

7

Nuevas alternativas en el tratamiento de la epilepsia

Addison R. Bolaños

Introducción

La epilepsia es la enfermedad crónica más común del sistema nervioso central, afecta todas las edades y tiene una distribución geográfica universal. La epilepsia se caracteriza por la recurrencia de las crisis epilépticas, porque los pacientes con esta patología crónica acuden a terapias no convencionales al igual que a la medicina alternativa como fórmula de tratamiento.

A pesar de la naturaleza crónica de esta enfermedad, y con los recientes avances en el manejo farmacológico, un porcentaje alto de pacientes, particularmente en la edad pediátrica sigue presentado crisis epilépticas.

Se describe a continuación algunos aspectos del tratamiento con terapias no convencionales en el manejo de los pacientes con epilepsia, en particular en aquellos, con epilepsia fármacorresistente, que no son buenos candidatos a cirugía de epilepsia, en especial por tener epilepsia multifocal.

En primer lugar la dieta cetogénica, cuya efectividad está bien demostrada y cuyo mecanismo de acción aun no se conoce. En segundo lugar, las inmunoglobulinas, cuya eficacia y mecanismo de acción están todavía por demostrar; y por último la estimulación del nervio vago, que presenta un espectro similar al de la dieta cetogénica en cuanto a efectividad y mecanismo de acción. Estas terapias se utilizan en casos muy escogidos y su eficacia depende de la selección adecuada de los pacientes. además se utilizan cuando otras terapias convencionales han fracasado.

Dieta cetogénica

La dieta cetogénica (Tabla 1) ha resurgido en los últimos años, en particular en la población pediátrica debido a que es en este grupo de edad en donde se observa con más frecuencia los pacientes con epilepsias fármacorresistentes o catastróficas.

Se ha tratado de usar las dietas como parte de la terapia en pacientes con epilepsia desde tiempos antiguos. En el siglo V, Hipócrates reporta el caso de una persona cuyas crisis epilépticas se habían curado con abstinencia de comidas y de bebidas. Galeno, sugería que la dieta tenía un papel etiológico en las epilepsias, diciendo que las epilepsias de inicio en la adolescencia se debían a un error en la dieta y recomendaba una dieta saludable y balanceada, pero en ocasiones muy particulares recomendaba una dieta muy severa y estricta para algunos pacientes.

La dieta cetogénica se conoce desde tiempos inmemoriales, y se hace la primera descripción en la Biblia, en la cual Jesús, le dice a una persona que se supone presenta epilepsia, que ore y haga ayuno; de esta manera Jesús enseña a sus discípulos que la

Tabla 1. *Dieta cetogénica*

<p>Primeros estudios eficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mayo Clinic 1920's</i> • <i>Winter y Wilder relación 2/1</i> • <i>Peterman: necesidades calóricas proteicas 1g/kg. Efectividad 50% Helmholtz efectividad 30%. Mejoría 50%</i> • <i>Otros: Gamble et al. Bridge –Job Lennox y Cobb</i>
<p>Metabolismo cerebral y dieta cetogénica</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>El cerebro tiene un alto índice metabólico</i> • <i>La energía cerebral deriva de oxidación aeróbica de la glucosa</i> • <i>Normalmente existen pocas diferencias A-V para cuerpos cetónicos en el cerebro</i> • <i>En circunstancias (ayuno, dieta cetogénica) el cerebro usa cuerpos cetónicos para metabolismo.</i>

cura de la epilepsia se logra con ayuno y oración. En el siglo VII, el reconocido médico Avicena recomendaba abstinencia de ciertas comidas en personas con epilepsia. Sin embargo, las primeras descripciones en revistas científicas aparecen en 1911. Geyelin sugería que el beneficio de la dieta (del ayuno) derivaba de la acidosis resultante. En la Clínica Mayo Guelpa y Marie, trataron cuatro pacientes con dieta cetogénica en una proporción de 4 a 1

En tiempos recientes la dieta cetogénica se ha hecho bastante popular, particularmente en los Estados Unidos, gracias a la experiencia de centros de reconocido prestigio como el grupo de epilepsia pediátrica de la Universidad de John Hopkins en Baltimore. En este escrito

trataremos de presentar con base en medicina basada en la evidencia las principales ventajas y desventajas de este tratamiento así como sus indicaciones.

Una serie de interrogantes acerca de la dieta continúan, a pesar de varias décadas de experiencia con este tratamiento.

1. ¿Cómo funciona la dieta?
2. ¿Cuáles son las indicaciones para su uso?
3. ¿En qué tipo de crisis es más efectiva?
4. ¿Deberá ser usada como tratamiento de primera o de segunda línea?
5. ¿Cuáles son los efectos de la dieta sobre cognición?
6. ¿Cuáles son los efectos adversos a largo plazo?

La mayoría de los estudios realizados hasta el momento fallan en responder estos interrogantes satisfactoriamente, debido a que muchos de ellos son retrospectivos, no son controlados satisfactoriamente, no presentan un adecuado diseño y la mayoría no son randomizados.

La base fisiológica de su funcionamiento radica en la cetosis, debido que ésta se desarrolla cuando el cerebro que está deprivado de glucosa como fuente de energía, comienza a utilizar los cuerpos cetógenos como fuente de ésta. Existe la presunción que el ayuno prolongado mejora el control de las crisis debido a la acidosis y cetosis que ocasiona. No existe uniformidad en cuanto a los requerimientos de la dieta cetogénica como tal y los centros que la practican la adaptan a sus necesidades y de acuerdo con su experiencia. La gran mayoría utiliza la dieta en una proporción de 3:1 o de 4:1, en la cantidad

Tabla 2. *Mecanismo de acción dieta cetogénica.*

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • <i>Acidosis</i> • <i>Deshidratación celular y extracelular</i> • <i>Acción directa de acetoacetato o β-hidroxibutirato.</i> • <i>Excitabilidad membrana neuronal (alteración corrientes iónicas, neurotransmisores o receptores)</i> • <i>Disminuye excitabilidad cortical</i> • <i>No cambios en PH o concentración de GABA (Al-Mudalla et al Epilepsia 1997)</i> |
| <ul style="list-style-type: none"> • <i>Reducción de corriente de sodio</i> • <i>Aumento de inhibición gabaérgica</i> • <i>Reducción de calcio</i> • <i>Disminución de neurotransmisión de aminoácidos excitatorios</i> • <i>¿Desconocidos?</i> |

de triglicéridos relacionados con la ingesta de proteínas o carbohidratos. Se ha hecho muy popular la sustitución del aceite de maíz por aceite de triglicéridos de cadena mediana.

Indicaciones para su uso

Existen dos indicaciones que tienen aceptación generalizada dentro del grupo de neurólogos y epileptólogos, en primer lugar los pacientes que presentan crisis epilépticas fármacorresistentes y en segundo lugar cuando los pacientes presentan toxicidad mediada por medicaciones antiepilépticas. La dieta parece tener mejor beneficio en pacientes de edad pediátrica, quienes llegan a un estado cetósico rápido y en los cuales no es difícil prepararles la dieta. En niños más grandes es más difícil debido en parte al sabor desagradable de ésta y a lo difícil de obtener la relación adecuada de grasas, proteínas y carbohidratos, para producir el nivel esperado de cetosis. De todas maneras la indicación más precisa de la dieta es en aquéllos pacientes con epilepsia refractaria farmacorresistente y en particular con aquellos síndromes en los cuales no está indicada la cirugía como alternativa de tratamiento.

Protocolos de dieta cetogénica

La dieta original recomendada por Wilder y más recientemente por Livingston está basada en el consumo de un alto porcentaje de grasas saturadas de cadena larga con una relación de grasa a carbohidratos de 4 a 1. La dieta clásica tiene mal sabor por lo cual no tuvo mucha aceptación, particularmente en los niños. De tal manera, que se han realizado varias modificaciones con una serie de ventajas en particular al utilizar grasas derivadas de triglicéridos de cadena mediana. En primer lugar esta dieta modificada es más fácil de preparar que la dieta clásica, y de mejor sabor. En segundo lugar estos triglicéridos de cadena media utilizan ácidos decanoico y octanoico, lo cual deriva en más cetonas por caloría, de tal manera que es más cetogénica y en tercer lugar los niveles de colesterol se elevan menos con esta dieta modificada en comparación con la clásica. En cuanto a eficacia, ambas tienen un espectro similar, sin embargo, con la dieta modificada se logran niveles más rápidos de cetosis (Tabla 3).

Mecanismo de acción

En los últimos años la literatura científica ha tenido una explosión de artículos científicos tratando de elucidar y conocer los mecanismos fisiológicos mediante los cuales funciona la dieta cetogénica. La mayoría de éstos se ha escrito durante la última década, y se ha utilizado modelos animales de epilepsia, particularmente en ratas sometidas a dieta cetogénica en modelos de Kindling, de ácido kaínico (Kainato) y de fluorotil. Al igual que con la clínica en los modelos animales es bastante complicado realizar un buen estudio, ya que es difícil predecir y comparar los grupos pues los

Tabla 3. Dieta cetogénica composición.

- 2.5-3.5 gm/kg día de proteína
- Las otras calorías se dividen entre grasas y carbohidratos (3:1 a 4:1)
- Grasas, incluyen animal, TCM, y aceite maíz
- Multivitaminas y 1-2 gm de gluconato de calcio es usualmente administrado
- Perfil de grasa basado en una pte cuatro años en una razón 4:1, 700 Kcal./día
- 68 GM grasa total = 87 % K cal
- 39 GM grasa saturada = 50 % Kcal.
- 20 GM grasas monosaturada = 26 % Kcal.
- 4 GM grasa polinsaturada = 6 % K cal
- 380 MG colesterol

investigadores utilizan diferentes modelos y diferentes metodologías; por ello hay que ser precavidos al extrapolar estos resultados al escenario clínico.

De todas maneras, las hipótesis más cercanas al mecanismo derivan de la creencia en que el efecto antiepiléptico se debe a la cetosis producida por los cuerpos cetónicos, la acidosis que acompaña a la cetosis, los cambios en el balance líquido y electrolítico, a los cambios en los lípidos y al rol de la adaptación metabólica del cerebro.

Se considera que la dieta cetogénica estabiliza la membrana neuronal, de tal manera que la hace más resistente a padecer crisis epilépticas. Es interesante que en los modelos animales estudiados, no hayan estudiado algunos la susceptibilidad cortical.

Uno de los factores que parece ser más influyentes en la eficacia de la dieta, parece ser el mantenimiento de la cetosis durante un período prolongado, de hecho tanto en los estudios clínicos como experimentales con animales, sólo se logra un efecto antiepiléptico de 10 a 21 días después de instaurada la dieta, efecto directamente proporcional con el grado de cetosis alcanzado. A la vez, en ambos grupos es necesario resaltar el hecho de que la dieta revierte fácilmente al introducir muy pequeñas cantidades de carbohidratos, lo cual habla de una susceptibilidad metabólica especial del cerebro. Desde el punto de vista práctico uno de los grandes problemas es iniciarla en algunos niños, ya que luego de instaurada puede revertirse con la ingesta de dulces y caramelos, perdiéndose así todo el trabajo realizado; por lo cual hay que identificar muy bien a las familias y pacientes que serían candidatos eventuales a este tratamiento con el fin de prevenir estas fallas logísticas (Tabla 2).

Eficacia de la dieta

A pesar de que la dieta se inició con entusiasmo en 1920, en las décadas siguientes su popularidad fue descendiendo en la medida en que fueron apareciendo los fármacos antiepilépticos. No existe hasta el momento un estudio doble ciego que compare la eficacia de la dieta contra medicamentos antiepilépticos tanto de primera como de segunda generación. Es interesante sin embargo anotar, que en todos estos estudios la eficacia de la dieta en cuanto a reducción en frecuencia, intensidad y severidad de crisis, alcanza números del orden del cuarenta y cincuenta por ciento, cifras que son alentadoras debido a que aun en los casos considerados de epilepsia refractaria con los nuevos fármacos tan sólo se logran cifras del cuarenta por ciento. La dieta está más indicada y es más eficaz en niños de dos a cinco años, y es más útil en crisis mioclónicas, astáticas, atónicas y en menor eficacia con las crisis parciales o temporales. Se utiliza con algún éxito en síndromes epilépticos infantiles tipo espasmos o síndrome de Lennox Gastaut y sus variantes. Bolaños y colaboradores estudiaron 22 niños sometidos a dieta cetogénica en los cuales se demostró la eficacia de ésta en relación con el grado de cetosis, con mejores resultados en las crisis mioclónicas y atónicas. Además se encontró que los pacientes que mejoran a las dos o tres semanas sostenían este efecto antiepiléptico, mientras que quienes no respondieron en las primeras semanas de tratamiento, no lo hicieron favorablemente.

Tanto la clásica como la modificada presentan igual grado de eficacia, pero la modificada es mejor tolerada debido a su sabor. En relación con el uso de fármacos antiepilépticos se ha demostrado que el uso concomitante con ellos, no altera los niveles séricos de los mismos. Existen varios protocolos dependiendo el centro hospitalario para el inicio y mantenimiento de la dieta. En casi todos los centros la dieta se utiliza durante dos o tres años, con controles médicos o enfermería. Se

utiliza una fase pre-hospitalaria, luego la fase de hospitalización que demora de tres a cinco días y luego se efectúan controles ambulatorios durante un mes, y posteriormente a los tres, seis, nueve y doce meses. Algunos centros de epilepsia pediátrica de los Estados Unidos, como en la ciudad de Seattle (liderados por el Dr. Marcio Sotero), nunca se hospitaliza al paciente y se ejerce todo el proceso de manera ambulatoria. El Dr. Sotero muestra resultados comparables a los estudios con pacientes hospitalizados (Tabla 4).

Se considera que la dieta cetogénica es más eficaz en niños de dos a cinco años en aquellos tipos de epilepsia fármacorresistente en las cuales las crisis mixtas predominan con una reducción importante de éstas, tanto en frecuencia como en intensidad y severidad. El seguimiento ideal de estos pacientes se ilustra en la Tabla 5.

Efectos secundarios

La dieta usualmente comienza a funcionar cuando el paciente se encuentra en estado cetósico y la orina es positiva para cuerpos cetónicos. Durante esta fase el paciente se vuelve letárgico, hipoactivo y existe un marcado riesgo de hipoglicemia, por lo cual se debe monitorizarse la glicemia (destrostix), de forma seriada. Hay que enseñarle a los padres el manejo de estas tiras, los niveles bajos de glicemia no se tratan a menos que sean menores de 20 mg/dL (Tabla 6).

Otro de los efectos adversos consiste en hipernatremia y deshidratación severa. En la experiencia del Children's Hospital de Boston un paciente con síndrome de Angeleman desarrolló estado vegetativo y otro murió como complicación del tratamiento con dieta cetogénica. Es importante no combinar ácido valpróico con la dieta cetogénica ya que se ha reportado una serie de alteraciones metabólicas, en particular lo relacionado con niveles de carnitina sérica que se decrementan; también existe el riesgo de disfunción mitocondrial. La dieta además no deberá ser aplicada a pacientes con trastornos metabólicos.

La urolitiasis también se describe como complicación, al igual que la neuritis óptica por lo cual es necesaria la hidratación y el uso de suplementos vitamínicos. En otras series también se describen alteraciones granulocíticas.

En 30-50% de los pacientes sometidos a la dieta se observan alteraciones gastro-intestinales, como náuseas y vómito. Estos efectos gastrointestinales están en relación directa con la ingesta de grandes cantidades de triglicéridos de cadena mediana; de tal manera que es más conveniente introducirlos en forma lenta y gradual. Con la dieta clásica estos efectos secundarios gastrointestinales se

Tabla 4. Dieta cetogénica, protocolo.

- **Fase prehospital:** disminución de carbohidratos dos días antes de admisión. Ayuno noche anterior, después de cena.
- **Fase intrahospital:** Tres a cinco días. Inicio rápido
- Líquidos a mantenimiento 65-75%
- EEG inicial
- Cetonas en orina
- Destrostix cada cuatro horas. A menos que el paciente esté sintomático, niveles de glicemia 20-40 mg-dl. No se tratan

Tabla 5. Dieta cetogénica-seguimiento.

- Mantener durante dos años.
- Al tercer año, disminuir gradualmente la dieta.
- EEG's seriados.
- Niveles de carnitina, si recibe ácido valpróico
- Seguimiento estricto
- Tarea de equipo
- Manejo ambulatorio

Tabla 6. *Dieta cetogénica, efectos adversos.*

- Hipoglicemia
- Deshidratación
- Acidosis
- Letargia - Coma
- Diarrea
- Urolitiasis
- Dificultad para administración

cardiovasculares, aterosclerosis, problemas de colesterol, hipertensión arterial u otra anomalía. En términos generales los efectos adversos a largo plazo aún no han sido evaluados suficientemente.

Direcciones futuras

Para evaluar la dieta en el futuro es necesaria la planificación de estudios bien diseñados con grupos de control adecuados que comparen la eficacia y seguridad de la dieta en alcanzar la remisión de las crisis epilépticas. No se conocen los efectos cognoscitivos de la dieta, porque no se han realizado estudios neuropsicológicos prospectivos. Es necesario además compararla con otras modalidades de tratamiento para la epilepsia incluyendo los fármacos antiepilépticos.

Es necesario además, particularmente en los países desarrollados en donde la dieta tiene un alto grado de promoción publicitaria dejar de lado las historias sensacionalistas y mostrar los resultados basados en la evidencia, con el fin de no crear falsas expectativas en los pacientes y sus familiares.

En conclusión la dieta cetogénica es una alternativa de tratamiento para algunos pacientes con epilepsia intratable, particularmente en los niños. La dieta trabaja mejor en niños de uno a diez años, con epilepsias mioclónicas refractarias independiente de la etiología. En algunos casos ofrece mejoría en el comportamiento y estado de alerta, aboliendo en algunos casos los efectos indeseables de las medicaciones (Tabla 7). Es necesario de todas maneras evaluar de manera cuidadosa a los pacientes que podrían beneficiarse con este tratamiento. Es necesario evaluar las ventajas y desventajas de esta modalidad terapéutica con el fin de evitar las complicaciones mencionadas.

Inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas tienen poca aceptación en el tratamiento de pacientes con epilepsia y se utilizan específicamente como terapia en casos de síndrome de Landau-Kleffner que consiste en afasia adquirida asociada a epilepsia. Ocurre en niños previamente sanos, en los cuales el principal problema lo constituye el lenguaje. Algunos estudios demuestran la utilidad de las inmuno-

observan con menor frecuencia.

Efectos a largo plazo

Es interesante la observación efectuada por Livingston, en adultos entre 40 y 45 años, quienes en su infancia recibieron la dieta cetogénica clásica en una relación de 4:1, sin encontrar efectos adversos secundarios a largo plazo. No se evidenciaron alteraciones

Tabla 7. *Dieta cetogénica, indicaciones.*

Tipos de crisis

- Ausencias intratables.
- Mioclonias intratables
- Crisis atónicas y tónicas
- Crisis secundarias a déficit de transporte de glucosa
- Crisis parciales - menos efectiva
- Mayor eficacia en niños de 2-5 años de edad

globulinas en estos pacientes, ya que las crisis epilépticas en quienes padecen síndrome de Landau-Kleffner son de fácil manejo con los fármacos antiepilépticos convencionales.

En síndromes como la encefalitis de Rasmussen, las inmunoglobulinas también se utilizan. Sin embargo, su utilidad está prácticamente restringida a pocos síndromes epilépticos.

Estimulador del nervio vago (VNS)

El estimulador del nervio vago (VNS) por sus siglas en inglés, fue el primer aparato aprobado por la FDA en 1997, para tratamiento coadyuvante en pacientes con epilepsia. Desde esa fecha hasta el momento se ha adquirido gran experiencia, especialmente en pacientes con crisis parciales complejas.

Los estudios iniciales fueron desarrollados por Zabara, quien en 1980 implantó un estimulador en animales, pero fue el Dr. Kiffin Penry en los Estados Unidos el primero en usarlo en pacientes en 1989. Desde esa fecha hasta el momento ha existido un interés y resurgimiento por la estimulación cerebral y por los estimuladores en varias áreas de la neurología y de la neurocirugía en patologías como la enfermedad de Parkinson, la epilepsia y el dolor, entre otras.

El mecanismo de acción del VNS sigue siendo desconocido; se considera que la estimulación del nervio vago estimula algunas estructuras dentro del rafe; el tallo cerebral las cuales a su vez envían impulsos serotoninérgicos y de otros neurotransmisores con propiedades antiepilépticas. Sin embargo, no existen estudios que demuestren estas hipótesis.

Se realizaron cinco estudios antes de la aprobación por parte de la FDA en los Estados Unidos: estos estudios, con un número no muy grande de pacientes evaluaban la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia. Desde su aprobación en 1997, se han implantado más de 30.000 estimuladores en todo el mundo. Las indicaciones más precisas son en aquellos pacientes con crisis refractarias candidatos a resección del cuerpo calloso (callosotomías). Además, se utiliza con considerable éxito en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut y epilepsias mioclónicas refractarias. Es menos eficaz en crisis parciales, particularmente las del lóbulo temporal. Dentro de sus complicaciones las más frecuentes están relacionadas con lesión del nervio laríngeo recurrente: con disfonía, ronquera, y en algunos casos rechazo del aparato.

El VNS es un aparato conocido como modelo patentado por la casa Cyberonics con sede en Houston, Texas. Es parecido al marcapaso cardíaco y al igual que éste utiliza baterías recargables de una duración aproximada de cinco años. El aparato va conectado a unos cables (electrodos) de superficie, los cuales se adhieren quirúrgicamente al nervio vago en su porción carotídea. El estimulador se implanta en la región subclavia del lado izquierdo. Luego de instalado el VNS se programa días después del procedimiento quirúrgico en un computador portátil para poder definir las frecuencias a las cuales se va a estimular. El paciente o el familiar activa un magento portátil en el momento de las crisis o en la fase premonitoria de auras, tratando de suprimirlas.

El estimulador de nervio vago o VNS, tiene indicaciones precisas; y está indicado en pacientes en los cuales otros esquemas han fallado. En nuestro medio debido a los altos costos el uso del estimulador, es poco viable.

Lecturas recomendadas

- A critique of low-carbohydrate ketogenic weight reduction regimens. A review of Dr. Atkins' diet revolution. *Jama* 1973; 224: 1415-1419.
- **Adams SH, Odle J.** Acetogenesis does not replace ketogenesis in fasting piglets infused with hexanoate. *Am J Physiol* 1998; 274: E963-E970.
- **Aiello RJ, Kenna TM, Herbein JH.** Hepatic gluconeogenic and ketogenic interrelationships in the lactating cow. *J Dairy Sci* 1984; 67: 1707-1715.
- **Aiken SP, Brown WM.** Treatment of epilepsy: existing therapies and future developments. *Front Biosci* 2000; 5: E124-E152.
- **Al-Mudallal AS, et al.** Diet-induced ketosis does not cause cerebral acidosis. *Epilepsia* 1996; 37: 258-261.
- **Al-Mudallal AS, et al.** Effects of unbalanced diets on cerebral glucose metabolism in the adult rat. *Neurology* 1995; 45: 2261-2265.
- **Amari A, Grace NC, Fisher WW.** Achieving and maintaining compliance with the ketogenic diet. *J Appl Behav Anal* 1995; 28: 341-342.
- **Amorde-Spalding K, Woch MA.** Rediscovering the benefits of ketogenic diet therapy for children. *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 1134-1135.
- **Anderson RL, Boggs RW.** Glucogenic and ketogenic capacities of lard, safflower oil, and tridecanoin in fasting rats. *J Nutr* 1975; 105: 185-189.
- **Andrew G, Chan G, Schiff D.** Lipid metabolism in the neonate. III. The ketogenic effect of Intralipid infusion in the neonate. *J Pediatr* 1978; 92: 995-997.
- **Appleton DB, De Vivo DC.** An experimental animal model for the effect of ketogenic diet on epilepsy. *Proc Aust Assoc Neurol* 1973; 10: 75-80.
- **Appleton DB, DeVivo DC.** An animal model for the ketogenic diet. *Epilepsia* 1974; 15: 211-227.
- **Arias G, et al.** The effect of fasting/refeeding and insulin treatment on the expression of the regulatory genes of ketogenesis in intestine and liver of suckling rats. *Arch Biochem Biophys* 1997; 340: 287-298.
- **Arnold ST, Dodson WE.** Epilepsy in children. *Baillieres Clin Neurol* 1996; 5: 783-802.
- **Atkinson RL, Kaiser DL.** Effects of calorie restriction and weight loss on glucose and insulin levels in obese humans. *J Am Coll Nutr* 1985; 4: 411-419.
- **Atkinson RL, et al.** A comprehensive approach to outpatient obesity management. *J Am Diet Assoc* 1984; 84: 439-444.
- **Bach A, et al.** Ketogenic response to medium-chain triglyceride load in the rat. *J Nutr* 1977; 107: 1863-1870.
- **Bainbridge JL, Gidal BE, Ryan M.** The ketogenic diet. Central Nervous System Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 782-786.
- **Ballaban-Gil K, et al.** Complications of the ketogenic diet. *Epilepsia* 1998; 39: 744-748.
- **Barron TF, Hunt SL.** A review of the newer antiepileptic drugs and the ketogenic diet. *Clin Pediatr (Phila)* 1997; 36: 513-521.
- **Bartels PD, et al.** Development of ketonemia in fasting patients with hyperthyroidism. *Acta Med Scand Suppl* 1979; 624: 43-47.
- **Batchelor L, Nance J, Short B.** An interdisciplinary team approach to implementing the ketogenic diet for the treatment of seizures. *Pediatr Nurs* 1997; 23: 465-471.
- **Bautista RE.** The use of the ketogenic diet in a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *Seizure* 2003; 12: 175-177.
- **Bazil CW, Pedley TA.** Advances in the medical treatment of epilepsy. *Annu Rev Med* 1998; 49: 135-162.
- **Bazin R, Lavau M, Herzog J.** Pancreatic lipase and ketogenic conditions. *Biomedicine* 1978; 28: 160-165.
- **Beattie MA, Winder WW.** Attenuation of postexercise ketosis in fasted endurance-trained rats. *Am J Physiol* 1985; 248: R63-R67.
- **Beck SA, Tisdale MJ.** Effect of insulin on weight loss and tumour growth in a cachexia model. *Br J Cancer* 1989; 59: 677-681.
- **Bednarek N, Motte J.** Treatment and followup of epilepsy in children. *Rev Prat* 1999; 49: 1532-1539.
- **Benbadis SR, Tatum WOT.** Advances in the treatment of epilepsy. *Am Fam Physician* 2001; 64: 91-98.
- **Ben-Menachem E.** New antiepileptic drugs and non-pharmacological treatments. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 165-170.
- **Benoit FL, Martin RL, Watten RH.** Changes in body composition during weight reduction in obesity. Balance studies comparing effects of fasting and a ketogenic diet. *Ann Intern Med* 1965; 63: 604-612.
- **Bergqvist AG, et al.** Selenium deficiency associated with cardiomyopathy: a complication of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2003; 44: 618-20.
- **Bergqvist AG, et al.** Treatment of acquired epileptic aphasia with the ketogenic diet. *J Child Neurol* 1999; 14: 696-701.
- **Berman W.** Letter: The ketogenic diet, West and Lennox syndromes. *Dev Med Child Neurol* 1975; 17: 255.
- **Bernard SF, Thil MA, Groscolas R.** Lipolytic and metabolic response to glucagon in fasting king penguins: phase II vs. phase III. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284: R444-R454.
- **Berry-Kravis E, et al.** Bruising and the ketogenic diet: evidence for diet-induced changes in platelet function. *Ann Neurol* 2001; 49: 98-103.
- **Berry-Kravis E, et al.** Carnitine levels and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2001; 42: 1445-1451.
- **Berryman MS.** The ketogenic diet revisited. *J Am Diet Assoc* 1997; 97: S192-S194.
- **Bertoli S, et al.** Nutritional status and bone mineral mass in children treated with ketogenic diet. *Recenti Prog Med* 2002; 93: 671-675.
- **Best TH, et al.** Cardiac complications in pediatric patients on the ketogenic diet. *Neurology* 2000; 54: 2328-2330.
- **Bianda TL, et al.** Insulin-like growth factor-I in man enhances lipid mobilization and oxidation induced by a growth hormone pulse. *Diabetologia* 1996; 39: 961-969.