

Uso de Dieta Cetogénica en Epilepsia Resistente a Farmacoterapia.

Ketogenic Diet use for Drug Resistant Epilepsy

Daniela Rodríguez Arroyo¹, Carlos Sequeira Quesada², Ariel Jiménez Rivera³, Juan Santillán Zúñiga⁴, José Julián Alvarado Arguedas⁵.

1, 3, 4 y 5 Bachiller en Medicina, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

2 Médico Residente del Posgrado de Neurología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Daniela Rodríguez Arroyo danirod3097@gmail.com

RESUMEN

La epilepsia es una enfermedad multifactorial ampliamente estudiada. Existen subgrupos de pacientes en quienes la clásica terapia farmacológica anticrisis no proporciona un adecuado control, aproximadamente un 30% de los portadores de la enfermedad. Algunos de estos pacientes se podrían beneficiar de una intervención quirúrgica como tratamiento curativo para su enfermedad. Cuando se encuentra con una persona resistente al control con anticrisis, se puede iniciar la dieta cetogénica como alternativa terapéutica paliativa. Esta opción consiste en una alimentación rica en grasas y en menor proporción proteínas y carbohidratos. Existen diferentes subtipos de dietas cetogénicas, con diferente nivel de restrictividad y se puede seleccionar una u otra dependiendo de los objetivos plantados y del trinomio paciente-sistema de salud-personal médico. Hasta un 50% de los sujetos afectados han experimentado una reducción significativa en las crisis. La mayoría de los efectos adversos se presentan a corto plazo y son previsibles por lo cual estos no tienen un peso significativo en abandono al tratamiento, respecto a los efectos a largo plazo. Se necesita una ampliación en los estudios ya que no hay una posición completamente establecida al respecto.

Palabras Clave: epilepsia, dieta cetogénica, crisis, microbiota intestinal.

ABSTRACT

Epilepsy is a well-studied multifactorial disease. There are subgroups of patients in whom classical antiepileptic pharmacological therapy does not provide adequate control, approximately 30%. Some of these patients could benefit from surgical intervention as a cure for their disease. Ketogenic diet may be used as a palliative treatment option in a patient in which control with anti-seizure medications has not been achieved. This option consists of a diet rich in fat and proteins and carbohydrates in a lower rate. There are different subtypes of ketogenic diets, with different levels of restrictiveness. Selecting one depends on the objectives and the patient-health system-medical staff relationship. Up to 50% of affected subjects have experienced a significant reduction in seizures. Most adverse effects are short term and predictable, so these do not have a significant weight in treatment abandonment. In the other hand for long-term effects, further studies are required since there is no conclusive evidence in this regard.

Cómo citar:

Rodríguez Arroyo, D.,
Sequeira Quesada, C.,
Jiménez Rivera, A.,
Santillán Zúñiga, J. &
Alvarado Arguedas, J.J.
Uso de Dieta Cetogénica
en Epilepsia Resistente a
Farmacoterapia. Revista
Ciencia Y Salud, 7(1).
[https://doi.org/10.34192/
cienciaysalud.v7i1.597](https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i1.597)

Recibido: 09/Dic/2022

Aceptado: 08/Feb/2023

Publicado: 16/Mar/2023



Keywords: epilepsy, ketogenic diet, seizure, gut microbiota.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una patología crónica caracterizada por crisis recurrentes. Una crisis es un episodio involuntario de pérdida de control de una parte del cuerpo o generalizado que podría acompañarse de alteraciones en la conciencia y el control de esfínteres. La definición de epilepsia incluye 2 crisis no provocadas separadas entre sí por al menos 24 horas. Estas crisis incluyen cualquier aparición de síntomas o signos neurológicos atribuibles a una actividad cerebral anormal paroxística. Esta enfermedad puede clasificarse como idiopática o secundaria cuando la causa es conocida.

Las consecuencias de esta patología incluyen discapacidad, pérdidas económicas, aislamiento social y muerte prematura. (1) Se ha demostrado que las crisis prolongadas causan daño neuronal e incluso su muerte. (2) Los principales mecanismos neuropatológicos involucrados son la excitotoxicidad y apoptosis. (3) Hasta 70% de las personas con epilepsia pueden ser controladas con tratamiento farmacológico antiepiléptico. La intervención quirúrgica es una opción curativa en ciertos pacientes. Ante una falla de estas dos opciones, la dieta cetogénica es una alternativa de tratamiento. Este trabajo tiene como objetivo enriquecer el conocimiento sobre la dieta cetogénica como alternativa terapéutica a los medicamentos anticrisis tradicionales y destacar los mecanismos fisiológicos involucrados en su eficacia. También pretende explorar el impacto de esta dieta en la microbiota intestinal y como su éxito depende de una sincronía entre el paciente, su red de apoyo y el sistema de salud.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se decidió realizar una revisión exhaustiva en la base de datos en línea PubMed. Para este ejercicio se utilizaron las palabras clave “ketogenic diet epilepsy” para reducir el espectro de información a solamente aquella que se ajustara de mejor manera al tema de interés. Se seleccionó como fuente directa de información artículos de los últimos 15 años y entre estos se utilizó análisis y resultados basados tanto en estudios descriptivos como experimentales.

A partir de estos datos se redujo la escogencia a los procesos más cercanos al campo de investigación de mayor relación con el objetivo de este trabajo. Se tomó como referencia diferentes secciones del material revisado, dándole relevancia a los estudios con énfasis en una alternativa al tratamiento convencional farmacológico de la epilepsia. Finalmente, se redactó el escrito con los extractos informativos escogidos, de acuerdo con los objetivos de la revisión.

Terapia clásica en epilepsia

Existen diferentes opciones terapéuticas para el abordaje de la epilepsia. De todos los pacientes afectados por la enfermedad, 30% no tienen un control adecuado de sus crisis y desarrollan resistencia al tratamiento farmacológico. (4) La resistencia se define como un control inadecuado de las crisis a pesar del uso de 2 o más agentes en dosis óptimas y usualmente no responde a un tercer antiepiléptico. A pesar de diferentes estudios, la fisiopatología de esta enfermedad no está completamente definida ni un tratamiento establecido para todos los pacientes epilépticos.

Un mal control de la epilepsia, como de cualquier otro padecimiento crónico, tiene un impacto negativo sobre la vida de sus portadores.

Una vez que se define un caso de epilepsia refractaria, las posibilidades terapéuticas pueden ser curativas o paliativas. El tratamiento curativo se refiere a la resección quirúrgica del foco epileptogénico. Por otra parte,

las opciones paliativas incluyen la dieta cetogénica, los dispositivos de estimulación cerebral profunda y la estimulación del nervio vago.

Dieta cetogénica

La dieta cetogénica es una opción en pacientes sin respuesta a 2 drogas antiepilépticas. Esta alimentación consiste en reducir los carbohidratos a menos del 10% de la ingesta calórica diaria y consumir altas cantidades de grasa. (5) Ello produce un cambio de metabolismo de glucosa hacia uno de ácidos grasos, cuyo resultado son cuerpos cetónicos como acetoacetato y β -hidroxibutirato como principales fuentes de energía. También hay una adecuada fuente de proteína incluida. Esta estrategia consiste en obtener 90% de la energía ingerida como grasa, 6% como proteína y 4% como carbohidratos. El uso de esta técnica implica un control dietético y médico estricto debido a su naturaleza restrictiva. Su incorporación puede ser un aliado para epilepsia refractaria y, de esa manera, disminuir la frecuencia de las crisis y mejorar el estilo de vida.

Tipos de dieta cetogénica

Existen cuatro tipos de dieta cetogénica disponibles. (6)

1. Dieta cetogénica clásica: es el subtipo más restrictivo que requiere que a cada alimento ingerido se le calcule el índice cetogénico (proporción de grasa respecto a proteína + carbohidrato según peso en gramos) y que se encuentre dentro de los requerimientos energéticos pre-establecidos. Este índice es normalmente 4:1. El inicio se debe hacer bajo supervisión médica posterior al ayuno de 12-48h, consumo proteico de 1g/kg, líquidos a 60-75mL/kg e ingesta calórica de 80-90% de los requerimientos diarios. La supervisión médica permite la vigilancia de alteraciones metabólicas y complicaciones gastrointestinales que requieran monitoreo adecuado (hipoglicemia sintomática, acidosis severa, deshidratación). (7)

2. Dieta cetogénica con triglicéridos de cadena media: se basa en un cálculo total diario a partir de la distribución energética entre proteínas, carbohidratos y triglicéridos de cadena mediana y larga. Los triglicéridos de cadena mediana producen mayores niveles de cetosis que los de cadena larga, lo cual provoca un menor requerimiento total de grasa. Lo anterior permite una menor ingesta total de grasa y una mayor de carbohidratos y/o proteínas. (8)

3. Dieta de Atkins modificada: es una alternativa menos restrictiva. No requiere internamiento para su inicio y se basa en una lista de intercambios.

4. Dieta con índice glicémico bajo: su objetivo es mantener niveles de glicemia estables para prevenir las fluctuaciones de insulina postprandiales. Es restrictiva y solo permite carbohidratos con un índice glicémico inferior a 50 y una distribución de este macronutriente para que se acompañe su consumo con grasa y proteína. Se distribuyen los macronutrientes en 60% de grasa, 30% de proteína y 10% de carbohidratos.

5. Dieta cetogénica modificada: se considera un híbrido para alcanzar un balance entre la cetosis y la aceptación de la dieta por los pacientes. En esta se ajusta el índice cetogénico de 3:1 a 1:1 mediante la modificación de macronutrientes.

Mecanismos anti-crisis de la dieta cetogénica

Los efectos anticrisis de esta dieta están dados en gran parte por los cuerpos cetónicos y los ácidos grasos poliinsaturados.

Durante la dieta cetogénica, la energía se obtiene mediante la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria, se genera acetil-CoA y esta se acumula estimulando la síntesis de acetoacetato y β -hidroxibutirato en el hígado. Estos cuerpos cetónicos entran en circulación sistémica y son utilizados por el cerebro en lugar de glucosa.

Después de entrar al cerebro, son transformados en acetil-CoA que ingresa al ciclo de ácido tricarboxílico en las mitocondrias cerebrales con el fin de producir adenosín trifosfato (ATP).

La implementación de esta terapia aumenta la producción de energía cerebral mediada por diferentes mecanismos. Entre estos se pueden mencionar: aumento de la expresión de los genes de metabolismo energético, mejora la densidad y biogénesis mitocondrial y aumenta las reservas energéticas en forma de fosfocreatina.

La suma de estos hallazgos resulta en una mejora de la función neuronal y en sus probabilidades de sobrevivir bajo condiciones estresantes. Se cree que durante esta dieta, el tejido cerebral se vuelve más resistente al estrés metabólico, aumentando el umbral de crisis. El efecto metabólico final se refleja como hiperpolarización de la membrana neuronal y una consecuente reducción de la excitabilidad eléctrica cerebral y del umbral de crisis. (9)

Otro mecanismo estudiado durante esta terapia es la producción de ácido gamma aminobutírico (GABA) secundario a la activación de la descarboxilasa de ácido glutámico. Esta enzima estimula la síntesis de GABA, el cual juega un papel fundamental en el inicio y esparcimiento de la actividad a través del tejido cerebral. (10) Esta dieta puede alterar la actividad de la GABA transaminasa que normalmente inhibe la degradación de este ácido.

El glutamato en elevados niveles puede aumentar la susceptibilidad cerebral a crisis y, por ende, el desarrollo de epilepsia. Sin embargo, el efecto de la dieta cetogénica en los niveles de glutamato no ha sido bien establecido. (9)

Otro neurotransmisor inhibitorio en las sinapsis es la agmatina. Esta sustancia podría tener un efecto anticrisis mediante la inhibición de receptores de neurotransmisores excitatorios como N-metil-D-aspartato, histamina y adrenalina. Algunos estudios con ratas han demostrado que la dieta cetogénica puede aumentar el nivel de agmatina en el hipocampo. Además de su potencial inhibitorio, este componente tiene efectos neuroprotectores, los cuales se pueden considerar otro mecanismo anticrisis. (10) Adicional a esto, la agmatina puede potenciar el efecto del valproato y el fenobarbital o contrariamente atenuar el efecto protector de la vigabatrina. De esto se concluye que combinar esta alimentación con algunos fármacos puede tener resultados positivos o negativos.

Las monoaminas como noradrenalina, dopamina y serotonina son fundamentales para regular la excitabilidad neuronal. Diferentes redes neuronales que incluyen receptores de dopamina y serotonina están involucradas en la fisiopatología de las crisis. Se ha demostrado que los niveles de serotonina en líquido cefalorraquídeo pueden variar al iniciar la dieta cetogénica en niños con epilepsia resistente a drogas. Aunado a esto, en animales que carecen de un sistema noradrenérgico funcional, no se detectó potencial anticrisis con esta dieta, demostrando el rol de las monoaminas. (11)

El aporte de ácidos grasos poliinsaturados de esta terapia puede activar receptores que regulan genes anti-inflamatorios, antioxidantes y mitocondriales. Como consecuencia los altos niveles de reserva energética restringen la hiperexcitabilidad y estabilizan las funciones sinápticas. (12)

Las crisis de larga duración pueden causar daño neuronal y muerte. Secundario a esto puede presentarse un deterioro cognitivo y crisis de variable severidad según haya sido la afectación neuronal. Los principales mecanismos involucrados en este perjuicio son la excitotoxicidad y la apoptosis. Con esta alimentación se pueden mejorar las consecuencias de estos procesos neuropatológicos. (3) Otras vías neuroprotectoras de la dieta cetogénica incluyen: inhibir factores apoptóticos como caspasa 3, inhibir la apertura de poros mitocondriales y aumentar la calbindina que actúa como neuroprotectora por su habilidad de regular el calcio intracelular. (13)

Relación de la microbiota intestinal con la dieta cetogénica

Se ha estudiado que muchas personas con epilepsia resistente a drogas asocian disbiosis de la microbiota intestinal y que una terapia de restablecimiento de estos microorganismos puede ser adyuvante durante el uso de la dieta cetogénica. (14) (15) (16).

En un estudio realizado por Olson y otros, utilizando dos poblaciones de ratones, se demostró que el nivel de GABA en el hipocampo fue mayor que el glutamato en ratones alimentados con dieta cetogénica en comparación con los roedores control. Este aumento se inhibió en los animales tratados con antibiótico y se reanudó posterior a la introducción de *Akkermansia muciniphila* y *Parabacteroides distasonis*. (17) En otros estudios en humanos se han demostrado cambios en la microbiota intestinal posterior al uso de la terapia cetogénica y los microorganismos involucrados fueron distintos según cada reporte. (18) (19) A partir de los estudios realizados se determina que las dosis elevadas de antibióticos tienen un efecto negativo en la población bacteriana intestinal y que este efecto es reversible con la re-colonización bacteriana intestinal.

Eficacia de la dieta cetogénica

Actualmente se ha demostrado que la dieta cetogénica es efectiva para el tratamiento de epilepsia en individuos desde la infancia hasta la adultez. De hecho, algunos pacientes prefieren iniciar esta alternativa como terapia primaria en lugar de iniciar fármacos antiepilépticos. Inicialmente los adolescentes y adultos no eran candidatos para esta terapia, sin embargo, se han demostrado resultados similares en comparación con niños. (20)

Los niños, particularmente menores de 2 años, se encuentran en un proceso de maduración cerebral acelerada, razón por la cual son susceptibles a encefalopatía epiléptica seria y a perjuicio cerebral irreversible si las crisis no son abordadas a tiempo. A su vez, se ha demostrado que este grupo etario tiende a responder mejor a la dieta cetogénica. (21)

En un estudio prospectivo del Hospital John Hopkins en 1998 realizado en niños mayores de 1 año, se reportó una disminución en las crisis de 71% a los 3 meses, 73% a los 6 meses y 90% a los 12 meses. No hubo diferencia de los resultados en los tipos de crisis. Después de 3 a 6 años de terapia, la dieta demostró efectividad en el manejo de crisis difíciles de tratar en niños, cuyo resultado mostró que el 27% de los participantes quedaron libres de crisis o casi libres de crisis. Esta terapia usualmente permite reducir o discontinuar la medicación, al menos 50% de los pacientes se beneficiaron de la reducción de por lo menos 1 droga. Se concluyó que esta dieta puede resultar más efectiva que muchos de los nuevos anticrisis como lamotrigina y levetiracetam y que es bien tolerada por los pacientes cuando muestra efectividad. (22) (23)

En el estudio de Neal y otros se reporta una reducción de 75% en la frecuencia de crisis. (24) Actualmente un promedio del 50% de los pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento médico experimenta una reducción mayor o igual al 50% de las crisis; del 10-20% de estos (típicamente niños) pueden persistir sin crisis, incluso posterior a la suspensión de drogas anticrisis y restricciones en la dieta. (25)

La eficacia de esta dieta no se limita únicamente a controlar las crisis, sino que contribuye con una mejoría en la calidad de vida. Los beneficios neurosensoriales incluyen motora fina y gruesa, adaptabilidad, socialización y lenguaje. A nivel cognitivo se incluye alerta, atención y cognición global. Otro parámetro medible es la calidad y cantidad del sueño (aumento en el sueño REM) (26). Aún en pacientes en quienes la reducción de las crisis no es dramática, la mejoría en la calidad de vida y la reducción de los fármacos antiepilépticos, posterior a la implementación de esta dieta, son aspectos que respaldan su uso. (27)

Tolerabilidad y efectos adversos

Los efectos a corto plazo usualmente suceden durante las primeras semanas de la dieta. Los más frecuentes son hipoglicemia, letargia, irritabilidad, acidosis metabólica, vómitos, deshidratación, diarrea y rechazo al alimento. Estos eventos son predecibles y se deben al cambio metabólico inducido por la dieta cetogénica. Además, debido a la introducción de variantes a la dieta cetogénica clásica, las alternativas menos restrictivas tienden a tener menos repercusiones a corto plazo. Las alteraciones gastrointestinales más constantes son estreñimiento, dolor abdominal, reflujo gastroesofágico y emesis inclusive. Estas se mantienen a corto y largo plazo. Los problemas de mayor preocupación por implicaciones en la salud a largo plazo incluyen aterosclerosis, osteoporosis y disfunción hepática y muscular, sin embargo, la evidencia en estos temas no es tan contundente. Ruiz y otros, después de seguir pacientes con dieta cetogénica por un periodo de dos años, establecen que esta alternativa es muy segura con efectos secundarios leves, pero con una observación de retraso en el crecimiento que debe ser resuelta. Finalmente, se recalca que los eventos adversos no fueron la principal causa de abandono al tratamiento, sino más bien la falta de eficacia. (28)

Elementos claves para el éxito de la terapia

Para aplicar la terapia cetogénica debe existir una adecuada coordinación entre el paciente, el sistema de salud y el personal de salud a cargo. El paciente y, por ende, sus allegados son de fundamental importancia en la eficacia del tratamiento. El acceso a los alimentos específicos y el apoyo de sus pares es indispensable para instaurar la dieta como un estilo de vida. El ambiente cultural y el tipo de alimentación aprendida también son importantes. Los países en vías de desarrollo tienden a obtener peores resultados con este tratamiento. (29)

La mayor carencia de parte del sistema de salud es la falta de apoyo y de personal adecuado para establecer la dieta cetogénica como alternativa terapéutica.

CONCLUSIÓN

La dieta cetogénica es una opción de tratamiento paliativo en pacientes epilépticos sin respuesta al tratamiento farmacológico anticrisis. Se ha demostrado una efectividad de 50% de reducción de crisis en al menos 50% de los pacientes sometidos a este régimen alimentario. Para lograr éxito con esta alternativa terapéutica es importante incorporar tres principales pilares: un compromiso del paciente, tener una red de apoyo por pares y un sistema de salud que lo respalde. Existen diversos mecanismos fisiopatogénicos relacionados con las crisis y es necesario ampliar las investigaciones al respecto para determinar las vías que son modificadas por esta dieta.

Declaración de conflicto de interés

No existe conflicto de intereses por parte de los autores para la presente investigación.

Declaración de financiamiento

Para esta publicación se hará un autofinanciamiento, sin colaboración de ningún ente externo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ, Januszewski S, Pluta R. Ketogenic Diet and Epilepsy. *Nutrients* [Internet]. Octubre 2019 [citado 2022 Set 14];11(10):2510. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6836058/> DOI: 10.3390/nu11102510.
2. Dingleline R, Varvel NH, Dudek FE. When and how do seizures kill neurons, and is cell death relevant to epileptogenesis? *Adv Exp Med Biol* [Internet]. Octubre 2014 [citado 2022 Set 14];813:109-122. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4624106/> DOI 10.1007/978-94-017-8914-1_9.
3. Shaafi S, Mahmoudi J, Pashapour A, Farhoudi M, Sadigh-Eteghad S, Akbari H. Ketogenic diet provides neuroprotective effects against ischemic stroke neuronal damages. *Adv Pharm Bull* [Internet]. Diciembre 2014 [citado 2022 Set 14]; 4(Suppl. S2):479-481. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4312394/> DOI: 10.5681/apb.2014.071.
4. Pluta R, Jablonski M. The ketogenic diet for epilepsy therapy in children: Quo vadis? *Nutrition* [Internet]. Mayo 2011 [citado 2022 Set 14]; 27 (5):615-616. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21463752/> DOI10.1016/j.nut.2010.12.015.
5. Rusek M, Pluta R, Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ. Ketogenic diet in Alzheimer's disease. *Int. J Mol Sci* [Internet]. Agosto 2019 [citado 2022 Set 14]; 20 (16): 3892. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6720297/> DOI: 10.3390/ijms20163892.
6. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Bergquist AGC, Blackford R, Buchalter JR, Caraballo RH, Cross JH, Dahlin MG. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open* [Internet]. Mayo 2018 [citado 2022 Set 14]; 3 (2):175-192. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29881797/> DOI: 10.1002/epi4.12225.
7. Williams TJ, Cervenka MC. The role for ketogenic diets in epilepsy and status epilepticus in adults. *Clin. Neurophysiol Pract* [Internet]. Julio 2017 [citado 2022 Set 14]; 2:154-160. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2467981X1730015X> DOI: 10.1016/j.cnp.2017.06.001.
8. Augustin K, Khabbush A, Williams S, Eaton S, Orford M, Cross JH, Heales SJR, Walker MC, Williams RSB. Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. *Lancet Neurol* [Internet]. Enero 2018 [citado 2022 Set 14]; 17 (1):84-93. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29263011/> DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30408-8.
9. Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, Behtari M, Khamaneh SR, Raeisi S. Ketogenic diet: Overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *Nutr Neurosci* [Internet]. Abril 2021 [citado 2022 Set 14]; Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31241011/> DOI: 10.1080/1028415X.2019.1627769.
10. Calderón N., Betancourt L., Hernández L., Rada P. A ketogenic diet modifies glutamate, gammaaminobutyric acid and agmatine levels in the hippocampus of rats: A microdialysis study. *Neurosci Lett* [Internet]. Marzo 2017 [citado 2022 Set 14]; 642:158-162. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28189745/> DOI: 10.1016/j.neulet.2017.02.014.
11. Dahlin M, Månsson JE, Åmark P. CSF levels of dopamine and serotonin, but not norepinephrine, metabolites are influenced by the ketogenic diet in children with epilepsy. *Epilepsy Res* [Internet]. Marzo 2012 [citado

2022 Set 14] ;99 (1-2):132-138. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22240327/> DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2011.11.003.

12. Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia* [Internet]. Enero 2007 [citado 2022 Set 14] ;48 (1):43-58. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17241207/> DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.00915.x.

13. Hu ZG, Wang HD, Jin W, Yin HX. Ketogenic diet reduces cytochrome c release and cellular apoptosis following traumatic brain injury in juvenile rats. *Ann Clin Lab Sci* [Internet]. 2009 [citado 2022 Set 14];39 (1):76-83. Disponible en <http://www.annclinlabsci.org/content/39/1/76.long> .

14. Hampton T. Gut microbes may account for the anti-seizure effects of the ketogenic diet. *JAMA* [Internet]. Octubre 2018 [citado 2022 Set 14]; 320 (13):1307. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285157/> DOI: 10.1001/jama.2017.12865.

15. Peng A, Qiu X, Lai W, Li W, Zhang L, Zhu X, He S, Duan J, Chen L. Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res* [Internet]. Noviembre 2018 [citado 2022 Set 14] ;147:102-107. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30291996/> DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2018.09.013.

16. Dahlin M, Prast-Nielsen S. The gut microbiome and epilepsy. *EBIO Med* [Internet]. Junio 2019 [citado 2022 Set 14] ;44:741-746. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31160269/> DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.05.024.

17. 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* [Internet]. Junio 2018 [citado 2022 Set 14] ;173 (7):1728-1741. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29804833/> DOI: 10.1016/j.cell.2018.04.027.

18. Zhang Y, Zhou S, Zhou Y, Yu L, Zhang L, Wang Y. Altered gut microbiome composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet. *Epilepsy Res* [Internet]. Setiembre 2018 [citado 2022 Set 14];145:163-168. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30007242/> DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2018.06.015.

19. Lindefeldt M, Eng A, Darban H, Bjerkner A, Zetterström CK, Allander T, Andersson B, Borenstein E, Dahlin M, Prast-Nielsen S. The ketogenic diet influences taxonomic and functional composition of the gut microbiota in children with severe epilepsy. *NPJ Biofilms Microb* [Internet]. Enero 2019 [citado 2022 Set 14] ;5(1):5. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30701077/> DOI: 10.1038/s41522-018-0073-2.

20. Cervenka, MC, Henry BJ, Felton EA, Patton K, Kossoff, EH. Establishing an Adult Epilepsy Diet Center: Experience, efficacy and challenges. *Epilepsy Behav* [Internet]. Mayo 2016 [citado 2022 Set 14]; 58: 61-68. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27060389/> DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.02.038.

21. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Groppe G, Muhlebner, A, Samueli S, Grabner V, Abraham K, Benninger F, Feucht M. The ketogenic diet in infants—Advantages of early use. *Epilepsy Res* [Internet]. Octubre 2015 [citado 2022 Set 14]; 116: 53-58. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26354167/> DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2015.06.015.

22. Zarnowska IM. Therapeutic Use of the Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy: What We Know and What Still Needs to Be Learned. *Nutrients* [Internet]. Agosto 2020 [citado 2022 Set 14] ;12(9):2616. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32867258/> DOI: 10.3390/nu12092616.

23. 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* [Internet]. Diciembre 1998 [citado

2022 Set 14]; 102 (6): 1358-1363. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9832569/> DOI: 10.1542/peds.102.6.1358.

24. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross JH. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: A randomised controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. Junio 2008 [citado 2022 Set 14]; 7 (6):500-506. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456557/> DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70092-9.

25. Masino SA, Rho JM. Metabolism and epilepsy: Ketogenic diets as a homeostatic link. *Brain Res* [Internet]. Enero 2019 [citado 2022 Set 14]; 1703: 26-30.

26. Van Berkel AA, M IJff, Verkuyl JM. Cognitive benefits of the ketogenic diet in patients with epilepsy: A systematic overview. *Epilepsy Behav* [Internet]. Octubre 2018 [citado 2022 Set 14]; 87, 69-77. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30173019/> DOI 10.1016/j.yebeh.2018.06.004.

27. Cross JH, Caraballo RH, Nabbout R, Vigevano F, Guerrini R, Lagae L. Dravetsyndrome: Treatment options and management of prolonged seizures. *Epilepsia* [Internet]. Diciembre 2019, 60 (Suppl. 3), S39-S48. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31904119/> DOI: 10.1111/epi.16334

28. Zarnowska IM. Therapeutic Use of the Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy: What We Know and What Still Needs to Be Learned. *Nutrients* [Internet]. Agosto 2020 [citado 2022 Set 14]; 12(9):2616. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32867258/> DOI: 10.3390/nu12092616.

29. Gerges M, Selim L, Girgis M, El Ghannam A, Abdelghaffar H, El-Ayadi A. Implementation of ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy in a medium resources setting: Egyptian experience. *Epilepsy Behav. Case Rep* [Internet]. Noviembre 2018 [citado 2022 Set 14]; 11:35-38. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30619711/> DOI: 10.1016/j.ebcr.2018.11.001.