

## Consenso nacional sobre dieta cetogénica

Marisa Armeno, Roberto Caraballo, María Vaccarezza, M. Julia Alberti, Viviana Ríos, Santiago Galicchio, Elizabeth S. de Grandis, Graciela Mestre, Nidia Escobal, Pablo Matarrese, Rocío Viollaz, Ariela Agostinho, Cecilia Díez, Araceli Cresta, Analía Cabrera, Virginia Blanco, Hilario Ferrero, Victoria Gambarini, Patricia Sosa, Cecilia Bouquet, Luciana Caramuta, Silvina Guisande, Beatriz Gamboni, Amal Hassan, Laura Pesce, Laura Argumedo, Corina Dlugoszewski, Martha G. DeMartini, Luis Panico (†)

**Introducción.** La epilepsia es una enfermedad crónica que afecta al 0,5-1% de la población, mayormente de inicio durante la infancia. Un tercio de los pacientes evoluciona hacia una forma refractaria al tratamiento con fármacos antiepilépticos, lo que plantea al equipo de salud un desafío terapéutico. La dieta cetogénica (DC) es un tratamiento no farmacológico efectivo utilizado como un método alternativo para el tratamiento de la epilepsia refractaria.

**Objetivos.** Es necesario establecer directrices para utilizar la DC adecuadamente y así expandir su conocimiento y utilización en países hispanoparlantes. El Comité Nacional de Dieta Cetogénica, dependiente de la Sociedad Argentina de Neurología Infantil, elaboró este consenso para estandarizar el uso de la DC basándose en la bibliografía publicada y la experiencia clínica. El grupo está formado por neuropediatras, médicos nutricionistas y licenciadas en nutrición de cinco provincias de Argentina pertenecientes a 10 centros que aplican la DC como tratamiento de la epilepsia refractaria.

**Desarrollo.** Se exponen temas tales como la selección del paciente, el asesoramiento a la familia antes del tratamiento, las interacciones de la DC con la medicación anticonvulsivante, los suplementos, el control de efectos adversos y la retirada de dicha dieta.

**Conclusiones.** La DC es un tratamiento útil para los pacientes pediátricos con epilepsia intratable. Es fundamental la educación y colaboración del paciente y la familia. El tratamiento debe llevarlo a cabo un equipo interdisciplinario experimental, siguiendo un protocolo. La formación de un grupo nacional interdisciplinario, y la publicación de este consenso, ofrece la posibilidad de orientar a nuevos centros en su implantación.

**Palabras clave.** Consenso. Dieta cetogénica. Epilepsia refractaria. Manejo. Síndromes epilépticos. Tratamiento.

### Introducción

La epilepsia es una enfermedad crónica que afecta al 0,5-1% de la población. El 60% de los casos presenta su inicio durante la infancia. Un 20-30% de los pacientes evoluciona hacia una forma refractaria al tratamiento clásico con fármacos antiepilépticos (FAE), lo que plantea al equipo de salud un gran desafío terapéutico.

La dieta cetogénica (DC) es un tratamiento no farmacológico y efectivo utilizado como un método alternativo para el manejo de la epilepsia refractaria desde 1921 [1-8].

La DC consiste en la selección de alimentos que aportan un alto contenido en grasas, un bajo contenido en hidratos de carbono y un aporte de proteínas recomendados para la edad del paciente. La proporción de grasas es de tres a cinco veces mayor que la suma de hidratos de carbono y proteínas. Es una dieta rígida, matemáticamente calculada, individual y médicamente controlada [9].

Ya desde la Antigüedad se sabía que el ayuno provocaba una mejoría en el control de las convulsiones en pacientes epilépticos. Sin embargo, la primera evaluación científica del uso de la manipulación dietética fue comunicada por Guelpa y Marie en 1911 [10]. A continuación, fue Geyelin [11] quien confirmó que las crisis convulsivas cesaban con el ayuno absoluto. En 1921 en la Clínica Mayo, Wilder [12] sugirió que una dieta con un alto contenido de grasas y con un bajo porcentaje de carbohidratos tendría una respuesta metabólicamente similar al ayuno. En 1925, Peterman publicó el cálculo de la DC y su implantación en condiciones similares a la actual DC clásica [13].

Finalmente, fue en el Hospital Johns Hopkins donde se comenzó a aplicar la DC para tratar a pacientes con epilepsia refractaria [1].

En los años cuarenta, con la aparición de los nuevos FAE, la DC cayó en desuso; sin embargo, en los últimos 20 años resurgió como tratamiento de la epilepsia refractaria a medida que se demostró ma-

Hospital de Niños de la Santísima Trinidad; Córdoba (E.S. de Grandis). Hospital de Niños Víctor J. Villela; Rosario (S. Galicchio, A. Cabrera, V. Blanco). Hospital Pediátrico Doctor Humberto J. Notti; Mendoza (B. Gamboni, A. Hassan, L. Pesce, L. Argumedo). Hospital de Niños Doctor Orlando Alassia; Santa Fe (V. Ríos, M.G. DeMartini, L. Panico). Hospital de Niños Doctor Ricardo Cutiérriz; Santa Fe (C. Dlugoszewski). Hospital Nacional de Pediatría Juan P. Garrahan; Buenos Aires (M. Armeno, R. Caraballo, G. Mestre, N. Escobal, A. Agostinho, A. Cresta). Hospital Italiano de Buenos Aires (M. Vaccarezza, C. Díez). Hospital de Niños Sor María Ludovica; La Plata, Buenos Aires (M.J. Alberti, P. Matarrese, R. Viollaz). Hospital Privado de Comunidad; Mar del Plata, Buenos Aires (H. Ferrero, V. Gambarini). Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas; Buenos Aires, Argentina (P. Sosa, C. Bouquet, L. Caramuta, S. Guisande).

#### Correspondencia:

Dr. Roberto Horacio Caraballo. Servicio de Neurología. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. Combate de los Pozos, 1881. CP 1245 Buenos Aires (Argentina).

#### E-mail:

rhcarraballo@arnet.com.ar

#### Aceptado tras revisión externa:

26.06.14.

#### Cómo citar este artículo:

Armeno M, Caraballo R, Vaccarezza M, Alberti MJ, Ríos V, Galicchio S, et al. Consenso nacional sobre dieta cetogénica. Rev Neurol 2014; 59: 213-23.

© 2014 Revista de Neurología

**Tabla I.** Indicaciones más frecuentes del tratamiento con dieta cetogénica de acuerdo con el trastorno metabólico y al síndrome epiléptico.

Deficiencia del transportador de glucosa (Glut 1)
Deficiencia de piruvato deshidrogenasa
Epilepsia mioclónica grave (síndrome de Dravet)
Espasmos infantiles
Epilepsia mioclónica atónica (síndrome de Doose)
Síndrome de Lennox-Gastaut
Encefalopatía epiléptica con punta-onda continua durante el sueño
Síndrome de Landau-Kleffner
Encefalopatía con convulsiones focales refractarias inducidas por la fiebre (FIRES)
Otras (epilepsias focales estructurales y de causa desconocida)

por efectividad con ella y conforme no se obtuvieron los resultados esperados con los nuevos FAE [14].

Hoy en día se considera que la DC es una terapia opcional segura y efectiva no sólo para niños [15], sino también para adultos con epilepsia refractaria [1,16-19].

Aunque se han publicado numerosas series de pacientes, hasta hace poco faltaban datos de ensayos controlados [1,2,20-29]. En el año 2008, Neal et al [7] realizaron un ensayo controlado y aleatorizado que demostraba la eficacia de la DC en niños con epilepsia resistente a los fármacos.

La DC se ha usado aisladamente en algunos países en Latinoamérica [30], y son pocas las publicaciones sobre ésta en lengua española.

Hace casi dos décadas, el neuropediatra Dr. Fejerman introdujo la DC en Argentina en el Hospital Garrahan junto con un equipo de médicos especialistas y licenciados en nutrición infantil.

La primera serie de 18 pacientes se publicó en el año 1998 [21]. Un aporte especial de este grupo durante la coordinación del Dr. Caraballo fue el especial interés en centrarse en la indicación de la DC en síndromes epilépticos específicos; puntualmente, el síndrome de Dravet [23] y la epilepsia con crisis mioclónicas atónicas [24]. Otro grupo que contribuyó al uso de la DC en Argentina fue el del Dr. Panico [31], especialmente en relación con el estudio de los efectos adversos de ésta [32].

Hasta la actualidad, varios consensos nacionales e internacionales ofrecen guías prácticas para el uso

correcto de la DC. El primero fue llevado a cabo por Klepper et al [33], en un intento de establecer estándares terapéuticos para la utilización de la DC en los países de habla alemana. En el año 2009 el Grupo Internacional de Estudio de la Dieta Cetogénica, convocado por The Charlie Foundation, publicó las recomendaciones para el manejo óptimo de niños que reciben la DC en un documento de consenso basado en la opinión de expertos especialistas de diferentes partes del mundo [34], y en el año 2011 se publicó el consenso italiano para ofrecer protocolos estandarizados y recomendaciones terapéuticas para los grupos que se encontrasen trabajando con la DC en ese país [35].

Considerando la falta de bibliografía en castellano, es necesario establecer directrices para emplear la DC adecuadamente y así expandir su conocimiento y utilización en países hispanoparlantes.

El Grupo Nacional de Dieta Cetogénica, dependiente de la Sociedad Argentina de Neurología Infantil, elaboró este consenso para estandarizar el uso de DC en los distintos centros basándose en la bibliografía publicada y en la experiencia de la práctica clínica. El grupo está formado por neuropediatras, médicos nutricionistas y licenciadas en nutrición de cinco provincias de Argentina pertenecientes a 10 centros que aplican la DC como tratamiento de la epilepsia refractaria. La formación de un grupo nacional interdisciplinario, y la publicación de este consenso, ofrece la posibilidad de orientar a nuevos centros en su implantación.

En este consenso se expondrán temas tales como la selección del paciente, el asesoramiento a la familia previo al comienzo del tratamiento, consideraciones al iniciar la DC, interacciones de ésta con la medicación anticonvulsionante, los suplementos, el mantenimiento de los niños en la DC, el control de efectos adversos y la retirada de dicha dieta.

## Selección del paciente

En los pacientes que desarrollan epilepsia refractaria, las terapias alternativas o no farmacológicas (como la terapia dietética) pueden ser muy eficaces y se deben considerar una opción válida de forma precoz durante este tratamiento [34]. En los últimos años, la evidencia de la efectividad de la DC ha crecido sustancialmente.

Existen determinados síndromes epilépticos en los cuales la DC ha demostrado ser eficaz en el control de las crisis (Tabla I). En otros síndromes la eficacia no está totalmente definida, pero se considera que la DC puede incluirse como una opción válida

de tratamiento para lograr el control de las crisis. Sin embargo, en ciertas enfermedades la DC está totalmente contraindicada.

Especial importancia revisten las llamadas ‘enfermedades metabólicas’, las cuales se deberán tener en cuenta ya desde la anamnesis, considerando los antecedentes, la evolución clínica y datos de laboratorio del paciente. Estas enfermedades algunas veces requieren consultas específicas; en esos casos, se derivará a los pacientes a centros de referencia.

Una correcta selección y evaluación del paciente es muy importante para aumentar la posibilidad de éxito y para lograr el mejor manejo clínico [14].

En las convulsiones refractarias a las terapias con FAE, lo indicado será probar con la DC, sin importar la edad o el sexo del paciente. Una vez que un paciente no ha respondido a por lo menos tres regímenes apropiados con FAE, la posibilidad de control de los síntomas con otro fármaco disminuye drásticamente.

La DC se considera un tratamiento de primera línea en la enfermedad por deficiencia de la enzima transportadora de glucosa (déficit de Glut 1) [36] y en la enfermedad por deficiencia del complejo piruvato deshidrogenasa [37] (Tabla I). En ambas condiciones, la DC proporciona las cetonas que sobrepasan el defecto metabólico y sirven como combustible alternativo para el cerebro [34]; por lo tanto, se deberá aplicar la DC lo antes posible después del diagnóstico [14].

La DC también es una opción válida en presencia de toxicidad inaceptable a los FAE. Además, se debe intentar este tratamiento en los pacientes con epilepsia focal que no son candidatos a la cirugía y en aquellos en los que la cirugía ha fallado.

En cuanto a los síndromes epilépticos, varios autores indican que la DC resulta especialmente efectiva en el síndrome de Dravet [23], en la epilepsia mioclónica astática [20,24,38-41], en el síndrome de Rett [42-44], en el síndrome de Landau-Kleffner [45], en el síndrome de encefalopatía epiléptica con punta-onda continua durante el sueño lento y en el síndrome de Lennox-Gastaut [46]. Puede ser beneficiosa en niños con el síndrome de West (espasmos infantiles) que son refractarios a los corticoesteroides y otros fármacos [26,47-49], y también se ha hallado beneficio con la DC en niños con síndrome epiléptico por infección febril, aunque hasta el año 2013 no se haya podido encontrar en ellos etiología infecciosa, metabólica o genética [49-52].

Además, la DC ha sido útil en una serie de enfermedades asociadas con epilepsia, como la enfermedad de Lafora [52], la esclerosis tuberosa [53-56], la lipofuscinosis infantil tardía [57] y la panencefalitis

esclerosante subaguda [58]. También puede ser beneficiosa en algunos trastornos metabólicos, como la deficiencia de fosfofructocinasa [59], la glucogenosis tipo V [60] y los trastornos mitocondriales del complejo de la cadena respiratoria [61]. En estos casos se puede considerar rápidamente probar con la DC durante el tratamiento.

Sin embargo, la DC está contraindicada en varios trastornos específicos. La adaptación metabólica a la DC implica un cambio del uso de hidratos de carbonos al uso de lípidos como fuente energética primaria. Los pacientes con trastornos del metabolismo de las grasas no pueden metabolizar los ácidos grasos y, en estos casos, la DC haría que el cuerpo consumiese sus reservas proteicas como combustible, lo que llevaría a la acidosis y, finalmente, al coma y la muerte. Por lo tanto, la DC está totalmente contraindicada en la deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 1 o 2, la deficiencia de carnitina translocasa, los defectos de  $\beta$ -oxidación, la deficiencia de piruvato carboxilasa y la porfiria [55,61].

El uso de la DC en combinación con la estimulación vagal puede tener un efecto sinérgico [62].

Cabe destacar que la DC se puede utilizar en todos aquellos pacientes que presenten epilepsia refractaria y cumplan con los criterios de inclusión y en los que se hayan descartado los trastornos metabólicos antes descritos. Recientemente, se ha incrementado el uso de la DC en el tratamiento de los estados epilépticos focales refractarios [49,50].

### Preparación del paciente antes del inicio de la dieta cetogénica

Una cuidadosa preevaluación es crucial, ya que la selección correcta del paciente se relaciona con las probabilidades de respuesta terapéutica favorable que tendrá la DC [3,35]. Durante el proceso de preadmisión se fija una cita con el paciente y sus cuidadores para una evaluación sistematizada e individualizada por parte del equipo interdisciplinar, formado por un neuropediatra, un médico especialista en nutrición y un licenciado en nutrición. Uno de los objetivos más importantes de esta consulta inicial es descartar la presencia de condiciones que puedan contraindicar la DC y evaluar factores de riesgo que puedan complicar ésta una vez comenzada [34].

El asesoramiento a la familia es una parte fundamental en esta preevaluación.

Antes de comenzar este tratamiento es importante la discusión de factores psicosociales, ya que éste es un tratamiento de larga duración. El equipo tratante

**Tabla II.** Evaluación de laboratorio y exámenes complementarios.

En plasma	Hemograma completo, electrolitos, estado del ácido base, proteinograma, glucemia, calcio, magnesio, fósforo, vitamina D y parathormona, lipidograma en ayunas, función renal, hepatograma, zinc y selenio (según disponibilidad)
Orina	Orina completa, calciuria y creatinuria (índice de calcio/creatinina)
Pruebas específicas	Niveles de anticonvulsivos en sangre (si es necesario), ácidos orgánicos urinarios, perfil de acilcarnitinas séricas, ácido láctico, ácido pirúvico y betahidroxibutirato en sangre en ayunas y posprandial
Tests auxiliares	Ecografía abdominorrenal, radiografía de muñeca (edad ósea), electrocardiograma, electroencefalograma, resonancia magnética, líquido cefalorraquídeo y ecocardiograma

deberá asegurarse de que los padres o cuidadores a cargo comprendan el grado de compromiso que deberán asumir al administrar la DC al niño, específicamente la importancia de la adhesión estricta a ella, la necesidad de cumplir con la suplementación vitamínica y de minerales de manera regular [34] e identificar los síntomas de posibles efectos adversos. Es también importante detectar problemas de conducta o de personalidad en el niño que puedan complicar el adecuado cumplimiento. Asimismo, se debe averiguar anticipadamente con qué recursos familiares se cuenta para iniciar y mantener el tratamiento, tanto en lo que se refiere a la comprensión y aceptación como al nivel socioeconómico.

El neuropediatra evaluará la epilepsia para identificar las crisis, su frecuencia y etiología. Ante la falta de un claro diagnóstico del tipo de epilepsia, se deberá efectuar una evaluación para las encefalopatías epilépticas evolutivas progresivas y se pedirán estudios completos en sangre y orina (ácidos orgánicos de orina, aminoácidos, amonio, ácido láctico y un perfil de acilcarnitina) [35].

Se detallará qué tratamientos con FAE ha tomado el paciente y cuáles está recibiendo en el momento de la consulta.

Se realizarán estudios electroencefalográficos (EEG) de vigilia y de sueño y una resonancia magnética para identificar a aquellos pacientes que sean candidatos potenciales para cirugía de la epilepsia.

En los niños también será útil establecer el grado de desarrollo psicomotor y neurocognitivo para poder evaluar los resultados de la DC en estos aspectos [35].

El médico clínico especialista en nutrición realizará una anamnesis y una exploración física detalladas que incluyan tanto la historia dietética como una antropometría completa (peso, talla y pliegues cutáneos) para diagnosticar cuál es la valoración nutricional previa del paciente.

Se controlarán todos los medicamentos que el niño esté tomando, por el contenido de hidratos de carbono, y se considerará un cambio a preparaciones con menor contenido o sin hidratos de carbono para que no interfieran con la DC.

Resulta importante descartar la existencia de patologías asociadas que podrían condicionar o influir en el éxito o el fracaso de la DC (reflujo gastroesofágico, enfermedad hepática, estreñimiento, miocardiopatía, acidosis metabólica secundaria a FAE, etc.) [34].

En los pacientes con antecedentes familiares o personales de litiasis renal o de cardiopatía, es recomendable efectuar un estudio con ecografía renal o un estudio ecocardiográfico [34].

Se identificarán posibles problemas de masticación y deglución, que demandarán estrategias de nutrición especiales [3].

Se solicitarán estudios de laboratorio (Tabla II) antes de comenzar con la DC para conocer el estado metabólico y nutricional previo.

El licenciado en nutrición analizará los datos del registro alimentario de 72 h realizado por los padres o cuidadores y llevará a cabo simultáneamente una encuesta dietética. Esto permitirá conocer el aporte calórico que está recibiendo el paciente, sus hábitos alimentarios, determinar posibles alergias o intolerancias a alimentos y considerar preferencias personales, culturales y religiosas. De esta manera se realizará de forma precisa el cálculo calórico que asegurará una correcta nutrición y un crecimiento adecuado del paciente durante el tratamiento, además de valorar el tipo de DC que se empleará y la forma de inicio acorde a cada caso.

### Inicio de la dieta cetogénica

Se utilizan diferentes tipos de DC según los hábitos alimentarios, los requerimientos nutricionales del paciente y la experiencia del centro hospitalario.

Existen variaciones en las relaciones entre lípidos y carbohidratos + proteínas (4 a 1 o 3 a 1), así como en la fuente lipídica (triglicéridos de cadena larga o media), sin ser diferentes en su efectividad, aunque sí en la tolerabilidad y aceptación.

Más recientemente, dietas alternativas (también denominadas ‘intervenciones metabólicas’) como la dieta Atkins modificada y la dieta del bajo índice glucémico se han desarrollado para facilitar la adhesión y aceptación al tratamiento, aunque aún faltan estudios que demuestren su eficacia y experiencia en nuestros centros como para recomendar su utilización.

### Protocolos con o sin ayuno

Si bien la cetosis puede inducirse tras un corto período de ayuno, no es una condición estrictamente necesaria para provocar y mantener una condición metabólica de cetonemia. Por lo tanto, deberá pensarse, según el paciente que se va a tratar, si el ayuno puede resultar útil o no en el momento de iniciar la DC en un niño con epilepsia refractaria.

La ventaja del ayuno consiste básicamente en la de acortar el tiempo en lograr cetosis, pero en el caso de efectuarlo existe un riesgo de hipoglucemia y deshidratación, así como de estrés psicológico, además del coste de hospitalización y la realización de mayor cantidad de controles sanguíneos para la monitorización de las glucemias y el estado hídrico.

En estudios que compararon ambas modalidades [63] no se encontraron diferencias significativas en el tiempo en lograr cetosis marcada entre los dos grupos (los que ayunaban y los que no), aunque tampoco se hallaron diferencias en la incidencia de hipoglucemias entre ambos.

### Ambulatorio frente a ingreso

En cuanto a la modalidad de ingreso habitual (del protocolo original) frente a seguir la instrucción de manera ambulatoria, los estudios no reflejan diferencias significativas entre las dos modalidades en lo que atañe al control de las convulsiones [63].

Últimamente, debido a varios factores (disponibilidad de camas para el ingreso, características de la familia, posibilidades socioeconómicas de traslado, etc.), se comenzó a emplear la modalidad ambulatoria de inicio de la DC, cuya efectividad se ha constatado [64].

En el caso de llevar a cabo la instrucción de manera ambulatoria, deberá contarse con un hospital de día o unidad metabólica para realizar los controles de glucemia y cetonuria del paciente e instruir a las familias en la preparación de la DC y en las técnicas de controles que requiere el tratamiento, monitorizando la aparición de efectos adversos si los hubiera.

### Aspectos nutricionales durante la introducción de la dieta cetogénica

La introducción y monitorización de la DC en niños requiere un equipo interdisciplinar y especializado en este tratamiento que pueda hacer una correcta valoración del estado nutricional con el objetivo de lograr una adecuada prescripción de energía

y de nutrientes y de realizar un buen seguimiento nutricional, con los ajustes correspondientes que aseguren el crecimiento y desarrollo de acuerdo con las potencialidades del paciente.

### Cálculo del requerimiento energético, proteico, de micronutrientes y de líquidos

La DC es una dieta descompensada en el contenido de macro y micronutrientes, ya que, para obtener un nivel de cetosis adecuado para el control de las convulsiones, se deben administrar cantidades muy bajas de carbohidratos y altas cantidades de grasas en una relación rígida y constante. Este desequilibrio de macro y micronutrientes debe estar cuidadosamente monitorizado en los niños tratados para no ocasionar problemas nutricionales que pueden surgir tanto por exceso (de energía, grasas saturadas) [65] como por déficit (energético, proteico, de vitaminas y minerales) que puedan condicionar la salud y el crecimiento del paciente.

Por lo tanto, es muy importante proveer una ingesta energética adecuada para evitar el catabolismo proteico y mantener un crecimiento adecuado. Lo ideal, si se cuenta con el equipamiento, es medir el gasto energético basal por medio de una calorimetría indirecta, previa al comienzo de la DC y luego cada tres meses para ajustar los requerimientos energéticos de manera individualizada. Si no se cuenta con dicho equipamiento, se podrán estimar los requerimientos energéticos según los requerimientos de energía [66] y se deberá tener en cuenta el nivel de actividad física, el número de crisis y los requerimientos por crecimiento.

El aporte proteico se calculará según las recomendaciones proteicas diarias –*recommended dietary allowances* (RDA)– de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO)/Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2007 [67]. En general se utilizará 1 g/kg/día en niños mayores de 1 año y una media de 1,5 g/kg/día en menores de 1 año debido a las necesidades de rápido crecimiento. Las proteínas deben ser de alto valor biológico (ricas en aminoácidos esenciales).

El aporte hídrico total se calculará según el requerimiento basal por peso (1-10 kg: 100 mL/kg; 10-20 kg: 1.000 + 50 mL/kg; > 20 kg: 1.500 + 20 mL/kg).

Siempre es necesaria una adecuada suplementación con vitaminas y minerales debido a la poca variabilidad en la oferta de macronutrientes y de alimentos que tiene este tratamiento. La DC clásica es deficitaria en minerales y vitaminas, por lo que los pacientes deben recibir suplementos durante todo el tratamiento con estos micronutrientes sin conte-

nido de hidratos de carbono. Es particularmente importante la suplementación con calcio, ya que estos niños se encuentran en riesgo de osteopenia y osteoporosis debido al uso prolongado de anticonvulsivos [68,69]. Han de recibir también, en caso de que lo requieran, suplementos de vitamina D y se deberá promover la exposición solar. Es importante la monitorización de rutina de la densidad mineral ósea y el metabolismo fosfocálcico.

### Cambios en la composición corporal con la dieta cetogénica

Si bien el control del peso corporal es de utilidad práctica, la medición aislada de éste no permite evaluar los cambios en el contenido de masa magra o masa grasa provocados por el cambio dietético. Es de interés llevar a cabo mediciones con otras técnicas de composición corporal en estos pacientes, antes y durante el tratamiento (pliegues, impedancia bioeléctrica, absorciometría de rayos X de energía dual, etc.), en los centros donde se realiza investigación clínica, ya que aún son métodos nuevos y no hay prácticamente estudios de composición corporal que valoren los cambios antes, durante y después del tratamiento [65].

### Metodología de inicio del tratamiento o protocolo de tratamiento durante el ingreso

La DC clásica es la más utilizada en Argentina. El inicio del tratamiento con DC tradicionalmente se efectúa previo ingreso, siguiendo el protocolo del Hospital Johns Hopkins [2].

La DC de Atkins modificada, considerada una terapia alimentaria alternativa [14], se utiliza en nuestra experiencia sólo en los casos en los cuales la DC clásica resultaría inmanejable (adolescentes con muy buen estado cognitivo, con una vida educativa y social habitual y que no acepten otro tipo de intervención alimentaria).

En la DC clásica, el cociente cetoanticetógeno más utilizado es 4 a 1, es decir, que por cada 4 g de grasas se aporta 1 g de proteínas más hidratos de carbono (el 90% de la energía proviene de las grasas y un 10% de la combinación de proteínas más hidratos de carbono). En menores de 2 años y en pacientes muy afectados clínicamente puede usarse una relación de 3 a 1.

El cálculo calórico y proteico se hace de acuerdo con los requerimientos diarios recomendados de FAO/OMS 2004, teniendo además en cuenta los datos antropométricos del paciente, de manera que se puede disminuir hasta un 15% el valor calórico o

aumentarlo hasta un 15% según las condiciones de actividad y de estado nutricional del paciente. También se consideran los datos obtenidos por el registro efectuado por padres y cuidadores y la anamnesis alimentaria.

La forma de alcanzar el cociente cetoanticetógeno requerido difiere según la modalidad de inicio: con ingreso o ambulatoria.

En el paciente ingresado se puede comenzar con un ayuno corto (12-16 h), cubriendo las necesidades hídricas. Luego se inicia la alimentación aportando un tercio del valor calórico total planificado y se progresa cada dos o tres comidas hasta llegar al 100% de la prescripción dentro de los tres días posteriores al comienzo del tratamiento.

El inicio ambulatorio de la alimentación con relación cetogénica se lleva a cabo tomando como base el protocolo de Vaisleib et al [64], utilizando cuatro comidas de relación de 1 a 1 e incrementando diariamente el cociente hasta alcanzar el cuarto día la relación de 4 a 1.

Cuando es preciso el uso de la alimentación enteral, se suministra una fórmula comercial de relación cetogénica de 4 a 1 (Ketocal<sup>®</sup>, SHS Nutricia) distribuida en cuatro tomas diarias preferentemente, teniendo en cuenta la tolerancia y la edad del paciente. La alimentación por goteo continuo puede emplearse en caso de ser necesario.

En los pacientes que se alimentan por vía oral se planifican cuatro comidas diarias, conforme a los hábitos, con selección de alimentos, consistencia y formas de preparación adecuadas a los gustos y capacidades de masticación y deglución.

Durante esta etapa de inicio tiene lugar el entrenamiento del paciente y su familia, proporcionando un plan de alimentación, con realización de ejercicios y entrega de recetarios para la práctica. Se evalúa la comprensión para la aplicación de la DC en el hogar y se da un formulario de registros que los cuidadores deben rellenar cuidadosamente.

En la DC clásica, independientemente de la modalidad de inicio, se controlarán los parámetros vitales, la cetonuria en cada micción y la glucemia cada 8 horas hasta que el paciente reciba la totalidad de la DC calculada.

La cifra de cetonuria de 80 mg/dL se considera adecuada. Cifras más altas (150-160 mg/dL) a veces no se toleran bien y pueden llegar a dar dolor abdominal u otras molestias, sobre todo en los pacientes más pequeños. Como las cifras de cetonas suelen ser fluctuantes, buscar cifras medias de 80 mg/dL parecería razonable. De todas maneras, durante el seguimiento personalizado del paciente pueden darse recomendaciones más específicas al respecto.

Si el paciente no alcanza a la semana el nivel de cetonuria requerido idealmente, y el equipo corrobora que no existen errores en el cumplimiento de la DC, pueden utilizarse distintas estrategias; entre ellas, incorporar triglicéridos de cadena media en reemplazo de triglicéridos de cadena larga en pequeñas proporciones según tolerancia o aumentar el cociente cetoantictetogéno.

### Fármacos antiepilépticos y dieta cetogénica

Como es frecuente utilizar la DC en pacientes con epilepsia refractaria a los FAE, habitualmente se agrega la DC al último régimen farmacológico. Sin embargo, existe poca información acerca de las interacciones farmacocinéticas entre los FAE y la DC [34]. Por el momento, parecería que la DC no cambia significativamente las concentraciones en plasma de los FAE más comúnmente usados en niños y, por lo tanto, no parece necesario ajustar las dosis de los FAE antes de empezar la DC [68].

Los efectos adversos de muchos FAE incluyen somnolencia, náuseas, vómitos y estreñimiento, que pueden interferir con la ingesta nutricional [69].

Tampoco se sabe mucho acerca de los FAE que funcionan especialmente bien con la DC. Hay alguna evidencia de un efecto sinérgico entre la DC y el topiramato y la zonisamida [70].

La deficiencia de carnitina puede producirse o empeorarse [71] con la introducción de la DC en pacientes medicados con ácido valproico. Eso no significa que no puedan usarse positivamente las dos intervenciones juntas. En estos casos se requiere el control de la carnitina para la suplementación si es necesaria, dado que el déficit de carnitina puede traer consecuencias serias para el paciente.

En nuestra región, por distintos motivos (coste, complejidad, etc.), la dosificación de carnitina no se efectúa de forma rutinaria en todos los centros. Por este motivo, se suplementa de forma empírica a aquellos pacientes con antecedentes de tratamiento prolongado con ácido valproico.

La preocupación acerca de la combinación de la DC con el topiramato o con los inhibidores de la anhidrasa carbónica se basa mayormente en los efectos adversos similares, es decir, la acidosis metabólica y la litiasis renal. Sin embargo, diferentes estudios muestran que el uso de estos medicamentos con la DC es seguro y no causa un aumento de riesgo de cálculos renales. Solamente podría existir un incremento mínimo en el riesgo de acidosis sintomática [72]. Por lo tanto, se recomienda controlar los niveles de bicarbonato, dar citratos orales como

tratamiento preventivo contra la litiasis y evaluar individualmente la evolución.

Los FAE que inducen enzimas microsomales hepáticas, incluyendo el fenobarbital, la fenitoína y la carbamacepina, están asociados con niveles disminuidos de ácido fólico. La suplementación con folato junto con estas medicaciones puede mejorar el control de crisis a través de una mejor farmacocinética y farmacodinámica [69,73].

Uno de los objetivos de la DC es la suspensión de los FAE, generalmente después de unos meses de buena respuesta al tratamiento. En los pacientes con síndromes en los cuales las crisis pueden desaparecer definitivamente se pueden retirar los fármacos antes, pero en aquellos con síndromes estructurales o secundarios a lesiones cerebrales no se interrumpe fácilmente el tratamiento farmacológico.

La reducción del fenobarbital y las benzodiacepinas debe realizarse con cuidado, ya que se ha observado con frecuencia un aumento en el número de crisis [34].

Los farmacéuticos pueden desempeñar un papel importante en la restricción de medicamentos con un alto contenido de hidratos de carbono, para asegurar el mantenimiento de la cetosis y el control de las crisis.

### Efectos adversos de la dieta cetogénica

La DC no es un tratamiento inocuo. Dado que se trata de un plan alimentario no equilibrado tanto en macro como en micronutrientes, puede causar déficits nutricionales en energía, proteínas, minerales y vitaminas y exceso de lípidos [65], con riesgo de ocasionar efectos secundarios no deseados. Sin embargo, estos efectos no son generalmente graves y en pocos pacientes es necesaria la interrupción de la DC [34].

Durante la fase de introducción de la DC las complicaciones se pueden prevenir. Una de las más frecuentes es el aumento excesivo de la acidosis metabólica, y otras, las manifestaciones gastrointestinales como el dolor abdominal e intolerancia a la alimentación con riesgo de deshidratación e hipoglucemia, principalmente en pacientes que permanecen con períodos prolongados de ayuno o con bajas ingestas de líquidos (por alteración del mecanismo de la sed). Menos frecuente, pero de gran importancia por la dificultad en su manejo, es la aparición de trastornos de la conducta alimentaria, como la pérdida del apetito, el rechazo a los alimentos y a los líquidos e incluso vómitos autoinducidos. En los pacientes con retraso mental, estas condiciones resul-

tan difíciles de evaluar y pueden complicar el uso de la DC.

En la fase de mantenimiento, la dislipidemia (tanto en el colesterol como en los triglicéridos) y las alteraciones gastrointestinales como el estreñimiento, las náuseas y vómitos y la exacerbación del reflujo gastroesofágico son las complicaciones más habituales. En esta etapa también pueden aparecer alteraciones metabólicas como acidosis, hipocalcemia, hipomagnesemia, carnitina baja (principalmente en pacientes que reciben ácido valproico), anemia y deficiencias de elementos traza como el selenio, el cobre y otros. Estas últimas manifestaciones se pueden y deben evitar totalmente a través de una monitorización estricta y la suplementación adecuada de micronutrientes [33].

Una consideración especial merecen las alteraciones óseas. Dado que los FAE interfieren con el metabolismo fosfocálcico y la vitamina D y que muchos de los pacientes no deambulan y presentan baja exposición solar y acidosis, éstos constituyen una población con riesgo elevado de desarrollar osteopenia y posibles fracturas. La DC puede empeorar el metabolismo óseo y lo que esto implica si no se realizan el seguimiento y aporte de dichos suplementos de manera adecuada [74].

De menor incidencia, pero descritas en la bibliografía, son la litiasis renal, la pancreatitis y la litiasis vesicular. Se debe tener presente que es difícil valorar si estos últimos eventos están relacionados con la DC, con los FAE o si son secundarios a la enfermedad de base [75,76].

Con respecto al efecto que la DC ejerce sobre el crecimiento, los datos son contradictorios. Se ha descrito retraso del crecimiento en la talla asociado a acidosis [77]. Sin embargo, debe considerarse que, a diferencia del período anterior (donde la restricción calórica y de líquidos constituía al menos uno de los mecanismos que llevaban al mal progreso tanto del peso como de la talla), con su modificación en los últimos años probablemente este efecto adverso no se observe o sea de menor importancia [78].

Se debe valorar precozmente la consulta o derivación a centros más especializados ante situaciones de dificultades o complicaciones en cuanto a la evolución clínica, nutricional, metabólica o del agravamiento del estado neurológico del paciente.

### Controles nutricionales tras la instrucción

Se deberá asegurar la provisión adecuada de la DC, de los suplementos con micronutrientes y la medicación anticonvulsivante en cada una de las visitas.

El cumplimiento y la adhesión de la DC se objetivará mediante un formulario de registros de alimentos, líquidos, cetonurias y frecuencia de crisis y la asistencia a todas las consultas indicadas con el equipo tratante.

### Retirada

La retirada de la DC se realiza de forma individualizada. Se aconseja mantenerla, incluso aunque no pareciera tener efectividad, por lo menos durante tres meses. Datos recientes sugieren que la respuesta a la DC es rápida, dentro de los 14 días posteriores a su inicio [55], por lo cual sería posible interrumpir el tratamiento antes de dicho plazo de tres meses [34]. Si la familia decide continuar la DC a pesar de una aparente falta de respuesta, por una mejoría en su estado de alerta u otros motivos de progreso, éstos se deberán objetivar, comentar con la familia y considerar por parte de los médicos [34].

Si las crisis empeoran algunos días después de iniciar la DC, es necesario interrumpirla de inmediato.

En los niños que tienen una reducción de las crisis de más del 50%, generalmente se interrumpe la DC después de los dos años. Sin embargo, cuando se logró un control de las crisis de más del 90% y si no hay efectos adversos importantes, es posible mantener el tratamiento por períodos de hasta 6-12 años [34,79].

Los pacientes con deficiencia de Glut 1 y de piruvato deshidrogenasa o esclerosis tuberosa pueden necesitar más tiempo en la DC.

Se aconseja realizar un EEG de rutina antes de la interrupción de la DC.

En general, la interrupción de la DC requiere una valoración y consideraciones entre los médicos de neurología y nutrición que han seguido al paciente para tomar la mejor decisión.

Si es necesario retirar la DC de forma inmediata, en caso de efectos secundarios graves o empeoramiento de las crisis, se recomienda que se haga bajo control exhaustivo, incluso en una unidad de cuidados intensivos, por el posible riesgo de una exacerbación de la epilepsia [14].

De los niños que se encuentran libres de crisis, el 80% permanecerá sin crisis después de suspender la DC. La probabilidad de recurrencia es más alta en los pacientes con actividad epileptiforme en el EEG, anormalidades en las neuroimágenes y con esclerosis tuberosa [56].

La retirada se lleva a cabo disminuyendo en un lapso de dos a tres meses el cociente cetoanticeto-

génico de manera progresiva (4 a 1, 3 a 1, 2 a 1 y 1 a 1) hasta reincorporar los alimentos ricos en hidratos de carbono.

## Conclusión

La DC es un tratamiento útil para los pacientes pediátricos y adultos con epilepsia intratable, incluso en algunas epilepsias catastróficas en la niñez [76]. Es fundamental la educación y colaboración del paciente y la familia. El tratamiento con una monitorización cuidadosa debe realizarlo un equipo interdisciplinar experimentado, siguiendo un protocolo.

Aún queda mucho por investigar acerca de la DC. Un protocolo de atención basado en un consenso nacional y el desarrollo futuro de guías o normas de atención en habla hispana ofrecerán la posibilidad de llevar a cabo estudios multicéntricos y serán útiles para orientar a nuevos centros en la implantación de la DC.

## Bibliografía

- Caraballo RH, Vining E. Ketogenic diet. *Handb Clin Neuro* 2012; 108: 783-93.
- Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly LM. The efficacy of the ketogenic diet –1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 1998; 102: 1358-63.
- Freeman JM, Kossoff EH, Freeman JB, Kelly MT. The ketogenic diet: a treatment for epilepsy in children and others. 4 ed. New York: Demos; 2006.
- Stafstrom CE, Rho JM. *Epilepsy and the ketogenic diet*. Totowa, NJ: Humana Press; 2004.
- Stafstrom C, Vining E, Rho J. Ketogenic diet. In Engel J, Pedley T, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 1377-85.
- Kossoff EH, McGrogan JR. Worldwide use of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005; 46: 280-9.
- Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 500-6.
- Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 1109-17.
- Panico L. Manual de tratamiento dietético de la epilepsia: dieta cetogénica. *Rev Med Santa Fe* 1997; 30: 13-21.
- Guelpa G, Marie A. La lutte contre l'épilepsie par la désintoxication et par la rééducation alimentaire. *Revue de Therapie Medico-Chirurgicale* 1911; 78: 8-13.
- Geyelin HR. Fasting as a method for treating epilepsy. *Med Rec* 1921; 99: 1037-9.
- Wilder RM. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bull* 1921; 2: 307-8.
- Peterman MG. The ketogenic diet in epilepsy. *JAMA* 1925; 84: 1979-83.
- Lee PR, Kossoff EH. Dietary treatments for epilepsy: management guidelines for the general practitioner. *Epilepsy Behav* 2011; 21: 115-21.
- Pablos-Sánchez T, Oliveros-Leal L, Núñez-Enamorado N, Camacho-Salas A, Moreno-Villares JM, Simón-De las Heras R. Experiencia en el tratamiento con dieta cetogénica de la epilepsia refractaria en la edad pediátrica. *Rev Neurol* 2014; 58: 55-62.
- Barborka CJ. Epilepsy in adults: results of treatment by ketogenic diet in one hundred cases. *Arch Neurol* 1930; 6: 904-14.
- Sirven J, Whedon B, Caplan D, Liporace J, Glosser D, O'Dwyer J. The ketogenic diet for intractable epilepsy in adults: preliminary results. *Epilepsia* 1999; 40: 1721-6.
- Mady MA, Kossoff EH, McGregor AL, Wheless JW, Pyzik PL, Freeman JM. The ketogenic diet: adolescents can do it, too. *Epilepsia* 2003; 44: 847-51.
- Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR, Vinning EP. A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia* 2008; 49: 316-9.
- Vining EP, Freeman JM, Ballabam-Gil K, Camfield CS, Camfield PR, Holmes GL, et al. A multi-center study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol* 1998; 55: 1433-7.
- Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, Funatsuka M, Sarakuchi M, Shirakawa S, et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics* 2002; 33: 122-32.
- Caraballo RH, Trípoli J, Escobal L, Cersósimo R, Tenenbaum S, Palacios C. Dieta cetogénica: eficacia y tolerabilidad en epilepsia refractaria en pediatría. *Rev Neurol* 1998; 26: 61-4.
- Caraballo RH, Cersósimo RO, Sakr D, Fejerman N. Ketogenic diet in refractory epilepsies in childhood efficacy and tolerability according to epileptic syndrome. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 6): S195.
- Caraballo RH, Cersósimo RO, Sakr D, Cresta A, Escobal N, Fejerman N. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2005; 46: 1539-44.
- Caraballo RH, Cersósimo RO, Sakr D, Cresta A, Escobal N, Fejerman N. Ketogenic diet in patients with myoclonic-astatic epilepsy. *Epileptic Disord* 2006; 8: 151-5.
- Fejerman N, Caraballo R, Cersósimo R. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome and myoclonic epilepsies in infancy and early childhood. *Adv Neurol* 2005; 95: 299-305.
- Eun S, Kang H, Kim D. Ketogenic diet for treatment of infantile spasms. *Brain Dev* 2006; 28: 566-71.
- Cross JH, Neal EG. The ketogenic diet –update on recent clinical trials. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 8): S6-10.
- Nordli DR Jr, Kuroda MM, Carroll J, Koenigsberger DY, Hirsh LJ, Bruner HJ, et al. Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics* 2001; 108: 129-33.
- Kossoff EH, Caraballo RH, Du Toit T, Kim HD, MacKay MT, Nathan JK, et al. Dietary therapies: a worldwide phenomenon. *Epilepsy Res* 2012; 100: 205-9.
- Panico L, Ríos VG, Demartini MG, Carniello MA. Complicaciones del tratamiento dietético para epilepsia con dieta cetogénica. *Rev Neurol Arg* 2005; 30: 98-104.
- Ríos VG, Panico LR, Demartini MG, Carniello MA. Complications of treatment of epilepsy by a ketogenic diet. *Rev Neurol* 2001; 33: 909-15.
- Klepper J, Leiendecker B, Riemann E, Baumeister FA. The ketogenic diet in German-speaking countries: update 2003. *Klin Padiatr* 2004; 216: 277-85.
- Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Bergqvist AG, Blackford R, et al; Charlie Foundation, 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; 50: 304-17.
- Veggiotti P, Burlina A, Coppola G, Cusmai R, De Giorgis V, Guerrini R, et al. The ketogenic diet for Dravet syndrome and other epileptic encephalopathies: an Italian consensus. *Epilepsia* 2011; 52 (Suppl 2): S83-9.
- Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome –2007 update. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 707-16.
- Wexler ID, Hemalatha SG, McConnell J, Buist NR, Dahl HH, Berry SA, et al. Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. Studies in patients with identical mutations. *Neurology* 1997; 49: 1655-61.
- Laux LC, Devonshire KA, Kelley KR, Goldstein J, Nordli DR Jr.

- Efficacy of the ketogenic diet in myoclonic epilepsy of Doose. *Epilepsia* 2004 (Suppl 7); 45: S251.
39. Kilaru S, Bergqvist AG. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Epilepsia* 2007; 48: 1703-7.
  40. Korff C, Laux L, Kelley K, Goldstein J, Koh S, Nordli D Jr. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy): a retrospective study of 16 patients. *J Child Neurol* 2007; 22: 185-94.
  41. Kelley SA, Kossoff EH. Doose syndrome (myoclonic astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 988-93.
  42. Haas RH, Rice MA, Trauner DA, Merritt TA. Therapeutic effects of a ketogenic diet in Rett syndrome. *Am J Med Genet Suppl* 1986; 1: 225-46.
  43. Liebhauer GM, Riemann E, Baumeister FA. Ketogenic diet in Rett syndrome. *J Child Neurol* 2003; 18: 74-5.
  44. Giampietro PF, Schowalter DB, Merchant S, Campbell LR, Swink T, Roa BB. Widened clinical spectrum of the Q128P MECP2 mutation in Rett syndrome. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 320-4.
  45. Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka LM, Brooks-Kayal AR. Treatment of acquired epileptic aphasia with the ketogenic diet. *J Child Neurol* 1999; 14: 696-701.
  46. Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R, Ríos 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; 20: 640-5.
  47. Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, Hladky HD, Freeman JM, Vining EP. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2002; 43: 1168-71.
  48. Caraballo RH. Nonpharmacologic treatments of Dravet syndrome: focus on the ketogenic diet. *Epilepsia* 2011; 52 (Suppl 2): S79-82.
  49. Caraballo RH, Reyes G, Avaria MF, Buompadre MC, González M, Fortini S, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome: a study of 12 patients. *Seizure* 2013; 22: 553-9.
  50. Vaccarezza M, Silva W, Maxit C, Agosta G. Estado de mal epiléptico superrefractario: tratamiento con dieta cetogénica en pediatría. *Rev Neurol* 2012; 55: 20-5.
  51. Nangia S, Caraballo RH, Kang HC, Nordli DR, Scheffer IE. Is the ketogenic diet effective in specific epilepsy syndromes? *Epilepsy Res* 2012; 100: 252-7.
  52. Cardinali S, Canafoglia L, Bertoli S, Franceschetti S, Lanzi G, Tagliabue A, et al. A pilot study of a ketogenic diet in patients with Lafora body disease. *Epilepsy Res* 2006; 69: 129-34.
  53. Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH, McGrogan JR, Freeman JM. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005; 46: 1684-6.
  54. Coppola G, Epifanio G, Auricchio G, Federico RR, Resicato G, Pascotto A. Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet. *Brain Dev* 2006; 28: 358-65.
  55. Kossoff EH, Laux LC, Blackford R, Morrison PF, Pyzik PL, Hamdy RM, et al. When do seizures improve with the ketogenic diet? *Epilepsia* 2008; 49: 329-33.
  56. Martinez CC, Pyzik PL, Kossoff EH. Discontinuing the ketogenic diet in seizure-free children: recurrence and risk factors. *Epilepsia* 2007; 48: 187-90.
  57. Nangia S, Caraballo RH, Kang HC, Nordli DR, Scheffer IE. Is the ketogenic diet effective in specific epilepsy syndromes? *Epilepsy Res* 2012; 100: 252-7.
  58. Bautista RE. The use of the ketogenic diet in a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *Seizure* 2003; 12: 175-7.
  59. Swoboda KJ, Specht L, Jones HR, Shapiro F, Di Mauro S, Karson M. Infantile phosphofructokinase deficiency with arthrogryposis: clinical benefit of a ketogenic diet. *J Pediatr* 1997; 131: 932-4.
  60. Busch V, Gempel K, Hack A, Muller K, Vorgerd M, Lochmuller H, et al. Treatment of glycogenesis type V with ketogenic diet. *Ann Neurol* 2005; 58: 341.
  61. Kang HC, Lee YM, Kim HD, Lee JS, Slama A. Safe and effective use of the ketogenic diet in children with epilepsy and mitochondrial respiratory chain complex defects. *Epilepsia* 2007; 48: 82-8.
  62. Kossoff EH, Pyzik PL, Rubenstein JE, Bergquist AG, Buchhalter JR, Donner EJ, et al. Combined ketogenic diet and vagus nerve stimulation: rational polytherapy? *Epilepsia* 2007; 48: 77-81.
  63. Kim DW, Kang HC, Park JC, Kim HD. Benefits of the nonfasting ketogenic diet compared with the initial fasting ketogenic diet. *Pediatrics* 2004; 114: 1627-30.
  64. Vaisleib II, Buchhalter JR, Zupanc ML. Ketogenic diet: outpatient initiation, without fluid, or caloric restrictions. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 198-202.
  65. Tagliabue A, Bertoli S, Trentani C, Borrelli P, Veggiotti 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; 31: 246-9.
  66. United Nations University, World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations. Human energy requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. FAO Food and Nutrition Technical Report Series 1. Roma: FAO/WHO; 2004.
  67. United Nations University, World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations. Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. FAO Food and Nutrition Technical Report Series 935. Roma: FAO/WHO; 2007.
  68. Dahlin MG, Beck OM, Amark PE. Plasma levels of antiepileptic drugs in children on the ketogenic diet. *Pediatr Neurol* 2006; 35: 6-10.
  69. Gissel, Poulsen CS, Vestergord P. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density in children. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6: 267-78.
  70. Morrison PF, Pyzik PL, Hamdy R, Hartman AL, Kossoff EH. The influence of concurrent anticonvulsants on the efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2009; 50: 1999-2001.
  71. Neal EG, Zupec-Kania B, Pfeifer HH. Carnitine, nutritional supplementation and discontinuation of ketogenic diet therapies. *Epilepsy Res* 2012; 100: 267-71.
  72. Takeoka M, Riviello JJ Jr, Pfeifer H, Thiele EA. Concomitant treatment with topiramate and ketogenic diet in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 1072-5.
  73. Lewis DP, Van Dyke DC, Willhite LA, Stumbo PJ, Berg MJ. Phenytoin-folic acid interaction. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 726-35.
  74. Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA, Zimmel BS. Progressive bone mineral content loss in children with intractable epilepsy treated with the ketogenic diet. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1678-84.
  75. Vining E. Long-term health consequences of epilepsy diet treatments. Special issue: ketogenic diet and related dietary treatments. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 8): S27-9.
  76. Hartman A, Vining E. Clinical aspects of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007; 48: 31-42.
  77. Kim JT, Kang HC, Song JE, Lee MJ, Le YJ, Lee EJ, et al. Catch-up growth alter long-term implementation and weaning from ketogenic diet in pediatric epileptic patients. *Clin Nutr* 2013; 32: 98-103.
  78. 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; Apr 20. [Epub ahead of print].
  79. Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 978-81.

---

## National consensus on the ketogenic diet

**Introduction.** Epilepsy is a chronic disease with onset in infancy affecting 0.5-1% of the population. One third of the patients is refractory to antiepileptic drugs and they pose a challenge for the health care team. The ketogenic diet is an effective, non-pharmacological, alternative treatment for the management of refractory epilepsy.

**Aims.** There is a need to establish guidelines for the adequate and increased use of the ketogenic diet in Spanish-speaking countries. The National Committee on the Ketogenic Diet, consisting of paediatric neurologists, clinical nutritionists, and dietitians, of the Argentine Society of Child Neurology has developed this consensus statement to standardize the use of the ketogenic diet based on the literature and clinical experience.

**Development.** Patient selection, pre-treatment family counseling, drug interactions, micronutrient supplementation, adverse effects, and discontinuation of the diet are discussed.

**Conclusions.** The ketogenic diet is an effective treatment for children with refractory epilepsy. Education and collaboration of the patient and their family is essential. The patient should be managed by an experienced multidisciplinary team using a protocol. The formation of a national multidisciplinary team and the publication of this document provide possibilities for new centers to integrate the ketogenic diet into their treatment options.

**Key words.** Consensus. Epileptic syndromes. Ketogenic diet. Management. Refractory epilepsy. Treatment.