diet. *Pediatrics.* 2014 Nov;134(5):e1431-5. doi: 10.1542/peds.2013-3106.
 137. Appavu B, Vanatta L, Condie J, Kerrigan JF, Jarrar R. Ketogenic diet treatment for pediatric super-refractory status epilepticus. *Seizure.* 2016 Oct;41:62-5. doi: 10.1016/j.seizure.2016.07.006.
 138. Park EG, Lee J, Lee J. The ketogenic diet for super-refractory status epilepticus patients in intensive care units. *Brain Dev.* 2019 May;41(5):420-427. doi: 10.1016/j.braindev.2018.12.007.
 139. Peng P, Peng J, Yin F, Deng X, Chen C, He F, et al. Ketogenic Diet as a Treatment for Super-Refractory Status Epilepticus in Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome. *Front Neurol.* 2019 Apr 26;10:423. doi: 10.3389/fneur.2019.00423.
 140. Wang S, Fallah A. Optimal management of seizures associated with tuberous sclerosis complex: current and emerging options. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014 Oct 23;10:2021-30. doi: 10.2147/NDT.S51789.
 141. Youn SE, Park S, Kim SH, Lee JS, Kim HD, Kang HC. Long-term outcomes of ketogenic diet in patients with tuberous sclerosis complex-derived epilepsy. *Epilepsy Res.* 2020 Aug;164:106348. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106348.
 142. Garcia-Peñas JJ. Trastornos del espectro autista y epilepsia: el papel de la dieta cetogénica. *Rev Neurol.* 2016;62 Suppl 1:S73-8. PMID: 26922962.
 143. Lee RWY, Corley MJ, Pang A, Arakaki G, Abbott L, Nishimoto M, et al. A modified ketogenic gluten-free diet with MCT improves behavior in children with autism spectrum disorder. *Physiol Behav.* 2018 May 1;188:205-211. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.02.006.
 144. Riantarini I, Kim HD, Ko A, Kim SH, Kang HC, Lee JS, Jung DE. Short- and long-term seizure-free outcomes of dietary treatment in infants according to etiology. *Seizure.* 2019 Oct;71:100-104. doi: 10.1016/j.seizure.2019.06.002.
 145. Kim SH, Shaw A, Blackford R, Lowman W, Laux LC, Millichap JJ, Nordli DR Jr. The ketogenic diet in children 3 years of age or younger: a 10-year single-center experience. *Sci Rep.* 2019 Jun 19;9(1):8736. doi: 10.1038/s41598-019-45147-6.
 146. Jagadish S, Payne ET, Wong-Kissel L, Nickels KC, Eckert S, Wirrell EC. The Ketogenic and Modified Atkins Diet Therapy for Children With Refractory Epilepsy of Genetic Etiology. *Pediatr Neurol.* 2019 May;94:32-37. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.12.012.
 147. Ko A, Jung DE, Kim SH, Kang HC, Lee JS, Lee ST, et al. The Efficacy of Ketogenic Diet for Specific Genetic Mutation in Developmental and Epileptic Encephalopathy. *Front Neurol.* 2018 Jul 16;9:530. doi: 10.3389/fneur.2018.00530.
 148. Grocott OR, Herrington KS, Pfeifer HH, Thiele EA, Thibert RL. Low glycemic index treatment for seizure control in Angelman syndrome: A case series from the Center for Dietary Therapy of Epilepsy at the Massachusetts General Hospital. *Epilepsy Behav.* 2017 Mar;68:45-50. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.12.018.
 149. Moura FM, Miranda-Lourenço C, Sebastião AM, Diógenes MJ. From Cannabinoids and Neurosteroids to Statins and the Ketogenic Diet: New Therapeutic Avenues in Rett Syndrome? *Front Neurosci.* 2019 Jul 2;13:680. doi: 10.3389/fnins.2019.00680.
 150. Lim Z, Wong K, Olson HE, Bergin AM, Downs J, Leonard H. Use of the ketogenic diet to manage refractory epilepsy in CDKL5 disorder: Experience of >100 patients. *Epilepsia.* 2017 Aug;58(8):1415-1422. doi: 10.1111/epi.13813.
 151. Kim HJ, Yang D, Kim SH, Kim B, Kim HD, Lee JS, et al. The phenotype and treatment of SCN2A-related developmental and epileptic encephalopathy. *Epileptic Disord.* 2020 Oct 1;22(5):563-570. doi: 10.1684/epd.2020.1199.
 152. Gardella E, Möller RS. Phenotypic and genetic spectrum of SCN8A-related disorders, treatment options, and outcomes. *Epilepsia.* 2019 Dec;60 Suppl 3:S77-S85. doi: 10.1111/epi.16319.
 153. Borlot F, Abushama A, Morrison-Levy N, Jain P, Puthenveetil Vinayan K, Abukhalid M, et al. KCNT1-related epilepsy: An international multicenter cohort of 27 pediatric cases. *Epilepsia.* 2020 Apr;61(4):679-692. doi: 10.1111/epi.16480.
 154. Koch H, Weber YG. The glucose transporter type 1 (Glut1) syndromes. *Epilepsy Behav.* 2019 Feb;91:90-93. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.06.010.
 155. Sofou K, Dahlin M, Hallböök T, Lindfeldt M, Viggedal G, Darin N. Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: short- and long-term outcomes. *J Inher Metab Dis.* 2017 Mar;40(2):237-245. doi: 10.1007/s10545-016-0011-5.

156. Vila-Pueyo M, Pons R, Raspall-Chaure M, Marcé-Grau A, Carreño O, Sintas C, et al. Clinical and genetic analysis in alternating hemiplegia of childhood: ten new patients from Southern Europe. *J Neurol Sci.* 2014 Sep 15;344(1-2):37-42. doi: 10.1016/j.jns.2014.06.014.
157. Verrotti A, Iapadre P, Pisano S, Coppola G. Ketogenic diet and childhood neurological disorders other than epilepsy: an overview. *Expert Rev Neurother.* 2017 May;17(5):461-473. doi: 10.1080/14737175.2017.1260004.
158. Champ CE, Palmer JD, Volek JS, Werner-Wasik M, Andrews DW, Evans JJ, et al. Targeting metabolism with a ketogenic diet during the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2014 Mar;117(1):125-31. doi: 10.1007/s11060-014-1362-0.
159. Di Lorenzo C, Coppola G, Sirianni G, Di Lorenzo G, Bracaglia M, Di Lenola D, et al. Migraine improvement during short lasting ketogenesis: a proof-of-concept study. *Eur J Neurol.* 2015 Jan;22(1):170-7. doi: 10.1111/ene.12550.
160. Napoli E, Dueñas N, Giulivi C. Potential therapeutic use of the ketogenic diet in autism spectrum disorders. *Front Pediatr.* 2014 Jun 30;2:69. doi: 10.3389/fped.2014.00069.
161. Karhu E, Zukerman R, Eshraghi RS, Mittal J, Deth RC, Castejon AM, et al. Nutritional interventions for autism spectrum disorder. *Nutr Rev.* 2020 Jul 1;78(7):515-531. doi: 10.1093/nutrit/nuz092.
162. Zare M, Okhovat AA, Esmailzadeh A, Mehvari J, Najafi MR, Saadatinia M. Modified Atkins diet in adult with refractory epilepsy: A controlled randomized clinical trial. *Iran J Neurol.* 2017 Apr 4;16(2):72-77. PMID: 28761628.
163. McDonald TJW, Henry-Barron BJ, Felton EA, Gutierrez EG, Barnett J, Fisher R, et al. Improving compliance in adults with epilepsy on a modified Atkins diet: A randomized trial. *Seizure.* 2018 Aug;60:132-138. doi: 10.1016/j.seizure.2018.06.019.
164. Kverneland M, Molteberg E, Iversen PO, Veierød MB, Taubøll E, Selmer KK, Nakken KO. Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: A randomized clinical trial. *Epilepsia.* 2018 Aug;59(8):1567-1576. doi: 10.1111/epi.14457.
165. Cervenka MC, Wood S, Bagary M, Balabanov A, Bercovici E, Brown M-G, et al. International Recommendations for the Management of Adults Treated with Ketogenic Diet Therapies. *Neurology: Clinical Practice*. Publish Ahead of Print. doi: 10.1212/CPJ.0000000000001007.
166. Roehl K, Falco-Walter J, Ouyang B, Balabanov A. Modified ketogenic diets in adults with refractory epilepsy: Efficacious improvements in seizure frequency, seizure severity, and quality of life. *Epilepsy Behav.* 2019 Apr;93:113-118. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.12.010.
167. McDonald TJW, Cervenka MC. Ketogenic Diets for Adult Neurological Disorders. *Neurotherapeutics.* 2018 Oct;15(4):1018-1031. doi: 10.1007/s13311-018-0666-8.
168. van der Louw EJ, Williams TJ, Henry-Barron BJ, Olieman JF, Duvekot JJ, Vermeulen MJ, et al. Ketogenic diet therapy for epilepsy during pregnancy: A case series. *Seizure.* 2017 Feb;45:198-201. doi: 10.1016/j.seizure.2016.12.019.
169. Schoeler NE, Cross JH. Ketogenic dietary therapies in adults with epilepsy: a practical guide. *Pract Neurol.* 2016 Jun;16(3):208-14. doi: 10.1136/practneurol-2015-001288.
170. Cervenka MC, Henry BJ, Felton EA, Patton K, Kossoff EH. Establishing an Adult Epilepsy Diet Center: Experience, efficacy and challenges. *Epilepsy Behav.* 2016 May;58:61-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.02.038.
171. Cervenka MC, Henry-Barron BJ, Kossoff EH. Is there a role for diet monotherapy in adult epilepsy? *Epilepsy Behav Case Rep.* 2016 Sep 20;7:6-9. doi: 10.1016/j.ebcr.2016.09.005.
172. Williams TJ, Cervenka MC. The role for ketogenic diets in epilepsy and status epilepticus in adults. *Clin Neurophysiol Pract.* 2017 Jul 1;2:154-160. doi: 10.1016/j.cnp.2017.06.001.
173. Cervenka MC, Hocke S, Koenig M, Bar B, Henry-Barron B, Kossoff EH, et al. Phase I/II multicenter ketogenic diet study for adult superrefractory status epilepticus. *Neurology.* 2017 Mar 7;88(10):938-943. doi: 10.1212/WNL.0000000000003690.
174. Ludwig DS. The Ketogenic Diet: Evidence for Optimism but High-Quality Research Needed. *J Nutr.* 2020 Jun 1;150(6):1354-1359. doi: 10.1093/jn/nxz308.
175. Lilamand M, Porte B, Cognat E, Hugon J, Mouton-Liger F, Paquet C. Are ketogenic diets promising for Alzheimer's disease? A translational review. *Alzheimers Res Ther.* 2020 Apr 14;12(1):42. doi: 10.1186/s13195-020-00615-4.
176. Rusek M, Pluta R, Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ. Ketogenic Diet in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 9;20(16):3892. doi: 10.3390/ijms20163892.
177. Ota M, Matsuo J, Ishida I, Takano H, Yokoi Y, Hori H, et al. Effects of a medium-chain triglyceride-based ketogenic formula on cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2019 Jan 18;690:232-236. doi: 10.1016/j.neulet.2018.10.048.
178. Torosyan N, Sethanandha C, Grill JD, Dilley ML, Lee J, Cummings JL, et al. Changes in regional cerebral blood flow associated with a 45 day course of the ketogenic agent, caprylidene, in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: Results of a randomized, double-blinded, pilot study. *Exp Gerontol.* 2018 Oct 1;111:118-121. doi: 10.1016/j.exger.2018.07.009.
179. Paoli A, Bianco A, Damiani E, Bosco G. Ketogenic diet in neuromuscular and neurodegenerative diseases. *Biomed Res Int.* 2014;2014:474296. doi: 10.1155/2014/474296.
180. Włodarek D. Role of Ketogenic Diets in Neurodegenerative Diseases (Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease). *Nutrients.* 2019 Jan 15;11(1):169. doi: 10.3390/nu11010169.
181. Phillips MCL, Murtagh DKJ, Gilbertson LJ, Asztely FJS, Lynch CDP. Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial. *Mov Disord.* 2018 Aug;33(8):1306-1314. doi: 10.1002/mds.27390. Epub 2018 Aug 11. Erratum in: *Mov Disord.* 2019 Jan;34(1):157.
182. Koh S, Dupuis N, Auvin S. Ketogenic diet and Neuroinflammation. *Epilepsy Res.* 2020 Nov;167:106454. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106454.
183. Kim DY, Hao J, Liu R, Turner G, Shi FD, Rho JM. Inflammation-mediated memory dysfunction and effects of a ketogenic diet in a murine model of multiple sclerosis. *PLoS One.* 2012;7(5):e35476. doi: 10.1371/journal.pone.0035476.
184. Bahr LS, Bock M, Liebscher D, Bellmann-Strobl J, Franz L, Prüß A, et al. Ketogenic diet and fasting diet as Nutritional Approaches in Multiple Sclerosis (NAMS): protocol of a randomized controlled study. *Trials.* 2020 Jan 2;21(1):3. doi: 10.1186/s13063-019-3928-9.
185. Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, Egeo G, Caprio M. Ketogenic diet in migraine: rationale, findings and perspectives. *Neuro Sci.* 2017 May;38(Suppl 1):111-115. doi: 10.1007/s10072-017-2889-6.
186. Di Lorenzo C, Pinto A, Ienca R, Coppola G, Sirianni G, Di Lorenzo G, et al. A Randomized Double-Blind, Cross-Over Trial of very Low-Calorie Diet in Overweight Migraine Patients: A Possible Role for Ketones? *Nutrients.* 2019 Jul 28;11(8):1742. doi: 10.3390/nu11081742.
187. Rieger J, Bähr O, Maurer GD, Hattingen E, Franz K, Brucker D, et al. ERGO: a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol.* 2014 Jun;44(6):1843-52. doi: 10.3892/ijo.2014.2382. Erratum in: *Int J Oncol.* 2014 Dec;45(6):2605.
188. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? *Mol Metab.* 2020 Mar;33:102-121. doi: 10.1016/j.molmet.2019.06.026.
189. Klement RJ, Brehm N, Sweeney RA. Ketogenic diets in medical oncology: a systematic review with focus on clinical outcomes. *Med Oncol.* 2020 Jan 11;37(2):14. doi: 10.1007/s12032-020-1337-2.
190. Gupta L, Khandelwal D, Kalra S, Gupta P, Dutta D, Aggarwal S. Ketogenic diet in endocrine disorders: Current perspectives. *J Postgrad Med.* 2017 Oct-Dec;63(4):242-251. doi: 10.4103/jpgm.JPGM_16_17.
191. Kuchkuntla AR, Shah M, Velapati S, Gershuni VM, Rajjo T, Nanda S, et al. Ketogenic Diet: an Endocrinologist Perspective. *Curr Nutr Rep.* 2019 Dec;8(4):402-410. doi: 10.1007/s13668-019-00297-x.
192. Rydin AA, Spiegel G, Frohner BI, Kaess A, Oswald L, Owen D, Simmons KM. Medical management of children with type 1 diabetes on low-carbohydrate or ketogenic diets. *Pediatr Diabetes.* 2021 Jan 19. doi: 10.1111/pedi.13179.
193. van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leiendecker B, Fitzsimmon G, Dority L, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016 Nov;20(6):798-809. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.07.009.
194. Blackford R. Not your parents' ketogenic diet - Flexibility in 2020. *Epilepsy Res.* 2020 May;162:106307. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106307.
195. Martínez Costa C. Tratamiento nutricional del paciente con enfermedad neurológica. *Polanco I, ed. Atlas de Nutrición en Pediatría.* Madrid: Ergon 2015; p. 33-41. ISBN: 13.9788416270439.
196. Landgraf JM, Vogel I, Oostenbrink R, van Baar ME, Raat H. Parent-reported health outcomes in infants/toddlers: measurement properties and clinical validity of the ITQOL-SF47. *Qual Life Res.* 2013 Apr;22(3):635-46. doi: 10.1007/s11136-012-0177-8.
197. Camfield CS, Breau LM, Camfield PR. The impact of pediatric epilepsy scale: a pilot study. *Canadian Psychologist.* 1999; 40: 53.
198. Camfield C, Breau L, Camfield P. Assessing the impact of pediatric epilepsy and concomitant behavioral, cognitive, and physical/neurologic disability: Impact of Childhood Neurologic Disability Scale. *Dev Med Child Neurol.* 2003 Mar;45(3):152-9. doi: 10.1017/s0012162203000306.
199. Derogatis LR. *Brief Symptom Inventory (BSI)-18: Administration, scoring and procedures manual.* Minneapolis: NCS Pearson; 2001.
200. Casas-Fernández C. Experiencia con el cuestionario de calidad de vida en el niño con epilepsia (CAVE). *Rev Neurol.* 1997 Mar;25(139):415-21. PMID: 9147780.
201. Herranz JL, Casas C. Escala de calidad de vida del niño con epilepsia (CAVE) *Rev Neurol.* 1996

- Jan;24(125):28-30. PMID: 8851997.
202. Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Meador K. A brief questionnaire to screen for quality of life in epilepsy: the QOLIE-10. *Epilepsia*. 1996 Jun;37(6):577-82. doi: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb00612.x
 203. Bell KL, Davies PS. Prediction of height from knee height in children with cerebral palsy and non-disabled children. *Ann Hum Biol*. 2006 Jul-Aug;33(4):493-9. doi: 10.1080/0301460600814028
 204. WHO (World Health Organization). WHO Child Growth Standards: <http://www.who.int/childgrowth/en/index.html>
 205. WHO (World Health Organization). WHO Growth Reference for school-aged children and adolescents: <http://www.who.int/growthref/en/>
 206. Martínez Costa C, Pedrón Giner C. Valoración del estado nutricional. En: *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría*. Tomo 5. Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Madrid: AEP; 2010. p. 313-8.
 207. Sociedad Española de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (SEGHPN). Aplicación nutricional. Disponible en: <https://www.seghnp.org/nutricional/>
 208. ICD-11 Beta Draft (Joint Linearization for Mortality and Morbidity Statistics): <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
 209. Denver Developmental Screening Test. Denver Developmental Materials. Disponible en <http://denverui.com>.
 210. Kaufman AS, Kaufman NL. K-BIT. Test breve de inteligencia de Kaufman. Madrid: TEA; 1997.
 211. Smith A. The symbol-digit modalities test: A neuropsychological test of learning and other cerebral disorders. In Helmuth J. ed. *Learning disorders*. Seattle: Special child publications; 1968; p. 83-91.
 212. Palisano RJ, Cameron D, Rosenbaum PL, Walter SD, Russell D. Stability of the gross motor function classification system. *Dev Med Child Neurol*. 2006 Jun;48(6):424-8. doi: 10.1017/S0012162206000934.
 213. Zamani GR, Mohammadi M, Ashrafi MR, Karimi P, Mahmoudi M, Badv RS, et al. The effects of classic ketogenic diet on serum lipid profile in children with refractory seizures. *Acta Neurol Belg*. 2016 Dec;116(4):529-534. doi: 10.1007/s13760-016-0601-x.
 214. Bertoli S, Neri IG, Trentani C, Ferraris C, De Amicis R, Battezzati A, et al. Short-term effects of ketogenic diet on anthropometric parameters, body fat distribution, and inflammatory cytokine production in GLUT1 deficiency syndrome. *Nutrition*. 2015 Jul-Aug;31(7-8):981-7. doi: 10.1016/j.nut.2015.02.017.
 215. Arslan N, Kose E, Guzel O. The Effect of Ketogenic Diet on Serum Selenium Levels in Patients with Intractable Epilepsy. *Biol Trace Elem Res*. 2017 Jul;178(1):1-6. doi: 10.1007/s12011-016-0897-7.
 216. Lee YJ, Nam SO, Kim KM, Kim YM, Yeon GM. Longitudinal Change in Thyroid Hormone Levels in Children with Epilepsy on a Ketogenic Diet: Prevalence and Risk Factors. *J Epilepsy Res*. 2017 Dec 31;7(2):99-105. doi: 10.14581/je.r.17015.
 217. Miranda MJ, Turner Z, Magrath G. Alternative diets to the classical ketogenic diet--can we be more liberal? *Epilepsy Res*. 2012 Jul;100(3):278-85. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2012.06.007.
 218. Kossoff EH, McGrogan JR. Worldwide use of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2005 Feb;46(2):280-9. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.42704.x.
 219. Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, Lee JS, Kim JT, Kim HD, Kang HC. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2016 Jan;57(1):51-8. doi: 10.1111/epi.13256.
 220. Sondhi V, Agarwala A, Pandey RM, Chakrabarty B, Jauhari P, Lodha R, Toteja GS, Sharma S, Paul VK, Kossoff E, Gulati S. Efficacy of Ketogenic Diet, Modified Atkins Diet, and Low Glycemic Index Therapy Diet Among Children With Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2020 Oct 1;174(10):944-951. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.2282.
 221. Kossoff EH, Bosarge JL, Miranda MJ, Wiemer-Kruel A, Kang HC, Kim HD. Will seizure control improve by switching from the modified Atkins diet to the traditional ketogenic diet? *Epilepsia*. 2010 Dec;51(12):2496-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02774.x.
 222. Kass HR, Winesett SP, Bessone SK, Turner Z, Kossoff EH. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure*. 2016 Feb;35:83-7. doi: 10.1016/j.seizure.2016.01.011.
 223. Ruiz Herrero J, Cañedo Villarroya E, González Gutierrez-Solana L, García Alcolea B, Gómez Fernández B, Puerta Macfarland LA, Pedrón-Giner C. Classic ketogenic diet and modified Atkins diet in SLC2A1 positive and negative patients with suspected GLUT1 deficiency syndrome: A single center analysis of 18 cases. *Nutrients*. 2021; 13(3): 840. <https://doi.org/10.3390/nu13030840>
 224. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross JH. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1109-17. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01870.x.
 225. Auvin S. Should we routinely use modified Atkins diet instead of regular ketogenic diet to treat children with epilepsy? *Seizure*. 2012 May;21(4):237-40. doi: 10.1016/j.seizure.2012.02.005.
 226. Wilhelm de Toledo F, Grundler F, Bergouignan A, Drinda S, Michalsen A. Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an observational study including 1422 subjects. *PLoS One*. 2019 Jan 2;14(1):e0209353. doi: 10.1371/journal.pone.0209353.
 227. James S, Kjerulf Greer B. Influence of Exogenous β -Hydroxybutyrate on Walking Economy and Rating of Perceived Exertion. *J Diet Suppl*. 2019;16(4):463-469. doi: 10.1080/19390211.2018.1471562.
 228. O'Malley T, Myette-Cote E, Durrer C, Little JP. Nutritional ketone salts increase fat oxidation but impair high-intensity exercise performance in healthy adult males. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2017 Oct;42(10):1031-1035. doi: 10.1139/apnm-2016-0641.
 229. Soto-Mota A, Norwitz NG, Clarke K. Why a β -hydroxybutyrate monoester? *Biochem Soc Trans*. 2020 Feb 28;48(1):51-59. doi: 10.1042/BST20190240.
 230. Nichols S, Mele-Hayes D. How to maintain and support the ketogenic diet program. En: Stafstrom CE, Rho JM, editores. *Epilepsy and the ketogenic diet*. Totowa NJ: Humana Press; 2004. p. 83-94.
 231. Vaisleib II, Buchhalter JR, Zupanc ML. Ketogenic diet: outpatient initiation, without fluid, or caloric restrictions. *Pediatr Neurol*. 2004 Sep;31(3):198-202. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.03.007.
 232. van der Louw E, Olieman J, Poley MJ, Wesstein T, Vehmeijer F, Catsman-Berrevoets C, Neuteboom R. Outpatient initiation of the ketogenic diet in children with pharmacoresistant epilepsy: An effectiveness, safety and economic perspective. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019 Sep;23(5):740-748. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.06.001.
 233. Fenton C, Groveman S, Chee CM, Bergqvist AGC. Benefits of a Ketogenic Teaching Kitchen. *J Child Neurol*. 2019 Dec;34(14):886-890. doi: 10.1177/0883073819866607.
 234. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, United Nations University. Human energy requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation, Rome, Italy, 17-24 October 2001. Rome, 2004. Disponible en: www.fao.org/ag/agn/nutrition/requirements_pubs_en.stm
 235. Manual SEEN. <https://manual.seen.es>
 236. Lerebours ET. Physiologie de la nutrition entérale. En *Traité de Nutrition Pédiatrique*. Ed C. Ricour. Maloigne: Paris; 1993. p. 949-68.
 237. Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation on Protein and Amino Acid Requirements in Human Nutrition (2002: Geneva, Switzerland). Protein and amino acid requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation. WHO technical report series; no.935. WHO Press: Geneva, 2007. Disponible en: https://www.who.int/nutrition/publications/nutrientrequirements/WHO_TRS_935/en/
 238. Armeno M, Caraballo R, Vaccarezza M, Alberti MJ, Ríos V, Galicchio S et al. Consenso nacional sobre dieta cetogénica. *Rev Neurol*. 2014; Rev Neurol. 2014 Sep 1;59(5):213-23. PMID: 25156026.
 239. Holliday MA, Segar WE. Maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics*. 1957 May;19(5):823-32. PMID: 13431307.
 240. Institute of Medicine 2006. *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/11537>.
 241. Neal EG, Zupac-Kania B, Pfeifer HH. Carnitine, nutritional supplementation, and discontinuation of ketogenic diet therapies. *Epilepsy Res*. 2012 Jul;100(3):267-71. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2012.04.021.
 242. Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD). *Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) para la población española*. Act Diet.2010; 14(4):196-7.
 243. Berry-Kravis E, Booth G, Sanchez AC, Woodbury-Kolb J. Carnitine levels and the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2001 Nov;42(11):1445-51. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.18001x.
 244. McNally MA, Pyzik PL, Rubenstein JE, Hamdy RF, Kossoff EH. Empiric use of potassium citrate reduces kidney-stone incidence with the ketogenic diet. *Pediatrics*. 2009 Aug;124(2):e300-4. doi: 10.1542/peds.2009-0217.
 245. Benn A, Swan CH, Cooke WT, Blair JA, Matty AJ, Smith ME. Effect of intraluminal pH on the absorption of pteroylmonoglutamic acid. *Br Med J*. 1971 Jan 16;1(15741):148-50. doi: 10.1136/bmj.1.15741.148.
 246. Kim DW, Kang HC, Park JC, Kim HD. Benefits of the nonfasting ketogenic diet compared with the initial fasting ketogenic diet. *Pediatrics*. 2004 Dec;114(6):1627-30. doi: 10.1542/peds.2004-1001.
 247. Bergqvist AG, Shall JI, Gallagher PR, Cnaan A, Stallings VA. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia*. 2005 Nov;46(11):1810-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00282.x.
 248. Freeman JM, Vining EP. Seizures decrease rapidly after fasting: preliminary studies of the ketogenic diet. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999 Sep;153(9):946-9. doi: 10.1001/archpedi.153.9.946.
 249. Bansal S, Cramp L, Blalock D, Zelleke T, Carpenter J, Kao A. The ketogenic diet: initiation at goal

calories versus gradual caloric advancement. *Pediatr Neurol.* 2014 Jan;50(1):26-30. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.006.

250. Schlanger S, Shinitzky M, Yam D. Diet enriched with omega-3 fatty acids alleviates convulsion symptoms in epilepsy patients. *Epilepsia.* 2002 Jan;43(1):103-4. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.13601.x.

251. Vaccarezza M, Agostinho A, Alberti MJ, Argumedo L, Armeno S, Blanco V, et al. Consenso nacional de dieta Atkins modificada. *Rev Neurol.* 2016 Apr 16;62(8):371-6. PMID: 27064917.

252. Schoeler NE, Cross JH. Ketogenic dietary therapies in adults with epilepsy: a practical guide. *Pract Neurol.* 2016 Jun;16(3):208-14. doi: 10.1136/practneurol-2015-001288. <https://www.dietdoctor.com/?s=visual+guidelines>

253. https://www.fundaciondiabetes.org/upload/hidratos_carbono_textos/1/tablas_hidratos2.pdf

254. Rezaei S, Harsini S, Kavousi M, Badv RS, Mahmoudi M. Efficacy of low glycemic index treatment in epileptic patients: a systematic review. *Acta Neurol Belg.* 2018 Sep;118(3):339-49. doi: 10.1007/s13760-018-0881-4.

256. Pedrón Giner C, Cuervas-Mons Vendrell M, Galera Martínez R, Gómez López L, Gomis Muñoz P, Irazorza Terradillos I, et al, Grupo de Estandarización de la Senpe S. Guía de práctica clínica SEN-PE/SEGHNP/SEHF sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutr Hosp.* 2017 Jun 5;34(3):745-758. doi: 10.20960/nh.1116.

257. Van den Hurk, van der Louw. Dietary treatment guideline for the ketogenic diet in children with refractory epilepsy. Evidence-based manual for multidisciplinary treatment. University Medical Center Utrecht, The Netherlands. Department Nutritional Science and Diagnostics. 2010. ISBN: 978-90-812156-2-6.

258. Levy RG, Cooper PN, Giri P. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14;(3):CD001903. doi: 10.1002/14651858.CD001903.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD001903.

259. Furth SL, Casey JC, Pyzik PL, Neu AM, Docimo SG, Vining EP, et al. Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. *Pediatr Nephrol.* 2000 Nov;15(1-2):125-8. doi: 10.1007/s004670000443.

260. Sampath A, Kossoff EH, Furth SL, Pyzik PL, Vining EP. Kidney stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention. *J Child Neurol.* 2007 Apr;22(4):375-8. doi: 10.1177/0883073807301926.

261. Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA, Zemel BS. Progressive bone mineral content loss in children with intractable epilepsy treated with the ketogenic diet. *Am J Clin Nutr.* 2008 Dec;88(6):1678-84. doi: 10.3945/ajcn.2008.26099.

262. Urbain P, Bertz H. Monitoring for compliance with a ketogenic diet: what is the best time of day to test for urinary ketosis? *Nutr Metab (Lond).* 2016 Nov 4;13:77. doi: 10.1186/s12986-016-0136-4.

263. Volek JS, Phinney SD. *The Art and Science of Low Carbohydrate Living: An Expert Guide to Making the Life-Saving Benefits of Carbohydrate Restriction Sustainable and Enjoyable The Cheap Fast Free Post.* Beyond Obesity LLC, 2011. Disponible en: www.amazon.com/Art-Science-Low-Carbohydrate-Living/dp/0983490708/.

264. 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 Dec;15(12):787-90. doi: 10.1177/088307380001501203.

265. Hallböök T, Ji S, Maudsley S, Martin B. The effects of the ketogenic diet on behavior and cognition. *Epilepsia Res.* 2012 Jul;100(3):304-9. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2011.04.017.

266. Panico LR, Demartini MG, Rios VG, Carnielli MA. Dieta cetogénica en la epilepsia refractaria infantil: respuesta electroclínica, complicaciones y efectos secundarios. *Rev Neurol.* 2000 Aug 1-15;31(3):212-20. PMID: 10996924.

267. Lee PR, Kossoff EH. Dietary treatments for epilepsy: management guidelines for the general practitioner. *Epilepsy Behav.* 2011 Jun;21(2):115-21. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.03.008. 240.

268. American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. *Pediatrics.* 2002 Dec;110(6 Pt 2):1304-6. PMID: 12456949.

269. Prior M, McManus M, White P, Davidson L. Measuring the "triple aim" in transition care: a systematic review. *Pediatrics.* 2014 Dec;134(6):e1648-61. doi: 10.1542/peds.2014-1704.

270. Brown LW, Camfield P, Capers M, Cascino G, Ciccarelli M, de Gusmao CM, et al. The neurologist's role in supporting transition to adult health care: A consensus statement. *Neurology.* 2016 Aug 23;87(8):835-40. doi: 10.1212/WNL.0000000000002965.

271. Andrade DM, Bassett AS, Bercovici E, Borlot F, Bui E, Camfield P, et al. Epilepsy: Transition from pediatric to adult care. Recommendations of the Ontario epilepsy implementation task force. *Epilepsia.* 2017 Sep;58(9):1502-1517. doi: 10.1111/epi.13832.

272. Davis AM, Brown RF, Taylor JL, Epstein RA, McPheeters ML. Transition care for children with special health care needs. *Pediatrics.* 2014 Nov;134(5):900-8. doi: 10.1542/peds.2014-1909.

273. Kossoff EH, Henry BJ, Cervenka MC. Transitioning pediatric patients receiving ketogenic diets for epilepsy into adulthood. *Seizure.* 2013 Jul;22(6):487-9. doi: 10.1016/j.seizure.2013.03.005.

274. Seaborg K, Wang X, Olson C, Felton EA. Pediatric to Adult Transitions of Ketogenic Dietary Therapy for Epilepsy. *J Child Neurol.* 2020 Nov;35(13):896-900. doi: 10.1177/0883073820938587.

275. Nabbut R, Camfield CS, Andrade DM, Arzimanoglou A, Chiron C, Cramer JA, French JA, Kossoff E, Mula M, Camfield PR. Treatment issues for children with epilepsy transitioning to adult care. *Epilepsy Behav.* 2017 Apr;69:153-160. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.11.008.

276. Geerlings RP, Aldenkamp AP, Gottmer-Welschen LM, de With PH, Zinger S, van Staa AL, de Louw AJ. Evaluation of a multidisciplinary epilepsy transition clinic for adolescents. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016 May;20(3):385-92. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.01.003.

277. Bostock ECS, Kirkby KC, Taylor BV, Hawrelak JA. Consumer Reports of "Keto Flu" Associated With the Ketogenic Diet. *Front Nutr.* 2020 Mar 13;7:20. doi: 10.3389/fnut.2020.00020.

278. Sáenz de Pipaón M, Flores-Rojas K, Gil A, Gil-Campos M. Commentary: Consumer Reports of "Keto Flu" Associated With the Ketogenic Diet. *Front Nutr.* 2020 Sep 4;7:113. doi: 10.3389/fnut.2020.00113.

279. Keene DL. A systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2006 Jul;35(1):1-5. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2006.01.005.

280. Cross JH, McLellan A, Neal EG, Philip S, Williams E, Williams RE. The ketogenic diet in childhood epilepsy: where are we now? *Arch Dis Child.* 2010 Jul;95(7):550-3. doi: 10.1136/adc.2009.159848.

281. Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia.* 2004 Sep;45(9):116-23. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.10004.x.

282. Armeno M, Araujo C, Sotomontesano B, Caraballo RH. Actualización sobre los efectos adversos durante la terapia con dieta cetogénica en la epilepsia refractaria pediátrica. *Rev Neurol.* 2018 Mar 16;66(6):193-200. PMID: 29537059.

283. Wang J, Jiang L, Cheng M. A girl with protein-losing enteropathy during a ketogenic diet: a case report. *BMC Pediatr.* 2020 Mar 3;20(1):102. doi: 10.1186/s12887-020-1991-8.

284. Graudal N, Jürgens G, Baslund B, Alderman MH. Compared with usual sodium intake, low- and excessive-sodium diets are associated with increased mortality: a meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2014 Sep;27(9):1129-37. doi: 10.1093/ajh/hpu028.

285. Bjurulf B, Magnus P, Hallböök T, Strømme P. Potassium citrate and metabolic acidosis in children with epilepsy on the ketogenic diet: a prospective controlled study. *Dev Med Child Neurol.* 2020 Jan;62(1):57-61. doi: 10.1111/dmnc.14393.

286. Takeoka M, Riviello JJ Jr, Pfeifer H, Thiele EA. Concomitant treatment with topiramate and ketogenic diet in pediatric epilepsy. *Epilepsia.* 2002 Sep;43(9):1072-5. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.00602.x.

287. Ballaban-Gil K, Callahan C, O'Dell C, Pappo M, Moshé S, Shinnar S. Complications of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 1998 Jul;39(7):744-8. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01160.x.

288. Hu T, Yao L, Reynolds K, Niu T, Li S, Whelton P, He J, Bazzano L. The effects of a low-carbohydrate diet on appetite: A randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016 Jun;26(6):476-88. doi: 10.1016/j.numecd.2015.11.011.

289. Zehender M, Meinertz T, Faber T, Caspary A, Jeron A, Bremm K, Just H. Antiarrhythmic effects of increasing the daily intake of magnesium and potassium in patients with frequent ventricular arrhythmias. Magnesium in Cardiac Arrhythmias (MAGICA) Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Apr;29(5):1028-34. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00053-3.

290. Cryer PE. Adrenaline: a physiological metabolic regulatory hormone in humans? *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993 Dec;17 Suppl 3:S43-6; discussion S68. PMID: 8124400.

291. Harvey KL, Holcomb LE, Kolwicz SC Jr. Ketogenic Diets and Exercise Performance. *Nutrients.* 2019 Sep 26;11(10):2296. doi: 10.3390/nu11102296.

292. Ben Hamouda M, Ghariani Fetoui N, Ghariani N, Boussofara L, Denguezli M. Prurigo Pigmentosa Following Ketogenic Diet. *Am J Med.* 2020 Nov 11;S0002-9343(20)30956-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.10.016.

293. Lonowski S, Levins P. A unique case of prurigo pigmentosa related to ketogenic diet. *Dermatol Online J.* 2020 Feb 15;26(2):13030/qt56p0z9rp.

294. Malkud S. Telogen Effluvium: A Review. *J Clin Diagn Res.* 2015 Sep;9(9):WE01-3. doi: 10.7860/JCDR/2015/152196492. PMID: 32239899.

295. Yuasa M, Matsui T, Ando S, Ishii Y, Sawamura H, Ebara S, Watanabe T. Consumption of a low-carbo-

- hydrate and high-fat diet (the ketogenic diet) exaggerates biotin deficiency in mice. *Nutrition*. 2013 Oct;29(10):1266-70. doi: 10.1016/j.nut.2013.04.011.
296. Güzel O, Yılmaz U, Uysal U, Arslan N. The effect of olive oil-based ketogenic diet on serum lipid levels in epileptic children. *Neurol Sci*. 2016 Mar;37(3):465-70. doi: 10.1007/s10072-015-2436-2.
 297. Ruiz Herrero J, Cañedo Villarroja E, García Peñas JJ, García Alcolea B, Gómez Fernández B, Puerta Macfarland LA, Pedrón Giner C. Safety and Effectiveness of the Prolonged Treatment of Children with a Ketogenic Diet. *Nutrients*. 2020;12(2):306. doi: 10.3390/nut12020306.
 298. Kwaterovska PO Jr, Vining EP, Pyzik P, Skolasky R Jr, Freeman JM. Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *JAMA*. 2003 Aug 20;290(7):912-20. doi: 10.1001/jama.290.7.912.
 299. Nizamuddin J, Turner Z, Rubenstein JE, Pyzik PL, Kossoff EH. Management and risk factors for dyslipidemia with the ketogenic diet. *J Child Neurol*. 2008 Jul;23(7):758-61. doi: 10.1177/0883073808318061.
 300. Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2006 Dec;48(12):978-81. doi: 10.1017/S0012162206002143.
 301. Patel A, Pyzik PL, Turner Z, Rubenstein JE, Kossoff EH. Long-term outcomes of children treated with the ketogenic diet in the past. *Epilepsia*. 2010 Jul;51(7):1277-82. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02488.x.
 302. Klepper J, Leiendecker B, Heussinger N, Lausch E, Bosch F. Severe Hypertriglyceridemia in Glut1D on Ketogenic Diet. *Neuropediatrics*. 2016 Apr;47(2):132-6. doi: 10.1055/s-0036-1572413.
 303. Coppola G, Natale F, Torino A, Capasso R, D'Aniello A, Pironti E, Santoro E, Calabrò R, Verrotti A. The impact of the ketogenic diet on arterial morphology and endothelial function in children and young adults with epilepsy: a case-control study. *Seizure*. 2014 Apr;23(4):260-5. doi: 10.1016/j.seizure.2013.12.002.
 304. Kapetanakis M, Liuba P, Odermarsky M, Lundgren J, Hallböök T. Effects of ketogenic diet on vascular function. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014 Jul;18(4):489-94. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.03.006.
 305. Heussinger N, Della Marina A, Beyerlein A, Leiendecker B, Hermann-Alves S, Dalla Pozza R, Klepper J. 10 patients, 10 years - Long term follow-up of cardiovascular risk factors in Glut1 deficiency treated with ketogenic diet therapies: A prospective, multicenter case series. *Clin Nutr*. 2018 Dec;37(6 Pt A):2246-2251. doi: 10.1016/j.clnu.2017.11.001.
 306. Gjuladin-Hellon T, Davies IG, Penson P, Amiri Baghbadorani R. Effects of carbohydrate-restricted diets on low-density lipoprotein cholesterol levels in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2019 Mar 1;77(3):161-180. doi: 10.1093/nutrit/nuy049. <https://www.dietdoctor.com/low-carb/cholesterol-basics>
 307. Creighton BC, Hyde PN, Maresh CM, Kraemer WJ, Phinney SD, Volek JS. Paradox of hypercholesterolaemia in highly trained, keto-adapted athletes. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2018 Oct 4;4(1):e000429. doi: 10.1136/bmjsem-2018-000429.
 308. Cervenka MC, Patton K, Eloyan A, Henry B, Kossoff EH. The impact of the modified Atkins diet on lipid profiles in adults with epilepsy. *Nutr Neurosci*. 2016;19(3):131-7. doi: 10.1179/1476830514Y0000000162.
 309. Ge L, Sadeghirad B, Ball GDC, da Costa BR, Hitchcock CL, Svendrovski A, et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2020 Apr 1;369:m696. doi: 10.1136/bmj.m696. Erratum in: *BMJ*. 2020 Aug 5;370:m3095.
 310. Mansoor N, Vinknes KJ, Veierød MB, Retterstøl K. Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2016 Feb 14;115(3):466-79. doi: 10.1017/S0007114515004699.
 311. Wood TR, Hansen R, Sigurdsson AF, Jóhannsson GF. The cardiovascular risk reduction benefits of a low-carbohydrate diet outweigh the potential increase in LDL-cholesterol. *Br J Nutr*. 2016 Mar 28;115(6):1126-8. doi: 10.1017/S0007114515005450.
 312. Toth PP. Insulin resistance, small LDL particles, and risk for atherosclerotic disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(4):653-7. doi: 10.2174/157016111319990125.
 313. McDonald TJW, Ratchford EV, Henry-Barron BJ, Kossoff EH, Cervenka MC. Impact of the modified Atkins diet on cardiovascular health in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018 Feb;79:82-86. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.10.035.
 314. Athinarayanan SJ, Hallberg SJ, McKenzie AL, Lechner K, King S, McCarter JP, et al. Impact of a 2-year trial of nutritional ketosis on indices of cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Dec 8;19(1):208. doi: 10.1186/s12933-020-01178-2. Erratum in: *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Feb 5;20(1):37.
 315. Özdemir R, Güzel O, Küçük M, Karadeniz C, Katipoglu N, Yılmaz Ü, et al. The Effect of the Ketogenic Diet on the Vascular Structure and Functions in Children With Intractable Epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2016 Mar;56:30-34. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.10.017.
 316. Fenton C, Chee CM, Bergqvist AG. Manipulation of types of fats and cholesterol intake can successfully improve the lipid profile while maintaining the efficacy of the ketogenic diet. *Infant Child Adolesc Nutr*. 2009;1: 338-41. doi: 10.1177/1941406409353941.
 317. Cutler LJ, Chee CM, Bergqvist CAG. Manipulation of the ratio of saturated to unsaturated fat can successfully lower the cholesterol while maintaining the efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2005; 46(Suppl. 8): S227-8.
 318. Dahlin M, Hjelte L, Nilsson S, Amark P. Plasma phospholipid fatty acids are influenced by a ketogenic diet enriched with n-3 fatty acids in children with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007 Feb;73(2):199-207. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2006.10.005.
 319. Liu YM, Lowe H, Zak MM, Kobayashi J, Chan VW, Donner EJ. Can children with hyperlipidemia receive ketogenic diet for medication-resistant epilepsy? *J Child Neurol*. 2013 Apr;28(4):479-83. doi: 10.1177/0883073813476140.
 320. Bergqvist AG. Long-term monitoring of the ketogenic diet: Do's and Don'ts. *Epilepsy Res*. 2012 Jul;100(3):261-6. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.05.020.
 321. Chiu S, Williams PT, Krauss RM. Effects of a very high saturated fat diet on LDL particles in adults with atherogenic dyslipidemia: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2017 Feb 6;12(2):e0170664. doi: 10.1371/journal.pone.0170664.
 322. Venturini D, Simão AN, Urbano MR, Dichi I. Effects of extra virgin olive oil and fish oil on lipid profile and oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *Nutrition*. 2015 Jun;31(6):834-40. doi: 10.1016/j.nut.2014.12.016.
 323. Kahlon TS, Chiu MC, Chapman MH. Steam cooking significantly improves in vitro bile acid binding of collard greens, kale, mustard greens, broccoli, green bell pepper, and cabbage. *Nutr Res*. 2008 Jun;28(6):351-7. doi: 10.1016/j.nutres.2008.03.007.
 324. Osawa K, Trejo MEP, Nakanishi R, McClelland RL, Blaha MJ, Blankstein R, et al. Coronary artery calcium and carotid artery intima-media thickness for the prediction of stroke and benefit from statins. *Eur J Prev Cardiol*. 2018 Dec;25(18):1980-1987. doi: 10.1177/2047487318798058.
 325. Bittencourt MS, Blankstein R, Blaha MJ, Sandfort V, Agatston AS, Budoff MJ, et al. Implications of coronary artery calcium testing on risk stratification for lipid-lowering therapy according to the 2016 European Society of Cardiology recommendations: The MESA study. *Eur J Prev Cardiol*. 2018 Nov;25(17):1887-1898. doi: 10.1177/2047487318788930.
 326. Klempel MC, Kroeger CM, Varady KA. Alternate day fasting (ADF) with a high-fat diet produces similar weight loss and cardio-protection as ADF with a low-fat diet. *Metabolism*. 2013 Jan;62(1):137-43. doi: 10.1016/j.metabol.2012.07.002.
 327. Sharma S, Gulati S. The ketogenic diet and the QT interval. *J Clin Neurosci*. 2012 Jan;19(1):181-2. doi: 10.1016/j.jocn.2011.05.012.
 328. Bank IM, Shemie SD, Rosenblatt B, Bernard C, Mackie AS. Sudden cardiac death in association with the ketogenic diet. *Pediatr Neurol*. 2008 Dec;39(6):429-31. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.08.013.
 329. Stewart WA, Gordon K, Camfield P. Acute pancreatitis causing death in a child on the ketogenic diet. *J Child Neurol*. 2001 Sep;16(9):682. doi: 10.1177/088307380101600910.
 330. Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, Hladky HD, Freeman JM, Vining EP. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2002 Oct;43(10):1168-71. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.11302.x.
 331. Paul E, Conant KD, Dunne IE, Pfeifer HH, Lyczkowski DA, Linshaw MA, Thiele EA. Urolithiasis on the ketogenic diet with concurrent topiramate or zonisamide therapy. *Epilepsy Res*. 2010 Jun;90(1-2):151-6. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.04.005.
 332. Kiehl S, Koo HP, Bloom DA, Faerber GJ. Nephrolithiasis associated with the ketogenic diet. *J Urol*. 2000 Aug;164(2):464-6. PMID: 10893623.
 333. Wibisono C, Rowe N, Beavis E, Kepreotes H, Mackie FE, Lawson JA, Cardamone M. Ten-year single-center experience of the ketogenic diet: factors influencing efficacy, tolerability, and compliance. *J Pediatr*. 2015 Apr;166(4):1030-6.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.018.
 334. Hussen TA, Mathew TC, Dashti AA, Asfar S, Al-Zaid N, Dashti HM. Effect of low-calorie versus low-carbohydrate ketogenic diet in type 2 diabetes. *Nutrition*. 2012 Oct;28(10):1016-21. doi: 10.1016/j.nut.2012.01.016.
 335. Yokose C, McCormick N, Rai SK, Lu N, Curhan G, Schwarzfuchs D, et al. Effects of Low-Fat, Mediterranean, or Low-Carbohydrate Weight Loss Diets on Serum Urate and Cardiometabolic Risk

- Factors: A Secondary Analysis of the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT). *Diabetes Care*. 2020 Nov;43(11):2812-2820. doi: 10.2337/dc20-1002.
337. Couch SC, Schwarzman F, Carroll J, Koenigsberger D, Nordli DR, Deckelbaum RJ, DeFelice AR. Growth and nutritional outcomes of children treated with the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc*. 1999 Dec;99(12):1573-5. doi: 10.1016/S0002-8223(99)00387-9.
 338. Liu YM, Williams S, Basualdo-Hammond C, Stephens D, Curtis R. A prospective study: growth and nutritional status of children treated with the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc*. 2003 Jun;103(6):707-12. doi: 10.1053/jjada.2003.50136.
 339. Peterson SJ, Tangney CC, Pimentel-Zablah EM, Hjelmgren B, Booth G, Berry-Kravis E. Changes in growth and seizure reduction in children on the ketogenic diet as a treatment for intractable epilepsy. *J Am Diet Assoc*. 2005 May;105(5):718-25. doi: 10.1016/j.jada.2005.02.009.
 340. Spulber G, Spulber S, Hagenäs L, Amark P, Dahlin M. Growth dependence on insulin-like growth factor-1 during the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2009 Feb;50(2):297-303. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01769.x.
 341. 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 Dec;44(12):796-802. doi: 10.1017/s0012162201002961.
 342. Lambrechts DA, de Kinderen RJ, Vles HS, de Louw AJ, Aldenkamp AP, Majolie MJ. The MCT-ketogenic diet as a treatment option in refractory childhood epilepsy: A prospective study with 2-year follow-up. *Epilepsy Behav*. 2015 Oct;51:261-6. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.07.023.
 343. Ferraris C, Guglielmetti M, Pasca L, De Giorgis V, Ferraro OE, Brambilla I, Leone A, De Amicis R, Bertoli S, Veggioni P, Tagliabue A. Impact of the Ketogenic Diet on Linear Growth in Children: A Single-Center Retrospective Analysis of 34 Cases. *Nutrients*. 2019 Jun 26;11(7):1442. doi: 10.3390/nu11071442.
 344. Kim JT, Kang HC, Song JE, Lee MJ, Lee YJ, Lee EJ, Lee JS, Kim HD. Catch-up growth after long-term implementation and weaning from ketogenic diet in pediatric epileptic patients. *Clin Nutr*. 2013 Feb;32(1):98-103. doi: 10.1016/j.clnu.2012.05.019.
 345. Neal EG, Chaffe HM, Edwards N, Lawson MS, Schwartz RH, Cross JH. Growth of children on classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets. *Pediatrics*. 2008 Aug;122(2)e334-40. doi: 10.1542/peds.2007-2410.
 346. Svedlund A, Hallböök T, Magnusson P, Dahlgren J, Swolin-Eide D. Prospective study of growth and bone mass in Swedish children treated with the modified Atkins diet. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019 Jul;23(4):629-638. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.04.001.
 347. Tagliabue A, Bertoli S, Trentani C, Borrelli P, Veggioni P. Effects of the ketogenic diet on nutritional status, resting energy expenditure, and substrate oxidation in patients with medically refractory epilepsy: a 6-month prospective observational study. *Clin Nutr*. 2012 Apr;31(2):246-9. doi: 10.1016/j.clnu.2011.09.012.
 348. Groleau V, Schall JI, Stallings VA, Bergqvist CA. Long-term impact of the ketogenic diet on growth and resting energy expenditure in children with intractable epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2014 Sep;56(9):898-904. doi: 10.1111/dmcn.12462.
 349. Sheth RD, Binkley N, Hermann BP. Progressive bone deficit in epilepsy. *Neurology*. 2008 Jan 15;70(3):170-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000284595.45880.93.
 350. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al; Endocrine Society Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Dec;96(12):3908.
 351. Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA. Vitamin D status in children with intractable epilepsy, and impact of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2007 Jan;48(1):66-71. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00803.x.
 352. Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA, Zemel BS. Progressive bone mineral content loss in children with intractable epilepsy treated with the ketogenic diet. *Am J Clin Nutr*. 2008 Dec;88(6):1678-84. doi: 10.3945/ajcn.2008.26099.
 353. Mady MA, Kossoff EH, McGregor AL, Wheless JW, Pyzik PL, Freeman JM. The ketogenic diet: adolescents can do it, too. *Epilepsia*. 2003 Jun;44(6):847-51. doi: 10.1046/j.1528-1167.2003.57002.x.
 354. 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 Dec;40(12):1721-6. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb01589.x.
 355. Spoke C, Malaeb S. A Case of Hypoglycemia Associated With the Ketogenic Diet and Alcohol Use. *J Endocr Soc*. 2020 Apr 18;4(6):bvaa045. doi: 10.1210/endo.2020.045.
 356. Pliss L, Jatania U, Patel MS. Beneficial effect of feeding a ketogenic diet to mothers on brain development in their progeny with a murine model of pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Mol Genet Metab Rep*. 2016 Apr 22;7:78-86. doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.03.012.
 357. Sussman D, Ellegood J, Henkelman M. A gestational ketogenic diet alters maternal metabolic status as well as offspring physiological growth and brain structure in the neonatal mouse. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013 Oct 29;13:198. doi: 10.1186/1471-2393-13-198.
 358. Husari KS, Cervenka MC. The ketogenic diet all grown up-Ketogenic diet therapies for adults. *Epilepsy Res*. 2020 May;162:106319. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106319.
 359. Al Alawi AM, Al Flaith A, Falhammar H. Lactation Ketoacidosis: A Systematic Review of Case Reports. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Jun 17;56(6):299. doi: 10.3390/medicina56060299.
 360. Mahajan A, Donovan LE, Vallee R, Yamamoto JM. Evidence-Based Nutrition for Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep*. 2019 Aug 31;19(10):94. doi: 10.1007/s11892-019-1208-4.
 361. James K, McNeely JK. Perioperative management of a paediatric patient on the ketogenic diet. *Paediatr Anaesth*. 2000;10(1):103-6. doi: 10.1046/j.1460-9592.2000.00459.x.
 362. Valencia I, Pfeifer H, Thiele EA. General anesthesia and the ketogenic diet: clinical experience in nine patients. *Epilepsia*. 2002 May;43(5):525-9. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.12501.x.
 363. Ichikawa J, Nishiyama K, Ozaki K, Ikeda M, Takii Y, Ozaki M. Anesthetic management of a pediatric patient on a ketogenic diet. *J Anesth*. 2006;20(2):135-7. doi: 10.1007/s00540-006-0387-8.
 364. Nisse YE, Robert S, Menetre S, Raffo E, Demore B. Ketogenic diet: a pharmaceutical guide for the management of drug therapy in the pediatric population. *Int J Clin Pharm*. 2020 Apr;42(2):326-330. doi: 10.1007/s11096-020-01013-4.
 365. Kossoff EH, Laux LC, Blackford R, Morrison PF, Pyzik PL, Hamdy RM, Turner Z, Nordli DR Jr. When do seizures usually improve with the ketogenic diet? *Epilepsia*. 2008 Feb;49(2):329-33. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01417.x.
 366. Taub KS, Kessler SK, Bergqvist AG. Risk of seizure recurrence after achieving initial seizure freedom on the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):579-83. doi: 10.1111/epi.12583.
 367. Lightstone L, Shinnar S, Callahan CM, O'Dell C, Moshe SL, Ballaban-Gil KR. Reasons for failure of the ketogenic diet. *J Neurosci Nurs*. 2001 Dec;33(6):292-5. doi: 10.1097/01376517-200112000-00002.
 368. Worden LT, Turner Z, Pyzik PL, Rubenstein JE, Kossoff EH. Is there an ideal way to discontinue the ketogenic diet? *Epilepsy Res*. 2011 Aug;95(3):232-6. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.04.003.
 369. Hosain SA, La Vega-Talbot M, Solomon GE. Ketogenic diet in pediatric epilepsy patients with gastrostomy feeding. *Pediatr Neurol*. 2005 Feb;32(2):81-3. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.09.006.
 370. Martinez CC, Pyzik PL, Kossoff EH. Discontinuing the ketogenic diet in seizure-free children: recurrence and risk factors. *Epilepsia*. 2007 Jan;48(1):187-90. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00911.x.
 371. Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, Kossoff EH. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia*. 2010 Aug;51(8):1403-7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02586.x.
 372. Kang HC, Lee YJ, Lee JS, Lee EJ, Eom S, You SJ, Kim HD. Comparison of short- versus long-term ketogenic diet for intractable infantile spasms. *Epilepsia*. 2011 Apr;52(4):781-7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02940.x.
 373. Worden LT, Abend NS, Bergqvist AGC. Ketogenic diet treatment of children in the intensive care unit: Safety, tolerability, and effectiveness. *Seizure*. 2020 Aug;80:242-248. doi: 10.1016/j.seizure.2020.07.003.
 374. Neal E, editor. *Dietary treatment of epilepsy: Practical implementation of ketogenic therapy*. West Sussex UK: Wiley-Blackwell; 2012. p. 172-8.
 375. Kossoff EH, Turner Z, Doerres S, Cervenka M, Henry B. *The Ketogenic and modified Atkins diets: Treatments for epilepsy and other disorders*. 6th ed. New York: Demos Medical Publishing; 2016.
 376. Selter JH, Turner Z, Doerres SC, Kossoff EH. Dietary and medication adjustments to improve seizure control in patients treated with the ketogenic diet. *J Child Neurol*. 2015 Jan;30(1):53-7. doi: 10.1177/08832073814535498.
 377. Zupec-Kania B, Vanatta L, Johnson Hornbuckle M. *Ketogenic Pocket Guide- Ketogenic Therapies for Neurodisorders*. 2018

5. ANEXOS

Anexo 1. Escala de calidad de vida en el niño con epilepsia (CAVE)

	Muy mala	Mala	Regular	Buena	Muy buena
Conducta	1	2	3	4	5
Asistencia escolar	1	2	3	4	5
Aprendizaje	1	2	3	4	5
Autonomía	1	2	3	4	5
Relación social	1	2	3	4	5
Frecuencia de las crisis	1	2	3	4	5
Intensidad de las crisis	1	2	3	4	5
Opinión de los padres	1	2	3	4	5

Conducta

1. Muy mala: trastornos graves de la conducta, entendiéndose como tales los que repercuten de manera importante en la dinámica familiar, y no pueden modificarse de ningún modo.
2. Mala: trastornos importantes del comportamiento que interrumpen la dinámica familiar, pero que se pueden mejorar parcialmente, e incluso anular de forma temporal, con técnicas de modificación de conducta.
3. Regular: alteraciones moderadas de la conducta, que responden bien a normas educacionales.
4. Buena: sin comentarios.
5. Muy buena: corresponde a la del “niño modelo”.

Asistencia escolar

1. Muy mala: absentismo prácticamente total, no asiste ningún día o casi ningún día al colegio o a la guardería.
2. Mala: no asiste al colegio o a la guardería una semana o más, por trimestre, y llega a estar ausente la tercera parte de los días.

3. Regular: no asiste al colegio o a la guardería una semana o más por trimestre, pero sin llegar a estar ausente la tercera parte de los días.
4. Buena: absentismo escolar inferior a siete días por trimestre.
5. Muy buena: ninguna falta de asistencia durante el período de tiempo analizado.

Aprendizaje

1. Muy malo: aprendizaje nulo, incluso con impresión de pérdida de lo adquirido, si ello es posible.
2. Malo: aprendizaje escaso, casi imperceptible, pero sin matices regresivos.
3. Regular: aprendizaje discreto, pero evidente y mantenido, aunque con lentitud en las adquisiciones.
4. Bueno: sin comentarios.
5. Muy bueno: aprendizaje excelente, superior a la media de su clase, o al de su grupo de edad cronológica o mental.

Autonomía

1. Muy mala: autonomía nula, dependencia total de los adultos para todo.
2. Mala: dependencia parcial, o sólo para algunas cosas.
3. Regular: dependencia escasa, e incluso “ficticia”, no debida a limitaciones reales, sino a sobreprotección familiar.
4. Buena: sin comentarios.
5. Muy buena: independencia en las actividades propias de la edad, pero con una habilidad excelente.

Relación social

1. Muy mala: nula relación social, aislamiento total.
2. Mala: tendencia frecuente al aislamiento, pero con relación ocasional dentro del medio familiar.
3. Regular: aislamiento ocasional, tanto dentro como fuera del entorno familiar.
4. Buena: sin comentarios.
5. Muy buena: excelente relación social e intensa extroversión.

Frecuencia de las crisis

1. Muy mala: Más de diez días con crisis durante el período de tiempo analizado.
2. Mala: de seis a diez días con crisis durante el período de tiempo analizado.
3. Regular: de dos a cinco crisis durante el período de tiempo analizado.
4. Buena: un día con crisis durante el período de tiempo analizado.
5. Muy buena: sin crisis durante el período de tiempo analizado.

Intensidad de las crisis

1. Muy mala: crisis convulsivas de larga duración, frecuentes crisis acinéticas o estatus no convulsivos.
2. Mala: crisis convulsivas de corta duración, crisis acinéticas poco frecuentes o crisis parciales complejas de larga duración, con o sin generalización secundaria.
3. Regular: crisis parciales complejas de breve duración, crisis elementales o crisis mioclónicas aisladas.
4. Buena: crisis únicas o crisis no convulsivas muy poco frecuentes.
5. Muy buena: sin crisis.

Opinión de los padres

Se pretende recoger la opinión subjetiva de los padres respecto a la calidad de vida de su hijo con epilepsia. Debe contestarse igualmente con cinco respuestas, que se puntúan de 1 (=muy mala) a 5 (=muy buena).

Anexo 2.

Escala de calidad de vida en el adolescente o el adulto con epilepsia (QOLIE-10)

Desde la última visita recuerde cuanto tiempo...					
	1	2	3	4	5
Se ha encontrado lleno de energía	Todo el tiempo	La mayor parte del tiempo	Parte del tiempo	Muy poco tiempo	En ningún momento
Se ha sentido desanimado y deprimido	En ningún momento	Muy poco tiempo	Parte del tiempo	La mayor parte del tiempo	Todo el tiempo
Ha tenido problemas de conducción con su vehículo debido a la epilepsia o al tratamiento antiepiléptico	Nunca	Pocas veces	Algunas veces	Muchas veces	Muchísimas veces

Desde la última visita recuerde cuantas veces ha notado...					
	Nunca	Pocas veces	Algunas veces	Muchas veces	Muchísimas veces
Problemas de memoria	1	2	3	4	5
Limitaciones laborales	1	2	3	4	5
Limitaciones sociales	1	2	3	4	5
Efectos físicos de la medicación antiepiléptica	1	2	3	4	5
Efectos mentales de la medicación antiepiléptica	1	2	3	4	5

Desde la última visita...					
	1	2	3	4	5
¿Tiene temor a padecer alguna crisis en el próximo mes?	Ningún temor	Ligero temor	Moderado temor	Mucho temor	Extraordinario temor
¿Cómo catalogaría su calidad de vida en las últimas semanas?	Muy bien	Bastante bien	Bien y mal al 50%	Bastante mal	Muy mal

Anexo 3. Sistema de intercambio de raciones (5 g de carbohidratos + proteínas) para dieta cetogénica

Grupo de alimentos	Tamaño aproximado de la ración	Gramos grasa	Gramos carbohidratos + proteínas	Calorías
Lácteos				
Cuajada	45	2	5	38
Leche entera (ml)	65	2	5	41
Leche entera en polvo	10	3	5	50
Leche desnatada	60	0	5	24
Petit suisse frutas	20	1	5	25
Petit suisse natural azucarado	20	1	5	25
Yogurt natural	60	2	5	34
Yogurt natural desnatado	55	0	5	22
Bebida de avena s/azúcar	55	0,5	5	24
Bebida de soja s/ azúcar	150	2	5	190
Bebida de soja chocolate	40	0,6	5	26
Bebida de coco	180	1	5	34
Yogur griego	70	7	5	85
Requesón	30	1	5	30
Quesos				
Queso azul	30	9	5	103
Queso brie	30	9	5	103
Queso burgos	35	5	5	69
Queso cheedar/havarti/gouda	20	7	5	81
Queso de cabra curado	20	8	5	93
Queso de cabra pasta blanda ("rulo")	25	7	5	78
Queso emmental	20	6	5	74
Queso en porciones / tranchete	30	6	5	77
Queso gruyere	20	6	5	75
Queso kiri	40	13	5	138
Queso manchego curado	15	5	5	58
Queso manchego semicurado	20	5	5	77
Queso mini-babybel [®]	25	6	5	79
Queso mozzarella	25	4	5	56
Queso parmesano	15	4	5	55

Queso crema tipo philadelphia	30	9	5	108
Queso curado de cabra	15	6	5	70
Queso fresco de cabra	25	6	5	75
Carne, pescados y huevos				
Anchoa en aceite	15	1	5	30
Atún fresco	25	1	5	30
Atún enlatado al natural	20	0	5	22
Atún enlatado en aceite	20	2	5	39
Almeja	45	0,72	5	21
Bacalao fresco	25	0	5	16
Bacon	20	4	5	59
Boquerón	30	1	5	38
Berberechos	45	0	5	23
Mejillón	45	0	5	14
Butifarra	35	7	5	85
Calamar	30	0,4	5	21
Cerdo lomo	30	3	5	46
Cerdo solomillo	25	1	5	33
Chicharrón	30	7	5	83
Chistorra	30	15	5	154
Chorizo	15	3,5	5	49
Clara de huevo	45	0	5	20
Conejo	25	1	5	38
Cordero	35	11,4	5	124
Cabeza de jabalí, fiambre	30	1,3	5	53
Dorada	30	2	5	23
Foie gras	40	18	5	178
Fuet	20	8	5	95
Gambas	30	0,5	5	27
Gallo	30	0,5	5	24
Huevo	40	4	5	60
Jamón cocido	20	0,6	5	23
Jamón serrano	15	3	5	48
Langostino	20	0	5	22
Lomo embuchado	15	3	5	48
Lubina	30	0	5	25
Merluza	40	1	5	26

Mejillón	45	1	5	26
Mortadela	30	7	5	89
Morcilla	35	10,5	5	114
Paté cerdo 30% de grasa	25	7,4	5	85
Pavo	20	1	5	31
Pechuga de pavo, fiambre	30	3	5	45
Pollo	25	2	5	41
Pulpo	25	0	5	23
Rape	30	0	5	21
Salami	25	10	5	110
Salchicha frankfurt	35	10	5	100
Salchicha tipo país	25	9	5	97
Salchichón	20	7	5	84
Salmón ahumado	20	2	5	36
Salmón fresco	25	3	5	45
Sardina cruda	30	2	5	42
Sardina enlatada	20	3	5	47
Sepia	30	0	5	24
Ternera	25	1	5	27
Tofú	35	2	5	42
Yema de huevo	25	8	5	89
Caracol	39	0	5	24
Surimi de pescado	25	0,5	5	25
Verduras, hortalizas y tubérculos				
Acelga	100	0	5	21
Achicoria	150	0	5	30
Alcachofa	100	0	5	21
Apio	200	0	5	22
Berenjena	120	0	5	22
Berro	200	0	5	24
Brécol	95	0	5	24
Brotos de alfalfa	125	0	5	30
Brotos de bambú	145	0	5	39
Calabacín	130	0	5	22
Cardo	100	0	5	21
Cebolla	80	0	5	20

Champiñón crudo o rovelló o niscaló	100	0	5	26
Canónigos	200	0,8	5	28
Col de bruselas	70	0	5	24
Col lombarda	100	0	5	27
Coliflor cruda	100	0	5	27
Endibia	280	0	5	25
Escarola	280	0	5	33
Espárrago blanco conserva	100	0	5	24
Espárrago verde	100	0	5	25
Espinaca cruda	130	0	5	40
Hinojo	145	0	5	20
Judía verde cruda	70	0	5	23
Lechuga	200	1	5	32
Nabo	120	0	5	22
Pepino	180	0	5	22
Perejil	40	0	5	24
Pimiento rojo	100	0,6	5	29
Pimiento verde	110	0,2	5	25
Puerro	90	0	5	23
Rábano	150	0	5	24
Soja (brotes en conserva)	150	0	5	20
Tomate	115	0	5	22
Boniato	20	0	5	20
Soja	10	2	5	40
Chirivía	40	0	5	24
Maíz en lata s/ azúcar	30	0,6	5	24
Zanahoria cruda	70	0	5	20
Patata	30	0	5	21
Calabaza cruda pelada	70	0	5	22
Ajo	15	0	5	18
Remolacha en conserva	70	0	5	21
Legumbres				
Guisante	35	0	5	22
Alubia cocida	20	0	5	20
Garbanzo cocido	25	0,7	5	40
Lenteja	25	0	5	22

Castaña	15	0,8	5	34
Cereales				
Arroz crudo	5	0	5	17
Arroz crudo integral	6	0,1	5	21
Cereal All Bran*	5	0	5	13
Cruasán	5	1	5	20
Ensaimada	5	2	5	23
Harina de trigo	5	0	5	17
Magdalena	5	1	5	19
Muesli	5	1	5	20
Pan blanco	10	0	5	25
Pan integral	10	0	5	23
Pasta	5	0	5	17
Pasta con huevo	5	0	5	18
Salvado de trigo	6	0	5	13
Pan de molde bimbo*	9	0,9	5	22
Dextrinomaltsa	5	0	5	19
Frutas				
Albaricoque	50	0	5	21
Arándano	40	0	5	20
Ciruela	40	0	5	21
Cereza	35	0	5	22
Frambuesa	60	0	5	23
Fresa	65	0	5	23
Higo	30	0	5	21
Kiwi	45	0	5	23
Mandarina	50	0	5	20
Manzana	45	0	5	21
Melocotón	50	0	5	20
Melón	80	0	5	21
Naranja	50	0	5	22
Nectarina	50	0	5	22
Níspero	40	0	5	21
Palosanto (caqui)	30	0	5	20
Papaya	60	0	5	19
Pera	45	0	5	21
Piña natural	40	0	5	20

Plátano	25	0	5	23
Sandía	100	0	5	20
Uva	30	0	5	21
Gelatina sin azúcares añadidos gelli-sweet* (3,5 g carbohidrato/100g)	120	0	5	20
Mango	35	0	5	21

Frutos Secos

Almendra (cruda)	20	9	5	118
Almendra frita	20	11	5	118
Anacardo	10	4	5	58
Avellana	20	14	5	131
Coco fresco	60	20	5	194
Coco seco	30	17	5	149
Cacahuete frito	15	7	5	89
Nuez cruda	30	19	5	178
Nuez de macadamia	25	18	5	175
Cacahuete natural	15	6	5	81
Piñón	30	19	5	203
Pistacho	15	7	5	90
Pipa pelada	10	4	5	57
Crema de cacahuete s/azúcar añadido	15	7	5	90

Aceites y grasas

Aceite de girasol	30	30	0	270
Aceite de maíz	30	30	0	270
Aceite de nuez	30	30	0	270
Aceite de oliva	30	30	0	270
Aceite MCT (ml)	30	30	0	256
Alioli	35	29	0,8	261
Mantequilla	35	29	0	264
Margarina	35	29	0,1	259
Mayonesa	35	27	0,1	246
Aceituna verde / rellena	200	30	3	240
Grasa ibérica de jamón ibérico (solo parte blanca)	30	30	0	270

Otros

Aguacate	200	24	5	160
----------	-----	----	---	-----

Ketocal® 3:1 polvo	22	15	5	140
Ketocal® 4:1 polvo	30	20	5	219
Ketocal® 4:1 LQ Multi Fibre líquido	135	20	5	202
Nata 35% materia grasa	80	27	5	264
Nata vegetal 18% soja	70	12	5	131
Mascarpone	60	25	5	240



Anexo 4.
Ejemplo de calendario de crisis

	Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
Número de crisis																																	
Mañana																																	
Tarde																																	
Noche																																	
Total																																	
CC/sangre																																	
CC/orina																																	
Incidencias																																	
Vómito																																	
Diarrea																																	
Fiebre																																	
Transgresión dieta																																	
Cambio FAE																																	
Otros																																	

CC: cuerpos cetónicos; FAE: fármaco antiepiléptico
 CC / S: cuerpos cetónicos en sangre: indicar cifra
 CC / O: cuerpos cetónicos en orina: indicar cruces (0, 1+, 2+, 3+, 4+)



Anexo 5. Listados de intercambio para dieta modificada de Atkins (Nutricia, 2018)*

Peso de los alimentos en crudo	
Grupo de alimentos proteicos	Cada ración aporta 10 g de proteínas . La cantidad de grasa es variable y no se utiliza para el cálculo de la dieta.
Elegir	1 ración equivale a:
raciones	
	Pollo, ternera, costillas (cerdo, cordero), lomo de ternera, pato, pierna (cordero, ternera) 50 g
	Jamón serrano 35 g
	Chuleta de cordero, mortadela, panceta de cerdo, salchichas frescas, sobrasada 75 g
	Jamón cocido 40 g
	Lacón 55 g
	Fuet, chorizo, longaniza, morcilla, salami, paté, salchichón, butifarra 50 g
	Mortadela Italiana Fratelli Beretta 60 g
	Bacalao fresco, boquerón, calamares, cangrejo, carpa, centollo, cigala, congrio, dorada, gallo, gamba, langostino, langosta, lenguado, lubina, merluza, mero, palometa, perca, pez espada, pintada, raya, rape, rodaballo, salmón, atún 65 g
	Conservas de pescado* (aceite o escabeche): atún, bonito, caballa, mejillón, sardina 60 g
	Huevo de gallina (1 huevo pequeño) 50 g
	Quesos (preferiblemente curados) 30 g
	Soja texturizada fina 20 g (6 g CHO por porción)

Cada ración aporta 2 g de hidratos de carbono 1 ración equivale a:	
Grupo de alimentos ricos en hidratos de carbono	VERDURAS
Elegir	Acelga, espinacas, nabo, brócoli, calabaza, cebolla, champiñones, judías verdes, coles de Bruselas 30 g
raciones	Ajo 7 g
	Berenjena, tomate, espárragos verdes 40 g
	Espárragos blancos en conserva, alcachofas 38 g
	Guisantes 10 g
	Calabacín, alcachofas en conserva 50 g
	Escarola, lechuga, berro, apio, canónigos, pepino 70 g
	Patata 10 g
	Pimiento rojo, puerro, repollo 35 g
	Zanahoria 20 g
	Aguacate 25 g
	Perejil, cilantro 70 g
	Tomate frito sin azúcares añadidos 30 ml/g
	Tomate doble concentrado 10 g
	Hummus 25 g
	FRUTAS
	Manzana, kiwi, mango, frambuesa, granada 16 g
	Melocotón 28 g
	Banana 8 g
	Arándanos 40 g
	Melón 35 g
	Nectarina, naranja, mandarina, pera, cerezas 20 g
	Fresas 30 g
	Otros alimentos incluidos como CHO Lácteos y bebidas similares
	Yogurt griego Oikos® sin azúcares 35 g
	Leche entera 40 ml
	Bebida de almendra sin azúcares 200 ml
	SÓLO 1 RACIÓN POR COMIDA® CHO complejos (1 ración aporta 5 g de CHO)®
	Arroz cocido integral 16 g
	Espagueti integral cocido 23 g
	Patatas fritas 13 g
	Pan integral 10 g
	Lentejas, garbanzos 15 g
	*Si se elijen CHO complejos, no se puede consumir ningún otro tipo de CHO

Grupo de alimentos ricos en grasas, y aceites	Cada ración aporta 10 g de grasas	
	1 ración equivale a:	
Elegir	Aceite de girasol	10 g o 11 ml
	Aceite de oliva	10 g o 11 ml
raciones	Aceite de aguacate	10 g o 11 ml
	Aceite de sésamo	10 g o 11 ml
	Aceite de coco	10 g
	Aceite de lino	10 g o 11 ml
	Aceite MCT	10 g o 11 ml
	Alioli	12 g
	Mantequilla	12 g
	Mantequilla ghee	10 g
	Margarina	12 g
	<i>Ketocal® 4:1 polvo</i>	15 g
Nata al 35% de materia grasa	15 g	
Nata al 38% de materia grasa Asturiana®	25 ml	
<i>Ketocal® 4:1 LQ Multi Fibre</i>	70 ml	
Foie	20 g (0,7 g CHO)	
Aceitunas negras	30 g (0,7 g CHO)	
Olivada (paté de olivas)	30 g	
Sobrasada	16 g	
Mayonesa Musa*	13 g	

*Datos obtenidos de la Base de Datos Española de Composición de Alimentos (BE-DCA, 2007 www.bedca.net), excepto los alimentos en cursiva (según el fabricante).
CHO: carbohidratos.

Anexo 6. Hoja de platos (Nutricia)

ALIMENTOS QUE CONTIENEN HIDRATOS DE CARBONO

Consumir solo _____ g de hidratos de carbono al día

Desayuno: _____ g, comida: _____ g, merienda: _____ g, cena: _____ g.

ALIMENTOS COMBINADOS

1 g de hidratos por ración:

2 g de hidratos por ración:

134 g
ó ½ pepino

34 g ó
ó palitos
de zanahoria



64 g
de tomate
2 rebanadas
ó ¼ de tomate

26 g
de cebolla
ó ¼ de
cebolla
mediana

2 g de hidratos por ración:

46 g
ó ¼ taza de
coliflor



62 g
ó 1 taza de
brócoli

100 g
de espárragos

2 g de hidratos por ración:

200 g (5 tallos) de apio



200 g (2 tz. de champiñones)

2 g de hidratos por ración:

74 g ó
8-10 mitades
de alcachofa

100 g ó ¼ de
calabacín



90 g ó
5 rebanadas
de 1 cm
de berenjena

62 g
ó ¼ taza de
judías verdes

2 g de hidratos por ración:

46 g
Pimiento
rojo

100 g aguacate
(3/4 de aguacate
pequeño)



76 g
Pimiento verde
(1/4 pimiento
mediano)

56 g
Tomate Cherry
(6-7 tomates)

2 g de hidratos por ración:

22 g
ó 4 gajos
de mandarina

40 g
¼ taza ó
6-7 moras



14 g
de arándanos

16 g
de
manzana

32 g
de fresa
(1 fresa
grande)

44 g ó
8-9
frambuesas

1 g de hidratos por ración:

35 g
ó 13-14
nueces
de Brasil

16 g ó
15 avellanas

35 g
ó 13-14
nueces



4 g
ó 3 ó 4
anacardos*

18 g
ó 8-9
nueces
pecanas

15 g
ó 13
almendras

20 g
ó 7-8
nueces
de macadamia

2 g de hidratos por ración:

140 g (2 - 3 tz. de lechuga)



126 g (2 - 3 tz. de espinacas)

NUTRICIA KETOGENICS
LIFE-TRANSFORMING NUTRITION

ALIMENTOS PROTÉICOS

Proteína recomendada al día: _____ g

Desayuno: _____ g, comida: _____ g, merienda: _____ g, cena: _____ g.

0 g de hidratos de carbono

150 g de pescado
30 g de proteína



100 g de pescado
20 g de proteína

0 g de hidratos de carbono

150 g de pollo
30 g de proteína



100 g de pollo
20 g de proteína

0 g de hidratos de carbono

150 g de ternera
30 g de proteína



100 g de ternera
20 g de proteína

0 g de hidratos de carbono

50 g de huevo
10 g de proteína



100 g de huevo
20 g de proteína

ALIMENTOS RICOS EN GRASAS

Grasas recomendadas al día _____ g

Desayuno: _____ g, comida: _____ g, merienda: _____ g, cena: _____ g.

< 1 g de hidratos de carbono



62 g de aceitunas (18 aceitunas) 10 g de grasa

12 g de mantequilla o 1 terrina 10 g de grasa

10 g ó 11 ml. de aceite (1 cucharada colmada) 10 g de grasa

12 g de mayonesa 10 g de grasa

70 ml. (1/3 tz de KetoCal® 2,5:1 MCT) 10 g de grasa

30 ml. de nata líquida al 35% 10 g de grasa

Cantidad de KetoCal® 2,5:1 indicada al día: _____ bricks

Desayuno: _____ ml

Media Mañana: _____ ml

Comida: _____ ml

Merienda: _____ ml

Cena: _____ ml

Recena: _____ ml



Alimentos a consumir libremente

Consumo con moderación

Prohibido sobrepasar la cantidad indicada

1 brick = 300 ml (28.6 g de grasas/2 g de hidratos de carbono/2 g de proteínas)

KetoCal® es un alimento para usos médicos especiales que debe utilizarse bajo la supervisión del profesional sanitario.

*Las raciones de hidratos de carbono están basadas en los listados de raciones de MedlinePlus (2017) (KetoCollege 2017).

La tasa utilizada para la medición comparativa es de 6.240 kcal/ml está utilizada en los alimentos es en diámetro de 27 cm de diámetro.

†Ración tomada en base a promedio de SEDCA y la información del fabricante. Material para el uso del profesional sanitario.

Anexo 7.

Sistema de intercambio de raciones para dieta cetogénica clásica (10 g de grasa, 4 g de proteínas, 2 g de carbohidratos) (Nutricia, 2018)

Peso de los alimentos en crudo	
Grupo de alimentos proteicos	Cada ración aporta 4 g de proteínas (grasa variable, no se cuantifica para los cálculos) 1 ración equivale a:
Elegir	Jamón Serrano 18 g
Elegir	Beicon 40 g
Elegir	Cerdo 20 g
Elegir	Conejo 20 g
Elegir	Cordero 25 g
Elegir	Pavo 20 g
Elegir	Pollo 20 g
Elegir	Ternera cruda con grasa visible 20 g
Elegir	Butifarra 40 g
Elegir	Salchicha fresca 30 g
Elegir	Chistorra 25 g
Elegir	Chorizo 15 g
Elegir	Merluza, salmón, gallo, rape, dorada 25 g
Elegir	Huevo 30 g
Elegir	Sardinas, lubina, bacalao 20 g
Elegir	Atún con aceite de oliva en lata 15 g
Elegir	Queso (cheddar, curado) 15 g
Elegir	Pavo (fiambre) 95% 20 g
Elegir	Lacón 25 g

Grupo de alimentos ricos en hidratos de carbono		Cada ración aporta 2 g de hidratos de carbono + proteína bajo valor biológico 1 ración equivale a:	
Elegir	VERDURAS		
	Acelga, espinacas, nabo, coliflor, calabaza, cebolla, champiñones, judías verdes, coles de Bruselas	30 g	
ración (es)	Brócoli, repollo	35 g	
	Ajo	7 g	
	Espárragos verdes, chayota	40 g	
	Tomate, berenjena	45 g	
	Calabacín, alcachofa en conserva	50 g	
	Escarola, lechuga, berro, apio, canónigos, pepino	70 g	
	Patata, boniato, guisantes	10 g	
	Pimiento rojo, puerro, repollo	35 g	
	Zanahoria	20 g	
	Aguacate, apio, nabo o raíz de apio	25 g	
	Endivia	100 g	
	FRUTAS		
	Manzana, kiwi, mango, frambuesa, granada	16 g	
	Melocotón	28 g	
	Plátano	8 g	
	Arándanos	33 g	
	Pomelo	30 g	
	Melón	35 g	
	Nectarina, naranja, mandarina, pera	20 g	
	Fresas	25 g	

Grupo de alimentos ricos en grasas, y aceites		Cada ración aporta 10 g de grasas 1 ración equivale a:	
Elegir	Aceite de girasol	10 g o 11 ml	
	Aceite de oliva	10 g o 11 ml	
	Aceite MCT	10 g o 11 ml	
ración (es)	Mantequilla	12 g	
	Mantequilla ghee	10 g	
	Margarina	12 g	
	<i>Ketoca[®] L 3:1 polvo</i>	15 g	
	<i>Ketocal[®] 4:1 polvo</i>	15 g	
	<i>Ketocal[®] 4:1 LQ Multi Fibre</i>	70 ml	
	Nata al 35% de materia grasa	30 ml	
	Mayonesa Musa*	13 g	
	Nata al 38% de materia grasa (Asturiana*)	26 ml	
	Queso mascarpone	20 g (1 g CHO)	

*Datos obtenidos de la Base de Datos Española de Composición de Alimentos (BE-DCA, 2007 www.bedca.net), excepto los alimentos en cursiva (según el fabricante).
CHO: carbohidratos.

6. ABREVIATURAS

AC: anhidrasa carbónica.
ACTH: hormona adrenocorticotropa.
ATP: adenosin trifosfato.
BDNF: factor neurotrófico cerebral.
BSI-18: *brief symptom inventory-18*.
CC: cuerpos cetónicos.
CET: complejo esclerosis tuberosa.
CHO: carbohidratos.
CBZ: carbamacepina.
CLB: clobazam.
CNZ: clonazepam.
CRM cadena respiratoria mitocondrial.
DAM: dieta de Atkins modificada.
DB: déficit de bicarbonato.
DbajoIG: dieta de bajo índice glucémico.
DC: dieta cetogénica.
DCC: dieta cetogénica clásica.
DCF: displasias corticales focales.
DC-MCT: dieta cetogénica con MCT.
DENVER II: escalas de valoración, *Denver Developmental Screening Test*.
DHA: ácido docosahexaenoico.
EA: enfermedad de Alzheimer.
EB: exceso de bases.
EE: estatus epiléptico.
EEG: electroencefalograma.
EGI: epilepsias generalizadas idiopáticas.
ELA: esclerosis lateral amiotrófica.
EM: esclerosis múltiple.
EMA: epilepsia mioclónica astática.
EMit enfermedades mitocondriales.
EMJ epilepsia mioclónica juvenil.
EPA: ácido eicosapentanoico.
ESM: etosuximida.
FAEs: fármacos antiepilépticos.
FIRES: *febrile infection-related epilepsy syndrome*.
GBM: glioblastoma multiforme.
GET: gasto energético total.
GLUT1DS: déficit de GLUT1.
GMSF: *gross motor function system*.
GABA: ácido γ -aminobutírico.
GEB: gasto energético basal.
GLUT1: transportador de la glucosa tipo I.
HAI: hemiplejía alternante infantil.
HDL: lipoproteínas de alta densidad.
ICND: *impact of childhood neurologic disability scale*.
ITQOL: *infant toddler quality of life questionnaire*.
IV: vía intravenosa.
K-BIT: test breve de inteligencia de Kaufman.
KATP: canales de potasio sensibles a ATP.
LCM: lacosamida.
LCR: líquido cefalorraquídeo.
LCT: triglicéridos de cadena larga.
LDL: lipoproteínas de baja densidad.
LEV: levetiracetam.
LTG: lamotrigina.
MCT: triglicéridos de cadena media.

MDZ: midazolam.
NAD+: nicotinamida adenina dinucleótido (forma oxidada).
NADH: nicotinamida adenina dinucleótido (forma reducida).
NE: nutrición enteral.
NKH: hiperglicemia no cetósica.
NORSE *new onset refractory status epilepticus*.
NP: nutrición parenteral.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
OXC: oxcarbacepina.
PB: fenobarbital.
PCI: parálisis cerebral infantil.
PDH: piruvato deshidrogenasa.
PHT: fenitoína.
POCS: punta-onda continua durante el sueño.
RFM: rufinamida.
RGE: reflujo gastroesofágico.
RM: resonancia magnética.
SD: dídrome de Dravet.
SE: estatus epiléptico.
SLG: síndrome de Lennox-Gastaut.
SMDT: evaluación neuropsicológica mediante el test de símbolos y dígitos.
SNG: sonda nasogástrica.
SR: síndrome de Rett.
SRO: soluciones de rehidratación oral.
SSADH: succinato-semialdehído-deshidrogenasa.
SSF: suero salino fisiológico.
STP: estiripentol.
TCET: transportador de cetonas.
TDC: Tratamientos dietéticos cetogénicos.
TEA: trastornos del espectro autista.
TPM: topiramato.
UCP: proteínas neuronales desacoplantes.
VCT: valor calórico total de la dieta.
VGB: vigabatrina.
VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.
VO: vía oral.
VPA: ácido valproico.
ZNS: zonisamida.



MANUAL PARA LA PRÁCTICA DE LA DIETA CETOGÉNICA

SEGUNDA EDICIÓN

