



Artículo Especial

Decimocuarta Lección Jesús Culebras. Dieta cetogénica, un tratamiento a medio descubrir

Fourteenth Jesús Culebras Lecture. Ketogenic diet, a half-discovered treatment

Consuelo Pedrón Giner

Sección de Gastroenterología y Nutrición. Servicio de Pediatría (pediatra jubilada). Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

Palabras clave:

Dieta cetogénica.
Tratamientos dietéticos cetogénicos. Epilepsia refractaria. Errores innatos del metabolismo. Lactantes. Niños. Adultos. Cáncer.

Resumen

La dieta cetogénica constituyó desde su inicio un planteamiento sorprendente para el tratamiento de la epilepsia. Someter al organismo a un cambio en la obtención de energía, pasando de depender de los carbohidratos a hacerlo de las grasas, pone en marcha toda una serie de rutas bioquímicas que, de forma independiente pero también complementaria, dan lugar a un conjunto de efectos que benefician al paciente. Esta búsqueda de su mecanismo de acción, de idear cómo mejorar el cumplimiento y de aprovecharla para otras enfermedades ha marcado su trayectoria. En este artículo se revisan someramente estos aspectos, haciendo hincapié en la importancia de seguir realizando investigación básica y clínica para que este tratamiento pueda aplicarse con bases científicas sólidas.

Keywords:

Ketogenic diet. Ketogenic dietary therapies. Refractory epilepsy. Inborn errors of metabolism. Infancy. Childhood. Adults. Cancer.

Abstract

The ketogenic diet was an amazing approach to treating epilepsy from its beginning. The body undergoes a change in obtaining energy, going from depending on carbohydrates to depending on fats, and then a whole series of biochemical routes are launched that, independently but also complementary, give rise to a set of effects that benefit the patient. This search for its mechanism of action, of devising how to improve compliance and take advantage of it for other diseases has marked its trajectory. This article briefly reviews these aspects, emphasizing the importance of continuing to carry out basic and clinical research so that this treatment can be applied with solid scientific bases.

Recibido: 01/02/2024 • Aceptado: 01/02/2024

Conflictos de intereses: la autora no declara conflicto de interés.

Inteligencia artificial: la autora declara no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Pedrón Giner C. Decimocuarta Lección Jesús Culebras. Dieta cetogénica, un tratamiento a medio descubrir. Nutr Hosp 2024;41(2):477-488
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05171>

Correspondencia:

Consuelo Pedrón Giner. Sección de Gastroenterología y Nutrición. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. C/ Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid
e-mail: cpedronginer@gmail.com

Señor Presidente de Honor, Presidenta y miembros de la Junta Directiva y del Comité Científico Educacional y socios de SENPE, congresistas, amigas y amigos:

Con gran honor y agrado dictaré esta Decimocuarta Lección Jesús Culebras que la SENPE ha decidido concederme en el 38 Congreso de la Sociedad que se celebra en la ciudad en que nací y en la que estudié Medicina. Este regalo no hace sino que vuelva a sentirme bienvenida y querida en esta sociedad científica en la que cabemos todos y a la que siempre estaré agradecida por todo lo que me ha enseñado.

He revisado las lecciones de mis predecesores en este reconocimiento y he aprendido de la historia de la SENPE y del papel desempeñado por Jesús Culebras, un cirujano apasionado de la nutrición, tanto en la fundación de la Sociedad en 1978 y la creación como boletín, en 1979, de la revista *Nutrición Hospitalaria*, como en el desarrollo posterior de ambas y en el posicionamiento de la revista en la escena internacional con la consecución del factor de impacto. Se necesita para ello ser una persona visionaria, perseverante e inasequible al desaliento... , cualidades que marcan a las personas que, como él, han tenido una gran proyección profesional, académica y científica en nuestro país y fuera de nuestras fronteras, principalmente en Latinoamérica.

Llegué al Hospital Niño Jesús en el año 1989 con la misión de crear y desarrollar la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética al modo de las que existían en España en el campo de los adultos. Esta es la tarea que me encomendó el Prof. Hernández, catedrático de pediatría de la UAM y a la sazón mi jefe. No había en ese momento un ejemplo o campo de doctrina pediátrico de donde beber, pero sí encontré una buena referencia en los adultos y ahí conocí la SENPE. Esta Sociedad me ha acompañado durante toda mi vida profesional y he contribuido a su desarrollo siendo coordinadora del Grupo de Trabajo de Estandarización y Protocolos en Nutrición Clínica desde febrero 2007 hasta 2017.

El tratamiento con dieta cetogénica ha tenido gran importancia en mi vida profesional en el Hospital Niño Jesús gracias a una serie de personas que han permitido poder llevarlo a la práctica. Entre ellas destacaré, en primer lugar, a los pacientes con epilepsia, fundamentalmente debida a deficiencia de Glut-1, y en segundo lugar, a su médico, Luis González Gutiérrez Solana y su mujer Beatriz García-Alcolea, enfermera de nuestra unidad. Ella y Begoña Gómez han puesto todo su interés en el tratamiento de estos pacientes. Y, por último, a una médico como pocas, Jana Ruiz Herrero, quien con su interés ganó la beca de Investigación de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica Sira Carrasco de 2015, que la llevó a la lectura de su tesis Doctoral (1), al primer manual de dieta cetogénica en 2017 (2) y al segundo en 2021 (3).

He elegido este tema porque me parece apasionante y, aunque yo solo lo he desarrollado en niños, su proyección para el tratamiento de adultos con gran número de patologías es muy importante. Quiero dedicar esta "Decimocuarta Lección Jesús Culebras. Dieta cetogénica, un tratamiento a medio descubrir" a los pacientes y a sus familias.

INTRODUCCIÓN

El control de la epilepsia ha sido el punto de partida de la dieta cetogénica (DC) debido al efecto conocido del ayuno en su tratamiento desde tiempos remotos (4). Este efecto comenzó a observarse científicamente a principios del s. XX cuando, en 1911 en Francia (5) y 10 años más tarde en EE. UU. (6), se publican los primeros trabajos en los que, pensando que la epilepsia es una intoxicación, los pacientes se someten a periodos de ayuno prolongados para conseguir su depuración. Como es evidente, no se puede aplicar el ayuno durante mucho tiempo y es Wilder (7), en la Clínica Mayo, el primero en proponer una dieta capaz de conseguir la cetosis de un modo alternativo. Poco después, Talbot (8) es el que "pone a punto" el modo de diseñar y calcular una DC. Basándose en la capacidad cetogénica de los alimentos, define la razón cetogénica, expresada en g: grasa / proteína + carbohidratos, que conocemos en la actualidad.

Se define entonces la DC como aquella rica en grasa y pobre en proteínas y carbohidratos (CHO), cuyo objetivo es conseguir los cambios bioquímicos del ayuno y el efecto sobre el control de las crisis, y que permite un estado anabólico en una situación metabólica de ayuno. Este efecto lo consigue cambiando el metabolismo energético, potenciando la respiración mitocondrial (oxidación de grasa y producción y utilización de cuerpos cetónicos [CC]) frente a la glucólisis.

Para mejorar el cumplimiento de la dieta, al aumentar la palatabilidad y la diversificación alimentaria y disminuir los efectos secundarios, se han descrito distintos tipos de tratamientos dietéticos cetogénicos (TDC) (3). En ellos no solo puede variar la composición de la dieta sino también la frecuencia de las tomas y los intervalos entre ellas, como en el caso del llamado ayuno intermitente.

En la tabla I se muestran los diversos TDC ordenados en cuanto a su grado de restricción y aparición cronológica. Varias puntualizaciones en cuanto a la DC clásica (DCC): a) la mayoría de la grasa son triglicéridos de cadena larga (TCL), pudiendo administrarse preferentemente TCL poliinsaturados en vez de saturados para mejorar su perfil nutricional; b) la relación cetogénica puede modificarse según las necesidades del paciente; la dieta de relación cetogénica 2,5-2:1 recibe el nombre de modificada clásica; y c) la DCC 3:1 está indicada en los menores de 5 años, los adolescentes, los adultos y al inicio del tratamiento, para evitar que el aporte proteico pueda ser limitante, y la DCC 4:1 en el resto de edades.

La absorción y metabolización de los triglicéridos de cadena media (MCT), menos compleja y más rápida que los TCL, llevó a Huttenlocher (9) a diseñar la dieta basada en MCT (D-MCT) para alcanzar el objetivo de cetosis con menores restricciones. Sin embargo, la presencia frecuente de efectos secundarios gastrointestinales ha llevado a modificaciones para evitarlos. En ellas es indispensable garantizar el aporte de ácidos grasos esenciales y con frecuencia pueden combinarse con la DCC.

La dificultad de mantener una DCC está en el origen del uso de la dieta de Atkins modificada (DAM) y la dieta de bajo índice glucémico (DBGI). La iniciativa del uso de la primera corresponde

Tabla I. Composición de los distintos tipos de dieta cetogénica (3)

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.

a la madre de un paciente, cuya experiencia fue capitalizada por el hospital John Hopkins (10), que comienza a usarla limitando el aporte de CHO a 10 g al día y, más tarde, añadiendo un preparado comercial de DCC que permite aumentar la ratio cetogénica y la cetosis (DAM modificada) (11). La utilidad de la DBIG se comprobó, además, al observar que los pacientes a la espera de comenzar la DCC a quienes se les indicaba esta dieta respondían a ella. Consiste en controlar rigurosamente la cantidad de CHO, escogiendo los alimentos cuyo índice glucémico es inferior a 50, prefiriendo aquellos con alto contenido en fibra (12). Esta dieta no consigue cetosis, aunque mantiene estables los niveles de glucosa, y con el tiempo ha sufrido variaciones, haciéndose más estricta.

Recientemente, el ayuno intermitente (13) empieza a considerarse también un TDC: bien ayunando (tomando agua libre) 1 o 2 días a la semana o a días alternos, o bien realizando todos los días entre 14-18 horas de ayuno. Su uso en pediatría no está reconocido actualmente.

En los casos en que no pueda usarse la vía digestiva se puede indicar la vía parenteral (14), usada por primera vez en 1970. Este tratamiento es siempre excepcional.

La elección del tipo de dieta se individualizará en cada paciente y será necesario tener en cuenta la edad, el tipo y gravedad de la 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. Un último comentario: a veces la dieta que reciben los pacientes no puede encuadrarse dentro de un determinado tipo, pero es rica en grasa y relativamente pobre en CHO, siendo cada vez más frecuente la mezcla de dietas y la adaptación a cada tipo de circunstancia: adición de fórmulas, de suplementos de MCT, de cetonas, etc. (15).

MECANISMO DE ACCIÓN

En 1921 el Dr. Geyelin (6) comunica, en la reunión de la Asociación Médica Americana, los buenos resultados del ayuno en una serie de 30 pacientes con epilepsia, tratamiento que había establecido basándose en las observaciones del osteópata Dr. Conklin. El éxito de este procedimiento llevó a implantarlo en diversos centros y a realizar una serie de investigaciones para conocer el porqué de sus efectos, que se atribuyeron 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 nefología moderna (4). El desarrollo de la DC (7,8) permite su aplicación con muy buenos resultados hasta la llegada de los fármacos antiepilépticos, pero luego su uso fue decayendo por la dificultad de seguir una dieta frente a la toma de una medicación oral. En 1993 el éxito obtenido en la curación de Charly, hijo de un director de cine, llevó al redescubrimiento del tratamiento. La creación de la Charly Foundation en 1994 en EE. UU. y la Mathew's Friends Charity for Ketogenic Dietary Therapies en 2004 en Europa han alentado su desarrollo.

VÍAS METABÓLICAS IMPLICADAS EN LOS TRATAMIENTOS DIETÉTICOS CETOGÉNICOS (16-19)

La oxidación de ácidos grasos se realiza principalmente en la mitocondria del hígado y da lugar a acetil-CoA que se procesa en el ciclo de Krebs para la producción de adenosin trifosfato (ATP) vía fosforilación oxidativa.

Los CC (acetoacetato, β-hidroxibutirato y acetona) se producen como parte de las adaptaciones fisiológicas a la escasez de CHO durante el ayuno y el ejercicio prolongado. En estas circunstancias ocurre la lipólisis de los depósitos de grasa corporal y cuando los niveles de ácidos grasos son elevados y superan la capacidad metabólica del ciclo de Krebs, la acetil-CoA se deriva a la cetogénesis. La acetona se elimina a través de los pulmones y los otros CC se transportan por la sangre a los tejidos extrahepáticos para proveer de una fuente de energía alternativa a la glucosa.

En el cerebro, estos CC cruzan la barrera hematoencefálica y llegan hasta el espacio intersticial de glía y neuronas mediante los transportadores específicos de ácidos monocarboxílicos. Allí se metabolizan en las mitocondrias llegando a producir acetil-CoA que se incorpora al ciclo de Krebs para producir energía (ATP).

Al instaurar una DC conseguimos una situación similar a la descrita: aumento de ácidos grasos y limitación de CHO. Este tratamiento condiciona el paso de la obtención de energía por el cerebro (que constituye el 2-3 % del peso corporal y es responsable del 25 % del consumo de O₂ y el 20 % del consumo de glucosa del organismo), de una vía basada en la glucólisis a una vía basada en la oxidación de ácidos grasos a nivel mitocondrial. Además, en aquellas DC denominadas clásicas, con disminución importante

del aporte proteico, la disponibilidad de CHO disminuye aún más al aumentar la captación de glucosa por los adipocitos debido al aumento del factor de crecimiento de fibroblastos. Por último, los TDC producen cambios importantes en la microbiota intestinal.

MECANISMOS DEL EFECTO ANTICONVULSIVANTE Y NEUROPROTECTOR (16-19)

En sus comienzos, la DCC perseguía emular el efecto anticonvulsivo del ayuno que se creía condicionado por los CC, como se demostró en 1935 en modelos animales. Sin embargo, pronto se comprobó una relación no constante entre los niveles de CC y el control de las crisis, sospechándose que otros efectos metabólicos podrían ser capitales tanto para dicho control como para los efectos antiepiléptógenos que se observaban. Mucho más tarde, la efectividad de la DBIG, con la que no se produce cetosis, confirmó estas observaciones.

Los TDC condicionan una miríada de cambios y el efecto no es consecuencia de una sola modificación metabólica sino de su conjunto a distintos niveles. En la figura 1 se muestra un esquema de estos cambios.

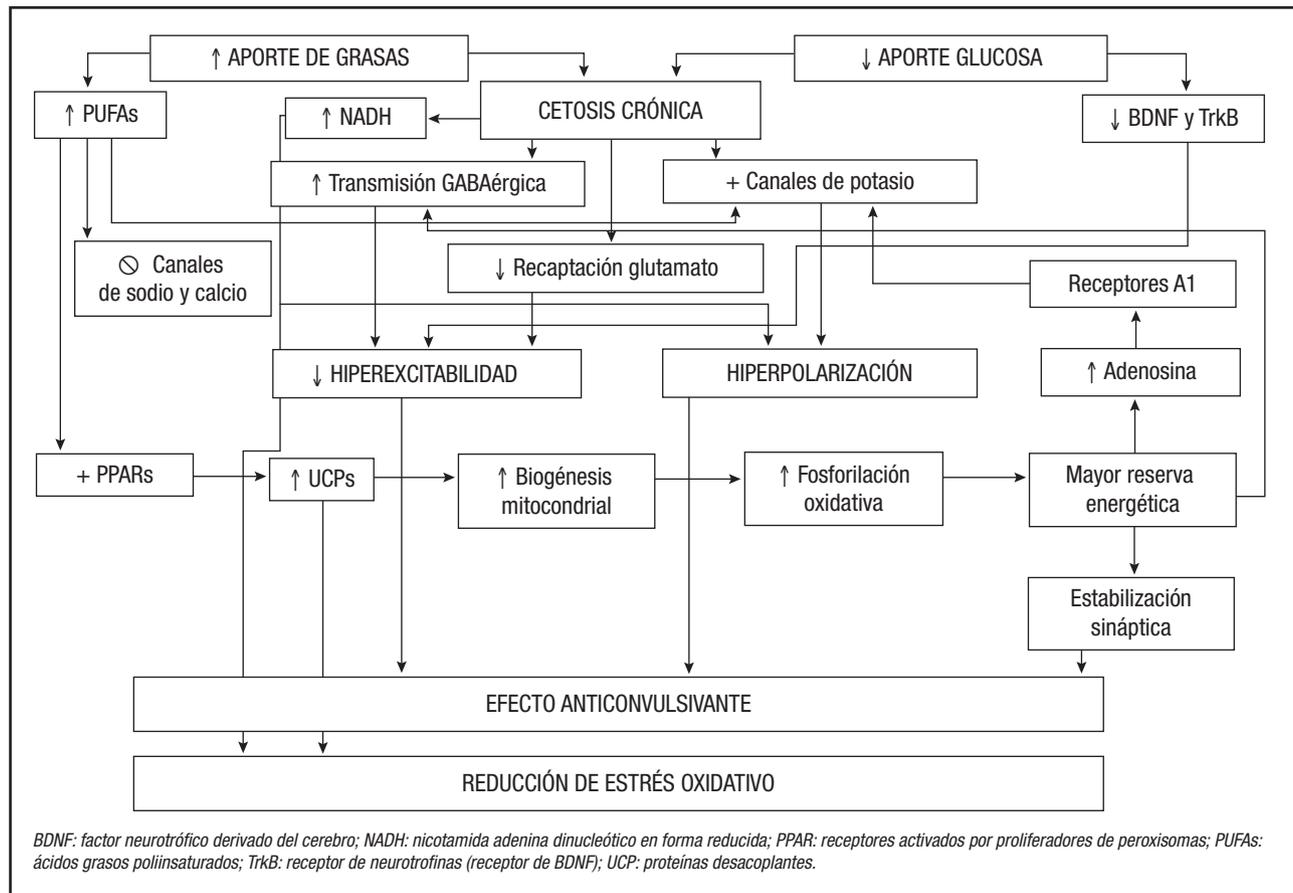


Figura 1. Resumen de los mecanismos de acción de las terapias dietéticas cetogénicas (1).

Pero, es más, en los estudios preclínicos y clínicos, y en las aplicaciones traslacionales, se observa que la DC tiene, en los pacientes con epilepsia, no solo un efecto a nivel del control de las crisis, sino también un efecto neuroprotector con mejoría en el estado de alerta y conexión con el medio, del sueño, del desarrollo cognitivo, del estado de ánimo y del ajuste psicosocial, lo que amplía su aplicación a otras muchas enfermedades.

Los cambios en el metabolismo celular condicionados por la instauración del TDC permite una mejor adaptación (resiliencia) en las situaciones condicionadas por ciertas enfermedades en las que existe un desequilibrio en el metabolismo energético celular. La disminución de la glucosa en sangre y líquido cefalorraquídeo y el aumento de los ácidos grasos séricos son los dos hechos principales en este tipo de tratamiento y se traducen en aumento de los CC, restablecimiento del ciclo de Krebs (es decir, anaplerosis), de los canales iónicos, de la neurotransmisión, de la capacidad antioxidante, de la acetilación de histonas y de la función mitocondrial. Las consecuencias últimas de este tratamiento metabólico, que quizá pudiera cambiar la evolución de la enfermedad, son la mejora de la bioenergética mitocondrial, la disminución de la hiperexcitabilidad neuronal, la restauración de la integridad sináptica y la disminución de las especies reactivas de oxígeno, entre otras.

Alguno de los cambios observados parece ocurrir por variaciones en el perfil de expresión de genes relacionados con el sistema nervioso central (20). Al estudiarlo mediante *microarrays* y el análisis de componentes principales no dirigido, se observa tanto en el ARN mensajero como en los micro ARN cambios que nos permiten explicar la mayoría de los efectos encontrados en los pacientes estudiados, lo que apoya la complejidad de estas situaciones.

Por otra parte, estudios recientes en modelos animales han mostrado que los TDC producen cambios en la microbiota intestinal con efecto anticonvulsivante —algo de razón parece que tenían los primeros estudiosos del efecto del ayuno con su teoría de la intoxicación—, modificando la flora intestinal, reduciendo la actividad bacteriana de gamma-glutamilación y su efecto sobre los aminoácidos periféricos, y regulando el equilibrio GABA/glutamato en el hipocampo (21). Esta área de investigación abre un campo que puede ayudarnos a entender muchas cuestiones

relacionadas con el eje intestino-cerebro e incluso la suplementación con distintos tipos de probióticos para controlar ciertas enfermedades neurológicas o psiquiátricas.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES, DEL NIÑO AL ADULTO

Los inicios de la DC se llevaron a cabo tanto en niños como en adultos —en estos últimos se mostraba un 56 % de control completo de las crisis (22)— pero el desarrollo posterior se realizó solo en niños. Su aplicación en lactantes fue más tardía y es a partir de 2001 cuando se empiezan a publicar sus resultados (23), que se completan con una guía (24). Nuestra experiencia muestra que este tratamiento, en 42 niños menores de 2 años, es eficaz y seguro, y que los mejores resultados se obtienen en el síndrome de West (25). En la tabla II se muestran las posibles indicaciones de los TDC en pediatría.

En 2021 se publican las primeras sugerencias de uso en adultos, como recomendación de expertos (26) y basadas en su experiencia en casi 2200 pacientes. La mayoría han comenzado el tratamiento siendo adultos, aunque en algún centro hasta el 42 % de los pacientes han sido trasladados desde pediatría. Concluyen que la indicación del TDC en la edad adulta es la epilepsia, como en los niños, excepto la epilepsia focal, cuyo tratamiento es la cirugía, y recomiendan ensayos antes de extender su uso a otras patologías. Llama la atención que el 40 % de las instituciones encuestadas ya prescriben TDC para otras enfermedades, mostrándose un resumen de estas en la tabla III. Los encuestados del panel identificaron los factores más importantes que influyen en la elección del tratamiento, tienen experiencia en todos sus tipos y usan más frecuentemente la DAM.

Las contraindicaciones absolutas (3,26,27) en todos los rangos de edad son aquellas en que la restricción de CHO o la oxidación de ácidos grasos están comprometidas y, por tanto, la instauración del TDC puede ser fatal (Tabla IV). Es imprescindible realizar un estudio metabólico para descartar estas alteraciones en los niños y valorar la conveniencia de llevarlo a cabo en los adultos, sobre todo en aquellos con deficiencias intelectuales o sin un diagnóstico de certeza (26). En el lactante (24) son también contraindicaciones absolutas los defectos de la

Tabla II. Posibles indicaciones de tratamientos dietéticos cetogénicos en pediatría (3)

<i>Epilepsia refractaria</i> : epilepsias generalizadas, focales, encefalopatías epilépticas, estatus epilépticos refractarios y síndromes NORSE y FIRES, complejo esclerosis tuberosa y autismo-epilepsia
<i>Encefalopatías genéticas con/sin epilepsia</i> : síndrome de Angelman, de Rett, alteraciones cromosómicas (deleciones, duplicaciones y cromosomas en anillo) y mutaciones en <i>SCN1A</i> , <i>SCN2A</i> , <i>SCN8A</i> , <i>CDKL5</i> , <i>MeCP2</i>
<i>Trastornos neuro-metabólicos con/sin epilepsia</i> : deficiencia de GLUT1, de PDH, de succinato semialdehído-deshidrogenasa de adenosil-succinato liasa, alteraciones mitocondriales, hiperglicinemia no cetósica, enfermedad de Lafora
<i>Otras patologías neurológicas</i> : hemiplejía alternante, tumores cerebrales (glioma), migraña, trastornos del espectro autista
<i>Patología no neurológica</i> : 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*.

Tabla III. Posibles indicaciones de tratamientos dietéticos cetogénicos en adultos (3)

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

Tabla IV. Contraindicaciones absolutas de los tratamientos dietéticos cetogénicos a cualquier edad (3,26,27)

<i>Deficiencia de piruvato carboxilasa</i>
<i>Trastornos de la cetogénesis:</i> 3-OH-3metil glutárico aciduria (HMGCoA liasa y sintetasa)
<i>Trastornos de la cetolisis:</i> deficiencias de succinil-CoA-3-cetoácido CoA transferasa (SCOT) y beta-cetotiolasa
<i>Trastornos de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos</i> - 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 deshidrogenasa (MADD) o aciduria glutárica tipo II (GA II) Defectos en la síntesis o transporte de riboflavina
Porfiria aguda intermitente
Deficiencia primaria de carnitina

glucogénesis, como es el déficit de fructosa-1,6-difosfatasa, las glucogenosis excepto la de tipo 2, el síndrome del QT prolongado y otras enfermedades cardíacas, las insuficiencias hepática, renal o pancreática, y los hiperinsulinismos excepto en el déficit de glucokinasa con hipoglucemia hiperinsulínica refractaria, en

el que el tratamiento de elección en este momento es la DC (28). En el adulto (26) son el embarazo (aunque hay varias publicaciones que refieren un curso y desenlace normal), el fallo hepático, la pancreatitis aguda y la diabetes de tipo 1 sin indicación o supervisión por un endocrinólogo.

También existen contraindicaciones relativas en función de la edad, que se muestran en la tabla V.

Desde el punto de vista práctico, la evaluación previa y el seguimiento de los pacientes de cualquier edad debe realizarse de forma sistemática e individualizada, con un calendario reglado y por el equipo de profesionales implicado en cada caso (dietista-nutricionista, neurólogo, gastroenterólogo pediátrico o endocrinólogo de adultos, etc.), que inexcusablemente realizarán la educación del paciente y/o su familia. El control clínico y las determinaciones analíticas serán la base para la prevención y el abordaje de las complicaciones, y la duración mínima del tratamiento, excepto si existiera un empeoramiento claro de las crisis, será de 3 meses. Se recomienda aumentar la ingesta de líquidos al inicio del tratamiento y contemplar el suplemento de vitaminas, minerales y oligoelementos, especialmente el de vitamina D3 y calcio. Se remite al lector a publicaciones más extensas sobre este particular (3,24,26,27).

EPILEPSIA REFRACTARIA

Las indicaciones de los TDC en la epilepsia refractaria se han recogido muy bien en las recomendaciones pediátricas del año 2018 (27). En general, el 50 % de los pacientes reducen las crisis al menos en un 50 % y quedan libres hasta un 15-20 %; y en ciertas patologías (Tabla VI) los resultados son aún mejores, superiores al 70 %. Desde el punto de vista práctico, en toda epilepsia refractaria —aquella que no responde a dos anti-

lépticos correctamente administrados— y también en ciertos casos de epilepsias muy graves debe plantearse la posibilidad del TDC y hay que tener en cuenta dos hechos: el primero, que la respuesta no depende de la semiología epiléptica y, el segundo, que el inicio del tratamiento debe realizarse lo antes posible. En los adultos, el consenso (26) recoge las mismas indicaciones que en pediatría, a excepción de la epilepsia focal, que tiene preferentemente tratamiento quirúrgico. Constantemente se van poniendo al día las recomendaciones como, por ejemplo, en el caso del estatus epiléptico superrefractario y el síndrome de epilepsia relacionada con infección febril (29,30).

La última revisión Cochrane (31) reúne 13 ensayos clínicos de TDC y califica la evidencia para su uso como baja. Constata que la falta de cegamiento y los abandonos de la dieta son los dos problemas más importantes que afectan a la calidad de los estudios, y considera también el alto número de efectos adversos, aunque leves, como un inconveniente. Ciertamente, ninguno de ellos va a poder resolverse. Sin embargo, al hilo de la indicación en la epilepsia se han observado mejoras en otros aspectos que suponen un efecto neuroprotector (19,32), como ya se ha mencionado anteriormente, y que hasta el momento se han planteado como objetivos secundarios. Prueba del interés que despiertan, hay investigaciones o revisiones recientes en términos de calidad de vida (33), patología psiquiátrica acompañante (34), cognición (35), sueño (36), etc. En estas áreas es muy importante diseñar buenos estudios para poder sacar conclusiones que ayuden a perfilar las aplicaciones de estos tratamientos.

Tabla V. Contraindicaciones relativas en función de la edad

En niños de cualquier edad (27)	En el lactante (24)	En el adulto (26)
Foco epiléptico quirúrgico	Retraso del crecimiento	Epilepsia candidata a cirugía
Imposibilidad para mantener un adecuado estado de nutrición y desarrollo	Reflujo gastroesofágico grave	Dificultades para mantener una adecuada nutrición
Falta de formación y/o aceptación de los padres y/o cuidadores	Hipercolesterolemia familiar	Escaso apoyo sociofamiliar (en pacientes dependientes)
Administración simultánea con propofol		Hiperlipemia
		Colecistectomía
		Fallo renal
		Nefrolitiasis
		Diabetes tipos 1 y 2 sin adecuada supervisión endocrinológica
		Historia de pancreatitis
		Historia cardio o cerebrovascular
		Historia de anorexia nerviosa
		Reflujo gastroesofágico grave

Tabla VI. Patologías y síndromes epilépticos en los que los TDC han demostrado una respuesta superior al 70 % (27)

Síndrome de Ohtahara
Alteración del complejo 1 mitocondrial
Complejo de esclerosis tuberosa
Deficiencias del transportador de la glucosa tipo 1
Deficiencia de la piruvato deshidrogenasa
Espasmos infantiles
Estatus epiléptico superrefractario y síndrome de epilepsia relacionada con infección febril -FIRES-
Niños alimentados por sonda
Síndrome de Angelman
Síndrome de Doose (epilepsia con crisis miotónicas-astáticas)
Síndrome de Dravet
Síndrome de Ohtahara

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

Las características de los TDC –metabolización mitocondrial de las grasas frente a la oxidación de la glucosa para obtener energía– son una oportunidad para el tratamiento de ciertos errores innatos del metabolismo: aquellos que presentan una alteración en algún eslabón de la glucólisis. De esta forma, al sortear una ruta determinada y derivar a otra no comprometida, alcanzando modificaciones en el metabolismo o en la función mitocondrial, o consiguiendo un sustrato alternativo como los CC, se puede paliar el defecto primitivo y tratarlo de forma primaria (37-39). Este tratamiento con DC en general suele acompañarse de otras medidas.

Pero la DC puede también utilizarse para controlar ciertos síntomas (37-39), principalmente la epilepsia, y asimismo alteraciones musculares y del movimiento, retrasos del desarrollo o discapacidades intelectuales, etc. En estas circunstancias y una vez descartada la existencia de patología que la contraindique (Tabla IV), el control de los síntomas puede tener éxito.

En todos estos casos es fundamental instaurar el tratamiento de forma progresiva, sin someter al paciente a periodos de ayuno y procurándole un control riguroso.

Existe un gran número de patologías, pero en este texto se comentarán solo algunas de ellas.

USO DE TRATAMIENTOS DIETÉTICOS CETOGÉNICOS EN EL TRATAMIENTO DEL PROBLEMA METABÓLICO PRIMARIO

El síndrome de deficiencia del transportador de la glucosa tipo 1 (SD-glut 1) es el ejemplo clásico en que el TDC se considera como patrón oro. Al faltar el transportador de la glucosa en las

células endoteliales de la barrera hematoencefálica y los astrocitos, se produce un síndrome de crisis cerebral de energía que se controla gracias al aporte de CC. Tanto es así que, en la publicación en que se describe esta patología, los pacientes ya están bajo tratamiento y han respondido favorablemente (40). El origen del trastorno son las mutaciones del gen *SLCA1* (41), que es uno de los tres requisitos para el diagnóstico junto a la expresión clínica que varía con la edad (convulsiones, microcefalia, retraso del desarrollo y alteraciones complejas del movimiento) y la determinación de hipoglucorraquia con normoglucemia (42).

El comienzo del tratamiento debe ser inmediato a la sospecha y no es necesario esperar a la confirmación diagnóstica del estudio de mutaciones, ya que los pacientes con síntomas sugestivos en los que no se comprueba la mutación también se benefician del tratamiento (43). Se recomienda la DCC, de elección en lactantes y preescolares, manteniéndola el mayor tiempo posible. A partir de la edad escolar y en los pacientes con problemas de cumplimiento, la DAM también se ha mostrado eficaz. La DBIG no se aconseja ya que no consigue cetosis, pero su uso en pacientes con grandes dificultades de seguimiento de las indicaciones dietéticas ha mostrado resultados satisfactorios gracias a la estabilización de los niveles de glucosa en sangre (44). Este hecho abre la puerta a nuevos abordajes del tratamiento, menos restrictivos, sobre todo relacionados con su mantenimiento a largo plazo. El documento de consenso de Klepper y colaboradores (42) nos ilustra sobre las particularidades de esta enfermedad y hace un hincapié especial en los interrogantes que necesitarán una respuesta en el futuro, principalmente las repercusiones que se podrán observar en los pacientes adultos en los otros órganos en los que se expresa Glut-1: corazón, músculo, placenta y retina. También en la posibilidad de nuevos tratamientos de tipo genético o de administración de nuevos “combustibles” cerebrales.

En la *deficiencia de piruvato-deshidrogenasa (PDH)* por mutaciones del gen *PDHA1* ligado a X, que es parte del complejo enzimático que permite el paso irreversible y aeróbico del piruvato a acetil-CoA, no se puede aprovechar la glucosa. Los TDC son de elección (45) al generar CC. Sin embargo, la heterogeneidad del trastorno bioquímico, que se plasma en una expresión clínica muy variable tanto en gravedad como en edad de presentación, hace que la respuesta no sea constante (46-48) y que precise otras medicaciones para controlar la enfermedad. La mayoría de los trastornos en niños son deficiencias en la subunidad E1 y también en la E3, mientras que, en los adultos, los tipos E1 α y E2 que responden tienen clínica muscular o de alteración del movimiento. Es posible que en adultos el número de casos con este trastorno aumente bastante al mejorar los diagnósticos genéticos.

Otras *enfermedades mitocondriales* con repercusión en el abastecimiento de energía son debidas a mutaciones en el ADN mitocondrial o nuclear. Su presentación en cuanto a la clínica, momento de aparición y órgano afectado, sobre todo a nivel cerebral y con epilepsia, es muy diversa. La respuesta al TDC que condiciona, como se describía en el apartado de mecanismo de acción, una infinidad de cambios metabólicos a todos los niveles también es muy variable. Cada vez más patologías mitocondriales, sobre todo con epilepsia refractaria, son subsidiarias del TDC (11,37-39,49): síndromes de depleción del ADN mitocondrial tipo *gammapolimerasa (POLG)* con o sin síndrome de Alpers-Huttenloche, modificación de la traslación y transcripción como en el MELAS, y alteraciones de la cadena respiratoria no filiadadas de los complejos I, II, IV, I+IV. Sin embargo, ciertos casos en adultos con delección del ADN mitocondrial y miopatía han mostrado resultados adversos.

Una muestra reciente de cómo se amplían las aplicaciones de los TDC en los casos de defectos en la provisión de energía mitocondrial es su indicación en las alteraciones en *los defectos de la lanzadera mitocondrial malato-aspartato (MAS)* y en el *transportador del piruvato (MPC1)* (50). MAS es el principal responsable del transporte de NADH a través de la membrana interna mitocondrial —que sustenta la glucólisis y la síntesis de serina— y MPC1 permite que el piruvato —último producto de la glucólisis— alcance la matriz mitocondrial, desde donde entra en el ciclo de Krebs. El análisis de los trastornos asociados a la expresión de las proteínas implicadas en estas vías metabólicas ha permitido diferenciar unos fenotipos complejos de tipo neurológico/epiléptico (*MDH1*, *MDH2*, *GOT2*, *SLC25A12* y *MPC1*) y neuropsiquiátrico/hepático (*SLC25A13*). Mientras en este último, la deficiencia de citrina, ya estaba establecido el tratamiento con una dieta baja en CHO y rica en grasa, en el resto de las alteraciones genéticas este trabajo ha puesto de manifiesto su indicación.

Y, por último, las *glucogenosis*, de las que 4 tipos se han tratado con DC con el objetivo último de mejorar la provisión de energía mediante los CC (37,38). Las glucogenosis VII —enfermedad de Tauri o deficiencia de fosfofructoquinasa— y XII —deficiencia de aldolasa— están referidas en la literatura hace mucho tiempo sin publicaciones posteriores. En la de tipo IV, la enfermedad de

McArdle o deficiencia de glucógeno-fosforilasa muscular, no se pueden movilizar las reservas de glucógeno muscular que se precisan para el ejercicio anaeróbico y de alta intensidad, lo que conduce a una tolerancia al ejercicio limitada. El tratamiento recomendado actualmente es una dieta con CHO complejos (65 % VCT), baja en grasa (20 % VCT), más sacarosa antes del ejercicio y entrenamiento progresivo. Numerosos pacientes informan de una mejora de sus síntomas con distintos tipos de TDC, por lo que se ha puesto en marcha un ensayo para conocer qué alternativa sería la mejor (51). En la glucogenosis de tipo III, enfermedad de Forbes, Cori o deficiencia de enzima desramificante, el tratamiento actual aceptado es una dieta rica en proteínas con suplementos de almidón de maíz para controlar la hipoglucemia, e incluso la administración de fuentes exógenas de CC (52). Sin embargo, la persistencia del daño a nivel muscular y cardíaco ha impulsado el uso de TDC (53) para, al disminuir el aporte de CHO, impedir la acumulación de glucógeno y evitar el hiperinsulinismo y, al proporcionar CC, mejorar el metabolismo mitocondrial. Este tratamiento debe monitorizarse cuidadosamente, sobre todo en los niños, debido a que sus repercusiones a nivel hepático y en los niveles de enzimas pueden ser muy variables.

USO DE TRATAMIENTOS DIETÉTICOS CETOGÉNICOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS DE CIERTOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

La causa principal de su uso es la existencia de convulsiones pero, como ya se indicó al principio, no es el único motivo. Esta área de indicación está en continua expansión, en primer lugar por la mayor supervivencia de los pacientes metabólicos y, en segundo lugar, por los mejores diagnósticos, el mayor conocimiento de los mecanismos bioquímicos básicos y, por último, la pérdida del miedo a esta terapia. En la tabla VII se muestran algunas de las indicaciones actuales, en muchos de los casos en combinación con otros procedimientos (37-39). Quisiera también llamar la atención sobre el uso de TDC en los casos de hipoglucemia hiperinsulínica por mutaciones en la glucokinasa (28), una muestra más del desarrollo de esta área.

TRATAMIENTOS DIETÉTICOS CETOGÉNICOS EN EL CÁNCER. ¿UN FUTURO PRÓXIMO?

Las indicaciones probadas de los TDC han ido aumentando en número, pero también su aplicación en patologías que hasta el momento no se han confirmado mediante estudios bien diseñados (Tablas II y III). El posible tratamiento del cáncer es un ejemplo que asocia una larga historia y un desarrollo clínico considerable, aunque sin un suficiente rigor científico.

En 1926, el bioquímico y médico alemán Warburg, que en 1931 recibiría el premio Nobel de Fisiología o Medicina por su descubrimiento del citocromo C en la respiración celular, publica su hipótesis sobre la etiología del cáncer, mostrando la diferencia

Tabla VII. Indicaciones de TDC para el control de los síntomas en errores innatos del metabolismo (28,37-39)

Hiperglicinemia no cetósica
Aciduria arginosuccínica (ASL)
Deficiencia de adenilosuccinato liasa (ADSL)
Tirosinemia tipo 1
Niemann Pick tipo C
Gangliosidosis GM1 y GM2-Sandhoff, syner G
Deficiencia de succinil semialdehído deshidrogenasa y Pelizaeus-Merzbacher (modelos animales)
Neuropatía óptica de Leber
Deficiencia de enoil CoA hidratasa de cadena corta
Deficiencia cerebral de folato (FOLR1)
Encefalopatía temprana infantil
Hipoglucemia hiperinsulínica por mutaciones en la glucokinasa

entre el metabolismo de las células normales y de las cancerosas (55): en condiciones aeróbicas, los tejidos tumorales metabolizaban unas 10 veces más glucosa a lactato en un determinado tiempo que los tejidos normales. Este fenómeno, conocido más tarde como efecto Warburg, era el origen de la disfunción mitocondrial, principal causa del cáncer.

Hay que recordar (56) que las células normales no metabolizan la glucosa a lactato cuando disponen de oxígeno; solo recurren a esta vía metabólica (la glucólisis anaeróbica) cuando no lo hay o su disponibilidad está limitada. En contraste, las células tumorales la utilizan incluso cuando disponen de oxígeno pero, al ser mucho menos eficaz en la obtención de energía, las células cancerosas tienen gran voracidad por ella. Una aplicación práctica de esta hipótesis es la detección actual de los tumores mediante la tomografía por emisión de positrones, que mide la absorción de glucosa por una sustancia radiactiva, la fluorodeoxiglucosa. Además, mediante la glucólisis se generan los esqueletos de carbono en la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos para así desarrollar una rápida proliferación celular.

La hipótesis de Warburg cayó en el olvido, sobre todo tras el descubrimiento de Watson y Crick de la estructura de doble hélice del ADN en 1953 y la apertura de la era de la biología molecular y la creencia de que el cáncer estaba condicionado por mutaciones genéticas. Aunque desde mediados de los años 50 ya se conocía que las células cancerosas no tenían alteraciones de su función mitocondrial y que esa (la alteración mitocondrial) no era la causa del trastorno metabólico que exhibían las células cancerosas, no es hasta los años 90 cuando Chi Van Dang se interesa por el efecto Warburg en la Universidad Johns Hopkins en Baltimore, y en sus estudios del gen *MYC* llega a la conclusión de que ambas hipótesis son posibles (56).

Para alcanzar sus importantes necesidades energéticas, la célula tumoral se esfuerza en adquirir los nutrientes que nece-

sita por múltiples vías. En 2009 se describe el efecto Warburg inverso (58), un nuevo término para describir el metabolismo del cáncer como un parásito de las células normales, las células cancerosas como semillas que se siembran en un suelo fértil. Este suelo fértil, los fibroblastos, experimentan una transformación miofibroblástica y secretan lactato y piruvato (metabolitos energéticos resultantes de la glucólisis) que son transportados a las células cancerosas mediante transportadores específicos y se usan en el ciclo mitocondrial de Krebs, promoviendo así la producción eficiente de energía a través de la fosforilación oxidativa, lo que resulta en una mayor capacidad proliferativa. De ellas también obtienen otros nutrientes que necesitan, además de los producidos por la glucólisis, como ácidos grasos, glutamina y cetonas.

Una forma de combatir el crecimiento tumoral sería impedir selectivamente la adquisición de las necesidades metabólicas de estas células tumorales hambrientas mediante drogas específicas o terapias metabólicas. Estos tratamientos podrían ser menos tóxicos para las células normales que los habituales de quimio y radioterapia. La base teórica del uso de la DC en el tratamiento del cáncer es que la tumorigénesis depende en gran medida de la glucosa, mientras que las células normales mantienen su flexibilidad metabólica y pueden usar cetonas como fuel. Una DC restringida calóricamente u otras estrategias limitantes de la glucólisis fuerzan una alta producción de cetonas, sometiendo a un estrés máximo a las células cancerosas y mínimo a las células normales. Sus efectos a nivel tanto intra como extracelular son múltiples a nivel de su metabolismo, de la inflamación, de la transcripción génica y del microambiente (59).

La aplicación de la DC se ha realizado en varios tipos de cáncer y ha aumentado mucho en los últimos años (60). Los tumores más frecuentes son los gliomas, el cáncer de mama, el de próstata, el rectal, el pancreático, etc. Como pediatra, me

centraré exclusivamente en los tumores cerebrales, en los que existen múltiples estudios preclínicos, en modelos animales, y clínicos que muestran efectos positivos en la aplicación del TDC (DCC y DAM): disminución del crecimiento tumoral, aumento de la supervivencia, mejoría de la calidad de vida, disminución de la cantidad de esteroides, control de la epilepsia... La limitación fundamental radica en el pequeño tamaño de las muestras, la variedad de los tipos de gliomas y la falta de grupo de control.

En el momento actual se puede resumir que, en los gliomas y glioblastomas (59), el resultado obtenido en los modelos animales contraindica la aplicación del TDC en los tumores renales asociados a esclerosis tuberosa y en aquellos con mutación BRAF V600E. Sin embargo, existen una serie de argumentos a favor (toxicidad limitada, bajo coste y fácil aplicación), otros en contra (escaso cumplimiento y efectos secundarios numerosos) y algunos puntos por aclarar, como la posible plasticidad de las células tumorales, que necesitan ensayos clínicos bien diseñados que nos despejen todas las dudas.

CONCLUSIONES

Disponemos de distintos tipos de TDC cuya elección depende de las características y necesidades de cada paciente. El conocimiento de su modo de acción está continuamente ampliándose, existiendo numerosas teorías bioquímicas, complementarias entre sí. Su aplicación inicial en el niño con epilepsia refractaria se ha ampliado a la edad adulta y está actualmente desarrollándose, y constituye el tratamiento primario en ciertos errores congénitos del metabolismo, siendo posible aplicarla en otros para la mejora de los síntomas. Además, existen muchas posibles indicaciones de los TDC, aunque son necesarios estudios clínicos rigurosos para poder confirmar su empleo.

BIBLIOGRAFÍA

- Ruiz Herrero J. Terapias dietéticas cetogénicas para el tratamiento de la epilepsia refractaria en la edad pediátrica. Eficacia, seguridad y cambios a nivel metabólico, transcriptómico y de estrés oxidativo. [Tesis doctoral]. [Madrid]: Universidad Autónoma de Madrid; 2022. p. 227. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10486/703318>
- Pedron Giner C, Cañedo Villarroya E, Egea Castillo E, Faria A, García Alcolea B, García Peñas JJ, et al. Manual para la práctica de la dieta cetogénica. España: Nutricia SRL 2016.
- Pedron Giner C, Arhip L, Cañedo Villarroya E, Cuerda Compés C, Egea Castillo E, García Alcolea B, et al. Manual para la práctica de la dieta cetogénica. Segunda edición. España: Nutricia SRL, 2021.
- 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. DOI: 10.1007/978-1-59259-808-3
- Guelpa G, Marie A. La lutte contre l'épilepsie par la désintoxication et par la rééducation alimentaire. *Rev Ther 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 Clinic Bulletin* 1921;2:307.
- Peterman MG. The ketogenic diet in epilepsy. *JAMA* 1925;84(26):1979-83.
- Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology* 1971;21(11):1097-103. DOI: 10.1212/wnl.21.11.1097
- Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP. A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(2):421-4. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00438.x
- 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;26(2):147-51. DOI: 10.1177/0883073810375718
- Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 2005;65(11):1810-2. DOI: 10.1212/01.wnl.0000187071.24292.9e
- Hartman AL, Rubenstein JE, Kossoff EH. Intermittent fasting: ¿a "new" historical strategy for controlling seizures? *Epilepsy Res* 2013;104(3):275-9. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2012.10.011
- van der Louw E, Aldaz V, Harvey J, Roan M, van den Hurk D, Cross JH, et al. Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide. *Dev Med Child Neurol* 2020;62(1):48-56. DOI: 10.1111/dmcn.14306
- Saris CGJ, Timmers S. Ketogenic diets and Ketone supplementation: A strategy for therapeutic intervention. *Front Nutr* 2022;9:947567. DOI: 10.3389/fnut.2022.947567
- Kim DY, Rho JM. The ketogenic diet and epilepsy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:113-20. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3282f44c06
- Masino SA, Rho JM. Mechanisms of Ketogenic Diet Action. En: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th ed. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
- Vidali S, Aminzadeh S, Lambert B, Rutherford T, Sperl W, Kofler B, et al. Mitochondria: The ketogenic diet--A metabolism-based therapy. *Int J Biochem Cell Biol* 2015;63:55-9. DOI: 10.1016/j.biocel.2015.01.022
- Rho JM, Boison D. The metabolic basis of epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2022;18(6):333-47. DOI: 10.1038/s41582-022-00651-8
- Ruiz-Herrero J, Olaso-Gonzalez G, Serna E, Cañedo-Villarroya E, Correas AG, Gambini J, et al. Transcriptomic profile of epileptic children treated with ketogenic therapies. *J Integr Neurosci* 2022;21(1):31. DOI: 10.31083/j.jin2101031
- Olson CA, Vuong HE, Yano JM, Liang QY, Nusbaum DJ, Hsiao EY. The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet *Cell* 2018;173(7):1728-41.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2018.04.027
- Barborka CJ. Ketogenic diet treatment of epilepsy in adults. *J Am Med Assoc* 1928;91:73-8. DOI: 10.1001/jama.1928.02700020007003
- Nordli DR Jr, Kuroda MM, Carroll J, Koenigsberger DY, Hirsch LJ, Bruner HJ, et al. Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics* 2001;108(1):129-33. DOI: 10.1542/peds.108.1.129
- 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;20(6):798-809. DOI: 10.1016/j.ejpn.2016.07.009
- Ruiz-Herrero J, Cañedo-Villarroya E, Pérez-Sebastián I, Bernardino-Cuesta B, Pedrón-Giner C. Efficacy and safety of ketogenic dietary therapies in infancy. A single-center experience in 42 infants less than two years of age. *Seizure* 2021 Nov;92:106-11. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.08.018
- Cervenka MC, Wood S, Bagary M, Balabanov A, Bercovici E, Brown MG, et al. International Recommendations for the Management of Adults Treated With Ketogenic Diet Therapies. *Neurol Clin Pract* 2021;11(5):385-97. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000001007
- Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open* 2018;3(2):175-92. DOI: 10.1002/epi4.12225
- Maiorana A, Caviglia S, Greco B, Alfieri P, Cumbo F, Campana C, et al. Ketogenic diet as elective treatment in patients with drug-unresponsive hyperinsulinemic hypoglycemia caused by glucokinase mutations. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):424. DOI: 10.1186/s13023-021-02045-3
- Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, Payne ET, Specchio N, Nabbout R, et al. International NORSE Consensus Group. International consensus recommendations for management of New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) including Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): Summary and Clinical Tools. *Epilepsia*;63(11):2827-39. DOI: 10.1111/epi.17391
- Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, Payne ET, Specchio N, Nabbout R, et al; International NORSE Consensus Group. International consensus recommendations for management of New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) incl. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): State-

- ments and Supporting Evidence. *Epilepsia* 2022;63(11):2840-64. DOI: 10.1111/epi.17397
31. Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;6(6):CD001903. DOI: 10.1002/14651858.CD001903.pub5
 32. Gough SM, Casella A, Ortega KJ, Hackam AS. Neuroprotection by the Ketogenic Diet: Evidence and Controversies. *Front Nutr* 2021;8:782657. DOI: 10.3389/fnut.2021.782657
 33. 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;93:113-8. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.12.010
 34. Shegelman A, Carson KA, McDonald TJW, Henry-Barron BJ, Diaz-Arias LA, Cervenka MC. The psychiatric effects of ketogenic diet therapy on adults with chronic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2021;117:107807. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107807
 35. Lima MC, Papini Gabiatti M, Dubois Moreira J, Ribeiro LC, Lunardi MS, Lin K. Ketogenic diet, epilepsy and cognition: what do we know so far? A systematic review. *Nutr Rev* 2022;80(10):2064-75. DOI: 10.1093/nutrit/nuac021
 36. Pasca L, Quaranta CA, Grumi S, Zanaboni MP, Tagliabue A, Guglielmetti M, et al. The effects of ketogenic dietary therapies on sleep: A scoping review. *J Sleep Res* 2023;e14073. DOI: 10.1111/jsr.14073
 37. Scholl-Bürgi S, Höller A, Pichler K, Michel M, Haberlandt E, Karall D. Ketogenic diets in patients with inherited metabolic disorders. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(4):765-73. DOI: 10.1007/s10545-015-9872-2
 38. Gavrilovici C, Rho JM. Metabolic epilepsies amenable to ketogenic therapies: Indications, contraindications, and underlying mechanisms. *J Inherit Metab Dis* 2021;44(1):42-53. DOI: 10.1002/jimd.12283
 39. Pedrón Giner C, Ruiz Herrero C, Cañedo Villarroya E. Dieta cetogénica en errores innatos del metabolismo. En: M Ruiz Pons, F Sánchez-Valverde Visus, I Vitoria Miñana, editores. *Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo*. 4ª ed. Madrid: Ergón; 2024. p. 289-305.
 40. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behmand RA, Harik SI. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 1991;325(10):703-9. DOI: 10.1056/NEJM199109053251006
 41. Seidner G, Alvarez MG, Yeh JI, O'Driscoll KR, Klepper J, Stump TS, et al. GLUT-1 deficiency syndrome caused by haploinsufficiency of the blood-brain barrier hexose carrier. *Nat Genet* 1998;18(2):188-91. DOI: 10.1038/ng0298-188
 42. 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;5(3):354-65. DOI: 10.1002/epi4.12414
 43. Ruiz Herrero J, Cañedo Villarroya E, González Gutiérrez-Solana L, García Alcolea B, Gómez Fernández B, Puerta Macfarland LA, et al. 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. DOI: 10.3390/nu13030840
 44. Almuqbil M, Go C, Nagy LL, Pai N, Mamak E, Mercimek-Mahmutoglu S. New Paradigm for the Treatment of Glucose Transporter 1 Deficiency Syndrome: Low Glycemic Index Diet and Modified High Amylopectin Cornstarch. *Pediatr Neurol* 2015;53(3):243-6. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.018
 45. Falk RE, Cederbaum SD, Blass JP, Gibson GE, Kark RA, Carrel RE. Ketonic diet in the management of pyruvate dehydrogenase deficiency. *Pediatrics* 1976;58(5):713-21.
 46. 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(6):1655-61. DOI: 10.1212/wnl.49.6.1655
 47. Sofou K, Dahlin M, Hallböök T, Lindefeldt M, Viggedal G, Darin N. Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: short- and long-term outcomes. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(2):237-45. DOI: 10.1007/s10545-016-0011-5
 48. Pavlu-Pereira H, Silva MJ, Florindo C, Sequeira S, Ferreira AC, Duarte S, et al. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency: updating the clinical, metabolic and mutational landscapes in a cohort of Portuguese patients. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):298. DOI: 10.1186/s13023-020-01586-3
 49. Zweers H, van Wegberg AMJ, Janssen MCH, Wortmann SB. Ketogenic diet for mitochondrial disease: a systematic review on efficacy and safety. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):295. DOI: 10.1186/s13023-021-01927-w. Erratum en: *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):397.
 50. Bölsterli BK, Boltshauser E, Palmieri L, Spenger J, Brunner-Krainz M, Distelmaier F, et al. Ketogenic Diet Treatment of Defects in the Mitochondrial Malate Aspartate Shuttle and Pyruvate Carrier. *Nutrients* 2022;14(17):3605. DOI: 10.3390/nu14173605
 51. Valayannopoulos V, Bajolle F, Arnoux JB, Dubois S, Sannier N, Bausan C, et al. Successful treatment of severe cardiomyopathy in glycogen storage disease type III with D,L-3-hydroxybutyrate, ketogenic and high-protein diet. *Pediatr Res* 2011;70(6):638-41. DOI: 10.1203/PDR.0b013e318232154f
 52. Rossi A, Hoogveen IJ, Bastek VB, de Boer F, Montanari C, Meyer U, et al. Dietary lipids in glycogen storage disease type III: A systematic literature study, case studies, and future recommendations. *J Inherit Metab Dis* 2020;43(4):770-7. DOI: 10.1002/jimd.12224
 53. Busch V, Gempel K, Hack A, Müller K, Vorgerd M, Lochmüller H, et al. Treatment of glycogenosis type V with ketogenic diet. *Ann Neurol* 2005;58(2):341. DOI: 10.1002/ana.20565
 54. Løkken N, Hansen KK, Storgaard JH, Ørngreen MC, Quinlivan R, Vissing J. Titrating a modified ketogenic diet for patients with McArdle disease: A pilot study. *J Inherit Metab Dis* 2020;43(4):778-86. DOI: 10.1002/jimd.12223
 55. Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. *J Gen Physiol* 1927;8(6):519-30. DOI: 10.1085/jgp.8.6.519
 56. Kalyanaraman B. Teaching the basics of cancer metabolism: Developing antitumor strategies by exploiting the differences between normal and cancer cell metabolism. *Redox Biol* 2017;12:833-42. DOI: 10.1016/j.redox.2017.04.018
 57. Koppenol WH, Bounds PL, Dang CV. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nat Rev Cancer* 2011;11(5):325-37. DOI: 10.1038/nrc3038. Erratum en: *Nat Rev Cancer* 2011;11(8):618.
 58. Pavlides S, Whitaker-Menezes D, Castello-Cros R, Flomenberg N, Witkiewicz AK, Frank PG, et al. The reverse Warburg effect: aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma. *Cell Cycle* 2009;8(23):3984-4001. DOI: 10.4161/cc.8.23.10238
 59. Dal Bello S, Valdemarin F, Martinuzzi D, Filippi F, Gigli GL, Valente M. Ketogenic Diet in the Treatment of Gliomas and Glioblastomas. *Nutrients* 2022;14(18):3851. DOI: 10.3390/nu14183851
 60. Li R, Huang Q, Ye C, Wu C, Luo N, Lu Y, et al. Bibliometric and visual analysis in the field of ketogenic diet on cancer from 2012 to 2021. *Front Nutr* 2022;9:1060436. DOI: 10.3389/fnut.2022.1060436