

Memoria de Investigación

“Evaluación de la adherencia a la dieta cetogénica y su relación con la situación clínica de pacientes con síndrome de déficit de GLUT1”

Alumno: Sandra Zafrilla Sánchez

Línea de Investigación: NUTRICIÓN, CALIDAD Y SEGURIDAD ALIMENTARIA
2020/2021

Tutores de Investigación: Guillermo Molina Recio y Rafael Molina Luque

Palabras clave: GLUT1DS, Síndrome de vivo, Dieta cetogénica, Calidad de vida



Máster en Nutrición Humana

Memoria de investigación titulada: *“Evaluación de la adherencia a la dieta cetogénica y su relación con la situación clínica de pacientes con síndrome de déficit de GLUT1”* realizada por Sandra Zafrilla Sánchez

Córdoba, 09 de septiembre de 2021

Fdo. El alumno: Sandra Zafrilla Sánchez

Tutores de Investigación: Guillermo Molina
Rafael Molina Luque



Abreviaturas

BHM Barrera hematoencefálica

BHOB beta-hidroxibutirato

CDT Calorías diarias totales

DC Dieta cetogénica

DE Desviación estándar

DBIG Dieta de bajo índice glucémico

DMA Dieta modificada de Atkins

GLUT1DS Síndrome de deficiencia de GLUT1

HC Hidratos de carbono

LCF Líquido cefalorraquídeo

MCT Dieta de los triglicéridos de cadena media

MCT1 Monocarboxilato 1

ME Mediana

RI Rango intercuartílico

\bar{X} Media

Contenido

Abreviaturas.....	3
Resumen.....	5
Abstract.....	6
Introducción.....	7
Diagnóstico.....	8
Dieta Cetogénica como tratamiento del GLUT1DS.....	9
Justificación.....	10
Objetivos.....	10
Objetivo general:.....	10
Objetivos específicos:.....	10
Material y métodos.....	11
Diseño.....	11
Participantes.....	11
Variables a estudio.....	12
Recogida de datos.....	12
Análisis estadístico.....	13
Aspecto Éticos.....	13
Resultados.....	13
Tratamiento y control del GLUT1DS.....	15
Estado clínico en el momento del estudio (tabla 4).....	17
Calidad de vida relacionada con la salud (KIDSCREEN).....	18
Adherencia a la dieta, estado clínico y calidad de vida relacionada con la salud.....	19
Discusión.....	23
Conclusiones.....	25
Posibles carencias del estudio.....	25
Anexo 1. Diario dietético (Documento en blanco y documento cumplimentado por las familias).....	26
Anexo 2. Cuestionario evaluación clínica.....	28
Bibliografía.....	29

Resumen

Antecedentes

El síndrome de déficit de GLUT1 (GLUT1DS) es una encefalopatía metabólica ocasionada por la mutación heterocigótica del gen SCL1A2. Las manifestaciones clínicas habituales son: epilepsia refractaria de inicio infantil, hipoglucoorraquia, retraso cognitivo, etc. El tratamiento de primera línea es la dieta cetogénica (DC), pero no existe un protocolo claro que especifique qué DC es más efectiva y cuál es la más indicada para tratarlo y mejorar sus manifestaciones clínicas.

Objetivos

Demostrar la relación existente entre el grado de adherencia a la DC, la situación clínica y la calidad de vida de pacientes con GLUT1DS.

Método

Se llevó a cabo un estudio de prevalencia. Para la obtención de la información necesaria para el estudio se diseñó un diario dietético y un cuestionario de recogida de datos. Además, se utilizó la adaptación española del KIDSCREEN para padres (informe proxy) versión 27 ítems, que estudia la calidad de vida relacionada con la salud de los niños.

Resultado

Se consiguió la participación de 14 familias. 11 niños y 3 niñas. La mediana de la edad de la muestra fue de 10,5 años y para la altura de 138 cm. El 21,4% presentaron sobrepeso y el 7,1% obesidad. Se evidenciaron diferencias significativas entre el consumo promedio de lípidos y la dimensión “actividad física y salud” ($p=0,043$), demostrándose que los pacientes con un consumo más elevado de lípidos estaban por encima de la media europea y en la dimensión “ambiente escolar” ($p=0,036$), por encima de la media española.

Conclusión

A pesar de que los pacientes se encuentran en estado de cetosis, los pacientes siguen teniendo manifestaciones clínicas propias del síndrome y solo el 21% presenta adherencia a la DC prescrita. Esto puede estar relacionado con el consumo de lípidos. Son necesarios más estudios que respalden esta afirmación con muestras mayores que permitan evidenciar esta relación.

Palabras clave: GLUT1DS, Síndrome de vivo, Dieta cetogénica, Calidad de vida

Abstract

Background

GLUT1 deficiency syndrome (GLUT1DS) is a metabolic encephalopathy caused by heterozygous mutation of the SCL1A2 gene. The usual clinical manifestations are refractory epilepsy of infantile onset, hypoglycorrhachia, cognitive delay, etc. The first-line treatment is the ketogenic diet (KD), but there is no clear protocol specifying which KD is most effective and which is best suited to treat it and improve its clinical manifestations.

Main objective

To demonstrate the relationship between adherence to the KD, clinical status and quality of life in patients with GLUT1DS.

Methodology

A prevalence study (cross-sectional) was carried out. A dietary diary and a data collection questionnaire were designed to obtain the information necessary for the study. In addition, the Spanish adaptation of the KIDSCREEN for parents (proxy report) 27-item version, which studies health-related quality of life in children, was used.

Results

The participation of 14 families was achieved. 11 boys and 3 girls. The median age of the sample was 10.5 years and for height 138 cm. 21.4% were overweight and 7.1% obese. Significant differences were found between the average lipid intake and the dimension "physical activity and health" ($p=0.043$), showing that patients with a higher lipid intake were above the European average and in the dimension "school environment" ($p=0.036$), above the Spanish average

Conclusion

Despite the fact that patients are in a state of ketosis, patients still show syndrome symptoms and only 21% are adherent to the prescribed CD. This may be related to lipid intake. Further studies are needed to support this assertion with larger samples to demonstrate this relationship.

Key words: GLUT1DS, De vivo syndrome, Ketogenic Diet, Quality of Life.

Introducción

Para un adecuado funcionamiento y desarrollo del cerebro humano es necesario el constante suministro de glucosa, ya que es su fuente principal de energía^(1,2). La tasa metabólica cerebral de glucosa puede llegar a representar el 80% durante la primera década de la vida de un individuo para, posteriormente, ir disminuyendo gradualmente hasta alcanzar la habitual en la adolescencia y en la edad adulta (hasta el 25% del suministro total de glucosa del organismo)⁽²⁻⁵⁾. El vehículo fundamental que facilita la entrada de esta molécula al cerebro es la glicoproteína GLUT1, que pertenece a la familia de transportadores de solutos 2, transportador de glucosa facilitado 1, independientes de sodio (SLC2A1)^(3,6,7). El GLUT1 es el responsable del transporte de la glucosa al cerebro a través de la barrera hematoencefálica (BHE), ya que se encuentra expresado en las células endoteliales de ésta. Además, está expresado en la astrogliia, microvasos cerebrales y eritrocitos. Por lo tanto, de manera general, una alteración en el funcionamiento de la glicoproteína, representa una limitación del metabolismo energético cerebral^(6,7).

En 1991 fue descrito por primera vez el Síndrome de deficiencia de GLUT1 (GLUT1DS) por De Vivo et al⁽⁸⁾. Éste también se puede encontrar en la literatura científica como Síndrome de De Vivo^(1,4). Se trata de una encefalopatía metabólica causada por la mutación heterocigótica del gen SLC2A1 (cromosoma 1p 31.3→35). Esta haploinsuficiencia ocasiona un transporte inadecuado a través de la BHE y hacia los astrocitos, provocando una insuficiencia energética en el cerebro, que ve imposibilitado el uso eficaz de glucosa^(2,4,6,7,9-13).

La mayoría de los pacientes presentan mutaciones *de novo*, pero también existe un patrón de herencia autosómico dominante. Con menos frecuencia, se puede encontrar un patrón autosómico recesivo de GLUT1DS^(1-4,7,10,12). No se ha podido establecer una relación clara entre el genotipo y el fenotipo, ya que existe una alta variabilidad de mutaciones entre los pacientes (sin sentido, en el *frameshift*, en el sitio de empalme y deleciones a gran escala) e incluso entre miembros de la misma familia^(1,2,4,7,10,12).

Actualmente no existe un consenso de clasificación, pero son numerosos los autores que reconocen dos tipos de GLUT1DS: (i) el fenotipo típico o “clásico” (85% de los casos), que se manifiesta con hipoglucoorraquia (niveles bajos de glucosa en el líquido cefalorraquídeo [LCF]), epilepsia refractaria de inicio infantil (el paciente no responde al tratamiento con, al menos, 3 antiepilépticos diferentes), retraso en el desarrollo, deterioro cognitivo, microcefalia adquirida y anomalías motoras (ataxia, espasticidad, distonía y corea)^(3,4,9,11,12,14) y (ii) el fenotipo “no clásico” (15%), que se caracteriza por la ausencia de epilepsia, discinesia paroxística inducida por esfuerzo, hemiplejia alternante, coreoatetosis y distonía. La severidad de los síntomas es interindividual e independiente del fenotipo^(3,4,9,11,12,14). Además, estos fenotipos complejos y pleiotrópicos, ocasionan que el GLUT1DS esté infradiagnosticado⁽¹⁴⁾.

Diagnóstico

El GLUT1DS es considerada una enfermedad rara, con una incidencia mundial estimada de 1:90000 nacidos⁽¹⁴⁾. En Escocia, se realizó un estudio retrospectivo donde se informó de una incidencia de 1:24000 nacidos. En Dinamarca, la incidencia se situó en 1:83000, mientras que en Australia se calculó una de 1:90000. En cuanto a la prevalencia, solamente un estudio noruego la documenta, situándola en 2,6 casos por cada millón de habitantes. Respecto a España, no se han llevado a cabo estudios donde se estime la incidencia y/o la prevalencia de GLUT1DS⁽²⁾. La variabilidad de fenotipos y la manifestaciones clínicas tardías, dificultan el diagnóstico de la enfermedad y, con ello, este tipo de estudios poblacionales^(2,11,14).

En 2020, Klepper et al.⁽²⁾ publicaron un consenso para el diagnóstico y el tratamiento del GLUT1DS. Para la confirmación de la enfermedad se deberá tener en cuenta: (i) las manifestaciones clínicas, (ii) niveles bajos de glucosa en el LCF, y (iii) existencia de una mutación en el gen SLC2A1.

Para la medición de la glucosa en el LCF se realiza una punción lumbar, tras un periodo de ayunas de 4-6h, junto con la medición de la glucosa en sangre (se mide antes de la punción lumbar para evitar una hiperglucemia ocasionada por el estrés). Se considera positiva cuando los niveles de glucosa en LCF son $<60 \text{ mg / dL}$ o $3,3 \text{ mmol / L}$. Además, para no confundirla con otras enfermedades que también se manifiestan con hipogluorraquia (meningitis infecciosa, enfermedades mitocondriales, hemorragia subaracnoidea...) se debe tener en cuenta que los niveles de lactato deben ser normales o bajos ($<9 \text{ mg / dL}$ o $0,5 \text{ mmol / L}$)^(1-4,8). Estos resultados deben encontrarse dentro de un marco de normogluemia^(2,3).

En el caso de no identificarse una de las variantes mutagénicas en el gen SLC2A1, se recomienda comprobar la captación de 3-O-metil-D-glucosa en los eritrocitos antes de descartar la enfermedad. Los resultados entre el 35% y el 74%, se consideran un diagnóstico positivo^(2,3).

En cualquier caso, un diagnóstico precoz es fundamental para poder buscar una fuente alternativa de energía que satisfaga las necesidades del cerebro en desarrollo. De esta manera, se podría disminuir el riesgo de desarrollar nuevos síntomas y/o un retraso cognitivo irrecuperable^(4-7,10-12). En este sentido, se sabe que los cuerpos cetónicos pueden atravesar la BHE mediante un transportador diferente, el monocarboxilato 1 (MCT1), pudiendo utilizarse como combustible alternativo para el metabolismo cerebral, ya que son una fuente de Acetil-coA que, finalmente, se incorpora al ciclo de Krebs^(1,3,15). Además, la capacidad del cerebro infantil de extraer y utilizar los cuerpos cetónicos es cuatro veces mayor que en los adultos⁽¹⁵⁾. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes con GLUT1DS comiencen a seguir, a la mayor brevedad posible, una dieta cetogénica (DC), ya que ésta imita el estado de ayuno, momento en el que el cerebro se ve obligado a utilizar los cuerpos cetónicos (hidroxibutirato y acetoacetato) como fuente alternativa de glucosa^(6,7).

Dieta Cetogénica como tratamiento del GLUT1DS

La DC se comenzó a utilizar en 1921 como tratamiento de la epilepsia refractaria⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Para los pacientes con GLUT1DS, este patrón dietético es el tratamiento de primera línea, ya que se ha demostrado una reducción de las crisis epilépticas del 85% y, en la mayoría de los casos, la desaparición total de éstas. También se ha evidenciado una disminución de los trastornos del movimiento y una recuperación de la discapacidad cognitiva^(2,10,12,13,15,16). Sin embargo, la mejora de estos dos últimos parámetros dependerá en gran medida del inicio del tratamiento con esta dieta⁽¹⁰⁾.

La DC crea un estado de cetosis crónica gracias a su alto contenido en grasas y su pobre contenido en hidratos de carbono (≤ 50 g de HC al día o \leq del 10% de las calorías totales)^(4,7,10,15-18). Existen cuatro tipos diferentes: (i) la dieta cetogénica “clásica”, es la más utilizada desde sus inicios como tratamiento, (ii) la dieta modificada de Atkins (DMA), que aporta mayor flexibilidad y palatabilidad a los menús, (iii) la dieta de los triglicéridos de cadena media (MCT), que permite un mayor consumo de HC, ya que estos lípidos aportan mayor cantidad de cuerpos cetónicos y, (iv) la dieta de bajo índice glucémico (DBIG) que, aunque es más rica en HC (40-60g/día), hace hincapié en el consumo de alimentos con un índice glucémico ≤ 50 ^(4,7,10,15-18).

La DC “clásica” proporciona entre un 87-90% de grasa de las calorías diarias totales (CDT). Dentro de este tipo, la proporción grasas, hidratos de carbono y proteínas, puede variar (4:1 o 3:1, que correspondería a 4 ó 3g de grasa, por 1g de proteínas más HC). Para niños menores de dos años, se recomienda comenzar con la proporción 4:1, ya que consigue una mayor cantidad de cuerpos cetónicos, aunque existe la posibilidad de un aporte insuficiente de proteínas^(2,7). En cuanto a las proporciones 3:1, habitualmente se pueden utilizar para todos los fenotipos y en todas las edades. Este subtipo aporta un 87% de grasa, un 8% de proteínas y un 5% de hidratos de carbono^(15,17,18).

La dieta DMA se ha desarrollado en los últimos años para conseguir una mayor adherencia al tratamiento. Se caracteriza por un consumo máximo de HC de 10 g en niños y 15 g en adultos, siendo el consumo de grasas y proteínas ilimitado. Este modelo de dieta se considera una alternativa razonable para adolescentes y adultos^(2,4,7,17,18).

Con el mismo deseo de conseguir una mayor adherencia al tratamiento, también se desarrolló la MCT. Este enfoque permite un consumo de HC mayor (10% de las CDT), ya que los triglicéridos de cadena media consiguen unos niveles de cetosis más elevados que los triglicéridos de cadena larga, que son los consumidos en el resto de DC. El consumo total de grasa se sitúa entre el 60-70% de las CDT. De ese porcentaje de grasa, aproximadamente entre el 30 y el 60% correspondería a los triglicéridos de cadena media. Sin embargo, estos triglicéridos ocasionan problemas gastrointestinales y, por lo tanto, su recomendación se realizaría según la tolerancia del paciente^(2,7,10,13,17,18).

Estas tres últimas variantes de DC definidas son las más recomendadas por los equipos médicos, ya que consiguen mantener unos niveles óptimos de beta-hidroxibutirato (entre 2 y 6 mmol/L)^(2,7,15). En cuanto a las DBIG, no están recomendadas para el tratamiento del GLUT1DS, puesto que no consiguen los niveles óptimos de cetosis^(2,7,17).

En todo caso, es necesario precisar que las DC no son tratamientos inocuos. Estos enfoques nutricionales ocasionan efectos secundarios. Entre los más comunes podemos encontrar molestias gastrointestinales (estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos...), deshidratación, hipoglucemia y letargo. Éstos suelen ocurrir las primeras semanas y son leves. Además, desaparecen cuando el paciente se ha adaptado a la dieta. Por otro lado, algunos autores han precisado que la DC puede ocasionar hiperlipemias, pero se ha evidenciado que son temporales y que, a los meses de tratamiento, los valores se normalizan y permanecen dentro de los límites normales. En cuanto a los efectos secundarios a largo plazo, se puede encontrar retraso en el crecimiento, hipocalcemia, cálculos renales y posibles enfermedades cardiovasculares, pero son muy poco frecuentes y la información al respecto es controvertida y muy limitada^(2,7,16-18).

Otra dificultad con la que se encuentran los pacientes de GLUT1DS es el hecho de que no existe un protocolo claro que indique cuál es la DC más recomendable para el tratamiento del síndrome o cuál es la más apropiada para cada uno de los diferentes fenotipos. Esta situación provoca que los cuidadores realicen cambios entre las diferentes terapias dietéticas, siendo en ocasiones sin supervisión del equipo médico, lo que origina una alta tasa de incumplimiento de la dieta, con la consiguiente pérdida de eficacia del tratamiento. Este hecho, habitualmente supone un aumento de los efectos secundarios y una recaída en la sintomatología del GLUT1DS^(7,16).

Justificación

Por todo lo anterior expuesto, se pretende conocer el grado de adherencia a la dieta cetogénica por parte de los pacientes con GLUT1DS y su relación con el estado clínico de la enfermedad. Además, se evaluará el impacto en el estado de salud y la calidad de vida que conlleva el seguimiento de esta estrategia dietética. Es preciso reseñar que el abordaje dietoterapéutico es el único tratamiento que existe en la actualidad para estos pacientes.

Objetivos

Objetivo general:

El objetivo general del estudio es demostrar la relación existente entre el grado de adherencia a la DC, la situación clínica y la calidad de vida de pacientes con GLUT1DS.

Objetivos específicos:

- Conocer el grado de adherencia al tratamiento dietético.
- Examinar el estado clínico de los pacientes con GLUT1DS.
- Comprobar el estado nutricional de los participantes del estudio, así como su relación con la adherencia a la DC y su estado clínico.
- Evaluar la calidad de vida relacionada con la salud de estos pacientes y su relación con el patrón dietético seguido.

Material y métodos

Diseño

Se llevó a cabo un estudio de descriptivo transversal en el tercer trimestre del año 2021. Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Investigación de Andalucía (CEIs) a principios del mes de junio del 2021.

Para la obtención de la información necesaria para el estudio se diseñó un diario dietético para una semana (*Anexo 1*) y un cuestionario de recogida de datos (*Anexo 2*). Dado que ambos fueron autoadministrados, se buscó que fueran fáciles de comprender y autocompletar con el objetivo de minimizar, en la medida de lo posible, las dificultades de las familias derivadas de la recogida de la información necesaria para el estudio. Además, se utilizó la adaptación española del KIDSCREEN para padres (informe proxy) versión 27 ítems, que se estudia en cinco dimensiones la calidad de vida relacionada con la salud de los niños: (i) actividad física y salud, (ii) estado de ánimo y sentimientos, (iii) vida familiar y tiempo libre, (iv) relaciones sociales y (v) ambiente escolar.

Todos los documentos se cumplimentaron de forma autoadministrada y contenían las variables a estudio.

Antes de dar comienzo al proyecto, las familias que participaron de manera voluntaria tuvieron que leer y aceptar el consentimiento informado. Al ser, en su mayoría, menores, este consentimiento fue firmado por sus progenitores y/o tutores legales.

Participantes

La Asociación aGLUT1nate (Asociación por la vida con GLUT-1) es una institución nacional donde están inscritas familias con hijos afectados por el GLUT1DS de toda España y cuya coordinación está en Córdoba. La asociación fue la encargada de poner en contacto a las familias interesadas en participar en el proyecto con el equipo investigador. Los encuestados fueron los progenitores, cuidadores o tutores legales de los niños que sufrían esta enfermedad y cuyas familias pertenecían a dicha asociación.

Siguiendo el ejemplo de otros trabajos publicados sobre esta patología⁽¹⁵⁾, al tratarse de una enfermedad rara, no se calculó el tamaño muestral, y se trató de recoger información del mayor número de sujetos posibles con cuyas familias se contactó a través de la asociación. En primer lugar, se contactó con la Junta Directiva y confirmaron su deseo de colaborar activamente en la difusión del estudio y el reclutamiento de los pacientes. Posteriormente, se redactó un documento donde se explicó el proyecto, y se solicitó la colaboración de las familias inscritas en la asociación para incrementar, en la medida de lo posible, la participación de estas. Además, en el documento iba detallada la forma de cumplimentar los documentos y se adjuntaron éstos.

Criterios de inclusión

- Personas diagnosticadas con síndrome de déficit de GLUT1.
- Enfermos en tratamiento con dieta cetogénica.
- Aceptación a participar en el proyecto y firma del consentimiento informado por su parte o, en caso de ser menores de edad, por sus progenitores.

Criterios de exclusión

- Personas que estén en tratamientos con medicamentos experimentales (ácido alfa lipoico, triheptanoína, fenitoína...).
- Incapacidad del paciente o de sus cuidadores para facilitar la información necesaria para el estudio.

Variables a estudio

A continuación, se exponen las variables que se han recogido en el estudio: sociodemográficas (edad, género, número de hermanos y lugar que ocupa entre ellos), antropométricas (peso, talla, índice de masa corporal, situación nutricional según Z-score del IMC, perímetro de la cintura, perímetro braquial), del estado clínico (rigidez muscular, movimientos involuntarios, frecuencia de crisis epilépticas, consumo de antiepilépticos), de la calidad de vida relacionada con la salud (cuestionario KIDSCREEN), del estado cognitivo (curso escolar, superación de asignaturas, habilidades del lenguaje, habilidades sociales, déficit de atención, nivel de autonomía), hábitos nutricionales (diario dietético), historia del diagnóstico y otros antecedentes (lactancia materna, tipo de parto, etc.), control de cuerpos cetónicos y L-carnitina en sangre y periodicidad de los mismos.

Las preguntas del cuestionario que hacen referencia a estas variables se encuentran descritas en el Anexo 2.

Recogida de datos

La recogida de datos se realizó con la ayuda de la asociación aGLUT1nate, que fueron los encargados de poner en contacto a las familias con la investigadora. A partir de ese momento, fue ésta quién se encargó del proceso de manera única y exclusiva, para evitar al máximo los posibles sesgos de recogida de información y para mantener la confidencialidad de los mismos. Además, toda la información se recogió y registró de manera anonimizada. Para ello, se solicitó que los documentos llegaran codificados con las iniciales de los pacientes y el año de nacimiento.

A todos los padres o tutores legales de los niños se les informó sobre el objetivo del trabajo y se les solicitó su consentimiento informado por escrito, previo a la recogida de datos. Además, se ofreció a todos los participantes del estudio el contacto con el responsable principal de la investigación para dudas y aclaraciones de los contenidos a trabajar durante el estudio.

Para la recepción de los documentos completados, se facilitó la devolución por correo electrónico.

El análisis de los registros dietéticos se llevó a cabo con el software Nutriplato 4.7⁽¹⁹⁾. Antes de poder analizar los registros dietéticos, el programa fue actualizado con 91

alimentos nuevos (muchos de ellos específicos para individuos que siguen una dieta cetogénica) para poder realizar un examen más exhaustivo de los menús de los pacientes. Posteriormente, con el objeto de confirmar que la dieta seguida por los niños se correspondía con la prescrita, los resultados obtenidos del análisis de los registros dietéticos se compararon con los patrones dietéticos que las familias manifestaron seguir y/o que habían sido prescritos por los equipos sanitarios que los atendían.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentaron con la mediana (ME), el rango intercuartílico (RI), media (\bar{X}) y la desviación estándar (DE), siendo mostradas las cualitativas en frecuencias y porcentajes.

Puesto que la muestra no cumplió el criterio de normalidad u homocedasticidad y se contó con una muestra final menor a 30 sujetos, se emplearon pruebas no paramétricas. Para el contraste de hipótesis bivalente se realizó la prueba U de Mann-Whitney para dos medias y la prueba de Kruskal-Wallis para el análisis de tres o más medias. Por su parte, para las variables cualitativas se usó la Chi al cuadrado con sus correcciones (test exacto de Fisher y Corrección de Yates, cuando estuvo indicado).

Para todos los análisis estadísticos, se aceptó una probabilidad de error alfa menor del 5% ($p < 0,05$) y el intervalo de confianza se calculó al 95%. Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM, Chicago, IL, USA).

Aspecto Éticos

El estudio fue elaborado respetando los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki (1964), en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina (1997), en la Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma y los derechos humanos (1997). Además, se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, actualizados a través de la Ley Orgánica 3/2018 del 5 de diciembre.

Como ya se ha indicado, sólo se recogieron los datos de los sujetos cuyos padres o tutores legales firmaron el consentimiento informado. Tras recabar el Consentimiento Informado, y atendiendo a los preceptos del artículo 8 de la LOPD dedicado específicamente a los datos de salud y con la finalidad garantizar el anonimato, se procedió a un proceso de anonimización/disociación de los datos por parte del Dr. Rafael Molina Luque, identificándolos con un código de participación en el estudio. Toda la información que se recogió a lo largo del estudio se mantuvo en estricta confidencialidad por parte del equipo investigador.

Resultados

Se consiguió la participación de 14 familias. De éstas, 11 informaron que el miembro afectado era un niño y las tres restantes indicaron que era una niña. La mediana de la edad de la muestra fue de 10,5 años (RI 8) y osciló entre los 4 años y los 21 años. Por su parte, la altura mínima fue de 100 cm y la máxima de 180 cm (ME 138 cm, RI 42,3). En

cuanto al peso, la mediana de la muestra fue 37,3 kg (RI 34,1) y el estudio del estado ponderal evidenció que un 71,4% presentaba normopeso, el 21,4% sobrepeso y para el 7,1% obesidad.

La mediana de número de hermanos por familia fue de 0 (RI 1). Ninguno de los hermanos de los pacientes con GLUT1DS padecían la enfermedad.

Un resumen más detallado de las características sociodemográficas y antropométricas de la muestra se pueden encontrar detalladas en la tabla 1.

Tabla 1. Características sociodemográficas y antropométricas

VARIABLE	\bar{X} (DE) / n (%)	ME/RI (MIN-MAX)
Edad	10,8 (\pm 5,1)	10,5/8 (4-21)
Peso	41,4 (\pm 19,5)	37,2/34,1 (16-81)
Altura	140,4 (\pm 25,5)	138/42,2 (100-180)
Sexo		
<i>Mujer</i>	3 (21,4%)	---
<i>Hombre</i>	11 (78,6%)	
Estado ponderal		
<i>Normopeso</i>	10 (71,4%)	---
<i>Sobrepeso</i>	3 (21,4%)	
<i>Obesidad</i>	1 (7,1%)	
Hermanos		
<i>Sí</i>	5 (35,7%)	---
<i>No</i>	9 (68,3%)	
Nº Hermanos	0,4 (\pm 0,6)	0/1 (0-2)
Hermanos afectados		
<i>Sí</i>	0	---
<i>No</i>	14 (100%)	

\bar{X} : Media, DE: Desviación estándar, n: Muestra, ME: mediana, RI: rango intercuartílico, MIN: mínimo, MAX: máximo

Referente a los antecedentes clínicos (tabla 2), la mediana de la edad de diagnóstico y de comienzo de los síntomas fue de 6 años (RI 5) y 6 meses (RI 5,5), respectivamente. En el 78,6% de los casos (n=11) no hubo problemas durante el parto y el 71,4 % de los sujetos recibió lactancia materna (n=10). La mediana del tiempo que se mantuvo el consumo de leche materna fue de 2,5 meses (RI 4,5).

Además, el 100% de los sujetos presentó trastorno de la marcha. También fue común la presencia de epilepsia refractaria temprana (71,4%), rigidez muscular (78,6%), retraso en el desarrollo psicomotor (85,7%) y déficit de atención (78,6%). Los movimientos paroxísticos oculares estuvieron presentes en el 50% de la muestra. Los familiares reportaron otros síntomas como cansancio extremo (n=3), irritabilidad (n=1), distonía muscular (n=3) y un 21,4% sufrió ataxia.

La mediana en cuanto al tiempo transcurrido desde la última crisis epiléptica fue de 21,5 meses (RI 39,2). Tras el comienzo de la dieta solo un 21,4% de los sujetos siguió consumiendo antiepilépticos.

Tabla 2. Antecedentes clínicos

VARIABLE	\bar{X} (s) / n (%)	ME/RI (MIN-MAX)
Edad comienzo síntomas (meses)	6,1 (\pm 3,6)	6/5,5 (2-15)
Edad diagnóstico (años)	9,5 (\pm 11,4)	6/5 (3-36)
Tiempo transcurrido hasta diagnóstico	5,3 (\pm 3,1)	5,1/4,1 (1,7-12)
Prueba diagnóstica		
Punción lumbar	6 (42,9%)	---
Prueba genética	6 (42,9%)	---
Ambas	2 (14,3%)	---
Síntomas:		
Epilepsia		
Sí	10 (71,4%)	
No	4 (28,6%)	
Rigidez muscular		
Sí	11 (78,6%)	
No	3 (21,4%)	
Déficit atención		
Sí	11 (78,6%)	
No	3 (21,4%)	
Trastorno marcha		
Sí	14 (100%)	
No	0	
Retraso desarrollo psicomotor		
Sí	12 (85,7%)	
No	2 (14,3%)	---
Irritabilidad		
Sí	1 (7,1%)	
No	13 (92,9%)	
Cansancio		
Sí	3 (21,4%)	
No	11 (78,6%)	
Paroxísticos oculares		
Sí	7 (50%)	
No	7 (50%)	
Distonía muscular		
Sí	4 (28,6%)	
No	10 (71,4%)	
Ataxia		
Sí	3 (21,4%)	
No	10 (78,6%)	
Lactancia materna		
Sí	10 (71,4%)	---
No	4 (28,6%)	---
Tiempo de lactancia (meses)	2,7 (\pm 2,5)	2,5/4,5 (0-8)
Problemas en el parto		
Sí	3 (21,4%)	---
No	11 (78,6%)	---
Consumo de antiepilépticos:		
Sí	3 (21,4%)	---
No	11 (78,6%)	---

\bar{X} : Media, DE: Desviación estándar, n: Muestra, ME: mediana, RI: rango intercuartílico, MIN: mínimo, MAX: máximo

Tratamiento y control del GLUT1DS

La mediana de la edad de comienzo de la DC fue de 6 años (RI 5,2). Las dietas que se recomendaron desde el centro médico a las familias tras el diagnóstico fueron, principalmente, la DC clásica 3:1 (35,7%) y la DMA (35,7%) (Tabla 3).

En el momento del estudio, la mayor parte de los encuestados (35,7%) seguían la DMA y un 28,6% seguía una DC clásica, pero con proporciones diferentes a las 4:1 y la 3:1. Además, se halló que un 77,6% de las familias realmente no realizaba la DC que manifestaron seguir o que había sido prescrita por los equipos sanitarios que las atendían. Es decir, que aunque la totalidad de los niños estudiados se encontraban en cetosis, la

dieta por la que llegaban a este estado no se correspondía con la prescrita o con la que sus padres o tutores pensaban que estaban siguiendo. La mediana del consumo promedio de kilocalorías diarias fue de 1691,1 kcal (RI 774,8), de las cuales, la mayoría fueron aportadas por las grasas (ME 81,9%, RI 8,5).

El 85,7% indicó que los sujetos consumían complementos alimenticios, destacando los multivitamínicos (la totalidad de ese 85,7%).

Respecto a los efectos secundarios producidos por la dieta cetogénica, destacó la elevación de lípidos en sangre: el 85,7% presentaron el colesterol total elevado y el 78,6% hipertrigliceridemia.

La forma en la que las familias controlaron las cetosis a los pacientes fue en su mayoría mediante sangre capilar (71,4%) y la frecuencia más habitual fue semanal (42,9%).

Tabla 3. Tratamiento y enfoque dietético

VARIABLE	\bar{X} (s) / n (%)	ME/RI (MIN-MAX)
Dieta recomendada por el centro médico		
<i>Clásica 4:1</i>	2 (14,3%)	
<i>Clásica 3:1</i>	5 (35,7%)	
<i>Aceite mct</i>	1 (7,1%)	---
<i>Atkins modificada</i>	5 (35,7%)	
<i>Otras</i>	1 (7,1%)	
Dieta actual		
<i>Clásica 4:1</i>	1 (7,1%)	
<i>Clásica 3:1</i>	3 (21,4%)	
<i>Aceite mct</i>	1 (7,1%)	---
<i>Atkins modificada</i>	5 (35,7%)	
<i>Otras</i>	4 (28,6%)	
Realizan correctamente la dieta		
<i>Sí</i>	3 (21,4%)	---
<i>No</i>	11 (78,6%)	
Edad comienzo con la dieta	6,2 (\pm 3,7)	6/5,2 (2-15)
Efectos secundarios de la dieta		
<i>Molestias gastrointestinales</i>		
<i>Sí</i>	4 (28,6%)	
<i>No</i>	10 (71,4%)	
<i>Cálculos biliares</i>		
<i>Sí</i>	0	
<i>No</i>	14 (100%)	---
<i>Colesterol elevado</i>		
<i>Sí</i>	12 (85,7%)	
<i>No</i>	2 (14,3%)	
<i>Triglicéridos elevados</i>		
<i>Sí</i>	11 (78,6%)	
<i>No</i>	3 (21,4%)	
Existen quejas hacia la comida		
<i>Sí</i>	2 (14,3%)	---
<i>No</i>	12 (85,7%)	
Consumo de suplementos alimenticios		
<i>Sí</i>	12 (85,7%)	---
<i>No</i>	2 (14,3%)	
Consumo de vitaminas o multivitamínicos		
<i>Sí</i>	12 (85,7%)	---
<i>No</i>	2 (14,3%)	
Consumo de l-carnitina		
<i>Sí</i>	3 (21,4%)	---
<i>No</i>	11 (78,6%)	
Consumo de citratos		
<i>Sí</i>	3 (21,4%)	---
<i>No</i>	11 (78,6%)	

\bar{X} : Media, DE: Desviación estándar, n: Muestra, ME: mediana, RI: rango intercuartílico, MIN: mínimo, MAX: máximo

Tabla 4. Tratamiento y enfoque dietético (cont.)

Consumo de creatinas		
<i>Sí</i>	1 (7,1%)	---
<i>No</i>	13 (92,9%)	
Consumo de calcio		
<i>Sí</i>	3 (21,4%)	---
<i>No</i>	11 (78,6%)	
Consumo de coenzima q10		
<i>Sí</i>	2 (14,3%)	---
<i>No</i>	12 (85,7%)	
Consumo de hierro		
<i>Sí</i>	1 (7,1%)	---
<i>No</i>	13 (92,9%)	
Consumo de omega 3		
<i>Sí</i>	1 (7,1%)	---
<i>No</i>	13 (92,9%)	
Consumo de otros suplementos		
<i>Sí</i>	1 (7,1%)	---
<i>No</i>	13 (92,9%)	
Forma de control de cetonas		
<i>Orina</i>	1 (7,1%)	---
<i>Sangre</i>	10 (71,4%)	
<i>Ambas</i>	3 (21,4%)	
Frecuencia control de cetonas en sangre		
<i>Diaría</i>	1 (7,1%)	---
<i>Semanal</i>	6 (42,9%)	
<i>Quincenal</i>	3 (21,4%)	
<i>Mensual</i>	1 (7,1%)	
<i>Otros</i>	2 (14,3%)	
Control de carnitina		
<i>Sí</i>	8 (57,1%)	---
<i>No</i>	6 (42,9%)	
Revisión grado seguimiento de la dieta		
<i>Mensual</i>	1 (7,1%)	---
<i>Cada 3 meses</i>	2 (14,3%)	
<i>Cada 6 meses</i>	9 (64,3%)	
<i>Anual</i>	2 (14,3%)	
Revisión estado general del paciente		
<i>Mensual</i>	0	---
<i>Cada 3 meses</i>	3 (21,4%)	
<i>Cada 6 meses</i>	9 (64,3%)	
<i>Anual</i>	2 (14,3%)	
Promedio consumo de kcal/día	1891,4 (±708,9)	1691,4/774,8 (1197,5-3704,4)
Promedio consumo de proteínas al día (%)	12,3 (±4,8)	10,2/6,9 (5,9-22,2)
Promedio consumo de lípidos al día (%)	81 (±4,5)	81,9/8,5 (74,5-87,7)
Promedio consumo de HCal día (%)	6,2 (±3,4)	5,3/3,2 (2,4-15,3)

\bar{X} : Media, DE: Desviación estándar, n: Muestra, ME: mediana, RI: rango intercuartílico, MIN: mínimo, MAX: máximo

Estado clínico en el momento del estudio (tabla 4)

El 63,4% de los pacientes estuvieron en el curso escolar que les correspondía por edad y el 71,4% superó el curso con éxito. No obstante, el 64,3% de los pacientes tiene cierto grado de retraso en el desarrollo del lenguaje y, además, el 50% de las familias indicó que el paciente tenía un déficit de atención diagnosticado.

En cuanto a la interacción con otros niños, el 78,6% de los sujetos presentaron una interacción normal, en cambio el 21,4% de los padres manifestó que sus hijos presentaban un bajo nivel de autonomía. En este sentido, en el 92,9% de los casos, los niños caminan sin ayuda. Sin embargo, el 21,3% de los pacientes presentaba rigidez muscular en ocasiones.

El 75,8% de las familias indicaron que el paciente asistía a terapias complementarias, entre las que destacaron la logopedia (42,9%) y la fisioterapia, con una frecuencia principalmente semanal (78,6%).

Tabla 5. Estado clínico actual de la muestra

VARIABLES	\bar{X} (s) / n (%)	ME/RI (MIN-MAX)
Adecuado curso escolar		
<i>Sí</i>	9 (64,3%)	---
<i>No</i>	5 (35,7%)	
Superado curso escolar		
<i>Sí</i>	10 (71,4%)	---
<i>No</i>	4 (28,6%)	
Correcto desarrollo del lenguaje		
<i>Sí</i>	5 (35,7%)	---
<i>Ligero retraso</i>	3 (21,4%)	
<i>Tiene retraso en el desarrollo del lenguaje</i>	6 (42,9%)	
Déficit de atención		
<i>Sí</i>	7 (50%)	---
<i>Se cree que sí, pero no está diagnosticado</i>	6 (42,9%)	
<i>No</i>	1 (7,1%)	
Interacción normal con otros niños		
<i>Sí</i>	11 (78,6%)	---
<i>No</i>	3 (21,4%)	
Nivel de autonomía		
<i>Bajo</i>	11 (78,6%)	---
<i>Normal</i>	2 (14,3%)	
<i>Alto</i>	1 (7,1%)	
Terapias complementarias		
<i>Sí</i>	12 (85,7%)	---
<i>No</i>	2 (14,3%)	
Asistencia a reeducación		
<i>Sí</i>	3 (21,4%)	---
<i>No</i>	11 (78,6%)	
Logopedia		
<i>Sí</i>	6 (42,9%)	---
<i>No</i>	8 (57,1%)	
Estimulación para el neurodesarrollo		
<i>Sí</i>	1 (7,1%)	---
<i>No</i>	13 (92,9%)	
Asistencia al fisioterapeuta		
<i>Sí</i>	5 (35,7%)	---
<i>No</i>	9 (64,3%)	
Asistencia a equinoterapia		
<i>Sí</i>	4 (28,6%)	---
<i>No</i>	10 (71,4%)	
Psicopedagogía		
<i>Sí</i>	3 (21,4%)	---
<i>No</i>	11 (78,6%)	
Terapia ocupacional		
<i>Sí</i>	1 (7,1%)	---
<i>No</i>	13 (92,9%)	
Frecuencia de asistencia a las terapias		
<i>Semanal</i>	11 (78,6%)	---
<i>Quincenal</i>	0	
<i>Mensual</i>	0	
<i>Con menos frecuencia</i>	1 (7,1%)	
Tiempo transcurrido desde la última crisis epiléptica (meses)	36,2 (±43,7)	21,5/39,2 (0-129)
Consigue caminar de forma independiente		
<i>Sí</i>	13 (92,9%)	---
<i>No</i>	1 (7,1%)	
Presenta trastorno tono muscular		
<i>Sí</i>	5 (35,7%)	---
<i>Se cree que sí, pero no hay diagnóstico</i>	4 (28,6%)	
<i>No</i>	5 (35,7%)	
Presenta rigidez muscular		
<i>Sí</i>	3 (21,4%)	---
<i>No</i>	11 (78,6%)	
Padece movimientos involuntarios		
<i>Sí</i>	0	---
<i>No</i>	14 (100%)	

\bar{X} : Media, DE: Desviación estándar, n: Muestra, ME: mediana, RI: rango intercuartílico, MIN: mínimo, MAX: máximo

Calidad de vida relacionada con la salud (KIDSCREEN)

En la dimensión que hace referencia a la “actividad física y la salud”, el 57,1% de la muestra se posicionó por debajo de la media europea y el 71,4% se situó por debajo de la

española. En lo que se refiere al “estado de ánimo y sentimientos”, el 71,4% de los sujetos mostró valores por debajo de la media europea y el 85,7% por debajo de la nacional. De la misma manera, mayoritariamente se manifestó una categoría normal o por encima de la media en la “vida familiar y tiempo libre”, tanto a nivel europeo como español.

Por su parte, en la dimensión “relaciones sociales (con amigos)”, el 78,6% de los sujetos se localizaban en la categoría normal o por encima de la media europea. Sin embargo, el 64,3% lo hicieron por debajo de la española.

Por último, en cuanto a la dimensión “ambiente escolar”, también destacaron las puntuaciones en la categoría de normalidad a nivel español y europeo (71,4%).

En la tabla 5 se muestra un resumen más detallado de los resultados.

Tabla 6. Calidad de vida relacionada con la Salud (KIDSCREEN)

VARIABLE	N (%)
Actividad física y salud	
Respecto a la media europea	
<i>Por debajo</i>	8 (57,1%)
<i>Normal o por encima</i>	6 (42,9%)
Respecto a la media española	
<i>Por debajo</i>	10 (71,4%)
<i>Normal o por encima</i>	4 (28,6%)
Estado de ánimo y sentimientos	
Respecto a la media europea	
<i>Por debajo</i>	10 (71,4%)
<i>Normal o por encima</i>	4 (28,6%)
Respecto a la media española	
<i>Por debajo</i>	12 (85,7%)
<i>Normal o por encima</i>	2 (14,3%)
Vida familiar y tiempo libre	
Respecto a la media europea	
<i>Por debajo</i>	1 (7,1%)
<i>Normal o por encima</i>	13 (92,9%)
Respecto a la media española	
<i>Por debajo</i>	2 (14,3%)
<i>Normal o por encima</i>	12 (85,7%)
Relaciones sociales (amigos)	
Respecto a la media europea	
<i>Por debajo</i>	3 (21,4%)
<i>Normal o por encima</i>	11 (78,6%)
Respecto a la media española	
<i>Por debajo</i>	9 (64,3%)
<i>Normal o por encima</i>	5 (35,7%)
Ambiente en el colegio	
Respecto a la media europea	
<i>Por debajo</i>	4 (28,6%)
<i>Normal o por encima</i>	10 (71,4%)
Respecto a la media española	
<i>Por debajo</i>	4 (28,6%)
<i>Normal o por encima</i>	10 (71,4%)

\bar{X} : Media, DE: Desviación estándar, n: Muestra, ME: mediana, RI: rango intercuartílico, MIN: mínimo, MAX: máximo

Adherencia a la dieta, estado clínico y calidad de vida relacionada con la salud

No se encontraron diferencias significativas entre las variables: estado clínico (desarrollo del lenguaje, déficit de atención, interacción con otros niños, nivel de

autonomía, trastornos del tono muscular, rigidez muscular, adecuado curso escolar y curso aprobado) y el estado ponderal, el porcentaje de macronutrientes o el tiempo sin diagnóstico (Tabla 6).

Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los resultados del KIDSCREEN (calidad de vida relacionada con la salud) en cada una de las dimensiones y el estado ponderal (Tabla 7).

Sin embargo, se evidenciaron diferencias significativas entre el consumo promedio de lípidos y la dimensión “actividad física y salud” ($p=0,043$), demostrándose que los pacientes con un consumo más elevado de lípidos estaban por encima de la media europea. Por otro lado, también se observó que un consumo elevado de grasas en los sujetos que se encontraban por encima de la media española en la dimensión “ambiente escolar” ($p=0,036$). No se identificaron diferencias significativas con el resto de las dimensiones ni con el tiempo transcurrido sin diagnóstico (Tabla 7).

Tabla 7. Relación entre el estado ponderal, % de macronutrientes y tiempo de evolución de la enfermedad sin diagnóstico y variables clínicas

VARIABLE	ESTADO PONDERAL				% MACRONUTRIENTES			TIEMPO SIN DIAGNÓSTICO		
	NORMOPESO	SOBREPESO	OBESIDAD	P	% LÍPIDOS	P	% HC	P	AÑOS	P
<i>Desarrollo del lenguaje</i>										
Buen desarrollo	4 (80%)	1 (20%)	0 (0%)	0,391	81,6 (± 5,6)	0,475	6,1 (± 5,3)	0,504	7,9 (± 3,1)	0,166
Ligero retraso	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)		2,3 (± 2,3)		6,6 (± 1,9)		3,9 (± 2,8)	
Retraso diagnosticado	3 (50%)	2 (33,3%)	1 (16,7%)		79,4 (± 4,2)		5,9 (± 2,3)		3,9 (± 1,9)	
<i>Déficit de atención</i>										
Sí	6 (85,7%)	1 (14,3%)	0 (0%)	0,498	81,4 (± 3,3)	0,303	7,3 (± 3,9)	0,217	4,8 (± 1,9)	0,385
Posiblemente	3 (50%)	2 (33,3%)	1 (16,7%)		79,7 (± 5,6)		5,1 (± 2,7)		5,1 (± 3,8)	
No	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)		86,2 (± 0)		4,9 (± 0)		10,5 (± 0)	
<i>Interacción con otros niños</i>										
Sí	8 (72,7%)	3 (27,3%)	0 (0%)	0,103	81,5 (± 4,6)	0,225	6,2 (± 3,5)	1,000	5,4 (± 3,2)	0,885
No	2 (66,7%)	0 (0%)	1 (33,3%)		78,9 (± 3,8)		5,9 (± 3,7)		5,1 (± 2,9)	
<i>Nivel de autonomía</i>										
Bajo	8 (72,7%)	2 (18,2%)	1 (9,1%)	0,778	80,7 (± 4,5)	0,385	6,7 (± 3,6)	0,374	4,7 (± 3,1)	0,264
Normal	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)		79,7 (± 5,4)		4,1 (± 1,4)		6,0 (± 0,9)	
Alto	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)		86,2 (± 0)		4,9 (± 0)		10,5 (± 0)	
<i>Presenta trastorno de tono muscular</i>										
Sí	3 (60%)	2 (40%)	0 (0%)	0,286	78,6 (± 4,1)	0,065	4,7 (± 1,9)	0,858	5,2 (± 1,5)	0,911
Posiblemente	3 (75%)	0 (0%)	1 (25%)		79,8 (± 3,5)		6,5 (± 2,3)		4,3 (± 2,5)	
No	4 (80%)	1 (20%)	0 (0%)		84,3 (± 4,1)		7,3 (± 5,1)		6,3 (± 4,6)	
<i>Presenta rigidez muscular</i>										
Sí	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0 (0%)	0,697	78,3 (± 4,7)	0,368	5,2 (± 2,1)	1,000	4,7 (± 1,9)	0,885
No	8 (72,7%)	2 (18,2%)	1 (9,1%)		81,7 (± 4,3)		6,4 (± 3,7)		5,5 (± 3,4)	
<i>Adecuado curso escolar</i>										
Sí	7 (77,8%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	0,331	81,1 (± 4,8)	1,000	6,2 (± 4,1)	0,606	5,9 (± 3,5)	0,438
No	3 (60%)	2 (40%)	0 (0%)		80,9 (± 4,4)		6,1 (± 2,2)		4,2 (± 1,9)	
<i>Curso aprobado</i>										
Sí	7 (70%)	2 (20%)	1 (10%)	0,699	81,4 (± 4,4)	0,733	5,9 (± 3,9)	0,142	6,2 (± 3,1)	0,054
No	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)		79,9 (± 5,1)		6,8 (± 1,6)		3,0 (± 1,2)	

Tabla 8. Relación entre el estado ponderal, % de macronutrientes y tiempo de evolución de la enfermedad sin diagnóstico y calidad de vida relacionada con la salud (KIDSCREEN)

KIDSCREEN	ESTADO PONDERAL				% MACRONUTRIENTES			TIEMPO SIN DIAGNÓSTICO			
	DIMENSIONES	NORMOPESO	SOBREPESO	OBESIDAD	P	% LÍPIDOS	P	% HC	P	AÑOS	P
<i>Actividad física y salud</i>											
Respecto a la media europea											
Por debajo	6 (75%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	0,398	78,9 (±3,5)	0,043	6,8 (± 4,1)	0,345	4,6 (± 2,1)	0,662	
Normal o por encima	4 (66,7%)	2 (33,3%)	0 (0%)		83,7 (± 4,2)		5,2 (± 2,1)		6,2 (± 4,1)		
Respecto a la media española											
Por debajo	8 (80%)	1 (10%)	1 (10%)	0,232	79,9 (± 3,9)	0,142	6,9 (± 3,7)	0,054	4,4 (± 2,1)	0,304	
Normal o por encima	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)		83,6 (± 3,7)		4,3 (± 1,3)		7,5 (± 4,4)		
<i>Estado de ánimo y sentimientos</i>											
Respecto a la media europea											
Por debajo	7 (70%)	2 (20%)	1 (10%)	0,699	81,1 (± 4,4)	0,839	5,6 (± 2,5)	0,945	5,1 (± 3,1)	1,000	
Normal o por encima	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)		81,1 (± 5,1)		7,5 (± 5,2)		5,8 (± 3,3)		
Respecto a la media española											
Por debajo	8 (66,7%)	3 (25%)	1 (8,3%)	0,478	80,9 (±4,4)	0,659	5,5 (± 2,3)	0,549	4,9 (± 2,9)	0,440	
Normal o por encima	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)		81,7 (± 6,3)		10,1 (± 7,3)		7,7 (± 3,9)		
<i>Vida familiar y tiempo libre</i>											
Respecto a la media europea											
Por debajo	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0,704	74,5 (± 0)	0,143	2,6 (± 0)	0,286	6,4 (± 0)	0,714	
Normal o por encima	9 (69,2%)	3 (23,1%)	1 (7,7%)		81,5 (± 4,2)		6,4 (± 3,3)		5,2 (± 3,2)		
Respecto a la media española											
Por debajo	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0,478	80,3 (± 8,2)	1,000	3,7 (± 1,6)	0,132	8,4 (± 2,9)	0,198	
Normal o por encima	8 (66,7%)	3 (25%)	1 (8,3%)		81,1(± 4,1)		6,6 (± 3,5)		4,8 (± 2,9)		
<i>Relaciones sociales (amigos)</i>											
Respecto a la media europea											
Por debajo	2 (66,7%)	0 (0%)	1 (33,3%)	0,103	79,0 (± 3,7)	0,291	6,9 (± 2,7)	0,451	3,9 (± 2,9)	0,555	
Normal o por encima	8 (72,7%)	3 (27,3%)	0 (0%)		81,5 (± 4,6)		5,9 (± 3,6)		5,7 (± 3,1)		
Respecto a la media española											
Por debajo	7 (77,8%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	0,331	80,2 (± 4,1)	0,298	5,9 (± 2,4)	0,364	4,4 (± 2,2)	0,364	
Normal o por encima	3 (60%)	2 (40%)	0 (0%)		82,3 (± 5,3)		6,5 (± 5,1)		7,1 (± 4,0)		
<i>Ambiente en el colegio</i>											
Respecto a la media europea											
Por debajo	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)	0,232	78,3 (± 6,3)	0,240	4,4 (± 2,3)	0,304	6,4 (± 3,9)	0,539	
Normal o por encima	8 (80%)	1 (10%)	1 (10%)		82,1 (± 3,3)		6,8 (± 3,5)		4,9 (± 2,8)		
Respecto a la media española											
Por debajo	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)	0,699	77,1 (± 3,7)	0,036	5,2 (± 1,9)	1,000	4,8 (± 1,6)	1,000	
Normal o por encima	7 (70%)	2 (20%)	1 (10%)		82,6 (± 3,8)		6,5 (± 3,8)		5,5 (± 3,6)		

Discusión

Hasta el momento, no se conoce en la literatura científica un estudio similar al realizado, donde se analice la adherencia a la DC a través del análisis de un registro dietético y su relación con el estado clínico de los pacientes y la calidad de vida relacionada con la salud. Estudios previos, como el de Fujii et al.⁽¹³⁾, analizaron la cetogenicidad de las diferentes dietas a través de las analíticas sanguíneas facilitadas por los neurólogos que seguían a los pacientes, obteniendo como resultado que todos los tipos de dietas cetogénicas conseguía valores similares de cuerpos cetónicos en sangre (entre 2 y 6 mmol/L que son los niveles óptimos), pero no comprobaron si estos pacientes realizaban de forma correcta la dieta recomendada. En el presente estudio se ha corroborado que, a pesar de que todos los pacientes se encontraban en estado de cetosis, solamente el 21,4% seguían correctamente la dieta que indicaron que estaban llevando a cabo y/o que había sido prescrita por sus equipos sanitarios. Por estos motivos, no se puede conocer con exactitud si todas las dietas consiguen similares niveles de beta-hidroxibutirato (BHOB), así como si en los estudios revisados, los niños realmente seguían la dieta indicada.

Por otro lado, en el estudio de Fujii et al.⁽¹³⁾ no se relacionaba la cetogenicidad de las dietas con el estado clínico del paciente, por lo tanto, el hecho de que las dietas den como resultado unos adecuados niveles de BHOB, no implica que los pacientes tengan una mejoría el estado clínico. Existe la posibilidad de que la raíz del problema sea que los pacientes no consiguen realizar la dieta prescrita, respetando los porcentajes de cada macronutriente (especialmente la cantidad disponible de lípidos), como aconseja la literatura científica en cada tipo de DC ^(7,15-17). En todo caso, nuestro estudio no ha sido capaz de identificar diferencias entre la adherencia a la dieta cetogénica y el estado clínico de los niños y niñas.

Por otro lado, Ruiz et al.⁽¹⁸⁾ llevaron a cabo un estudio donde compararon el estado clínico y nutricional de los pacientes con GLUT1DS antes y después del seguimiento de una dieta cetogénica. Los datos fueron recopilados de las historias clínicas de los sujetos, sin comprobar la adherencia de estos al tratamiento nutricional. El resultado obtenido fue una mejora en los síntomas clásicos de la enfermedad (especialmente en los episodios epilépticos), pero no se valoró la calidad de vida del paciente, su autonomía o su desarrollo cognitivo. En el presente estudio, se evalúa el efecto de la dieta cetogénica sobre el desarrollo cognitivo y el estado clínico de paciente tras el tratamiento dietético, y a pesar de que los resultados no han sido concluyentes, se reconoce un problema. Los pacientes siguen padeciendo problemas relacionados con la enfermedad, a pesar de seguir la DC. Al encontrar resultados significativos en la relación de un consumo alto de grasas y las dimensiones del KIDSCREEN “estado físico y salud” y “ambiente escolar” se puede deducir que el objetivo principal debe centrarse en el consumo alto de lípidos, porque a pesar de que lo pacientes consuman menos del 10% de HC, el consumo de grasas queda en una media de un 81% aproximadamente, pudiendo ser recomendable alcanzar hasta el 85% de la CDT sobre todo en niños.

Ruiz et al.⁽¹⁸⁾ también evaluaron los efectos secundarios de las dietas cetogénicas y obtuvieron como resultados, que la mayoría de los pacientes había sentido molestias gastrointestinales (42,3%) pero que el mantenimiento de la dieta hizo que remitieran. En referencia a los parámetros sanguíneos, los participantes mostraron hipercolesterolemia (23,1%) e hipertrigliceridemia (3,8%). En el presente estudio, los sujetos también presentaron niveles elevados de colesterol (85,7%) y triglicéridos (78,6%). Además, algunas familias (21,4%) también indicaron que los afectados padecían molestias gastrointestinales. Por tanto, se puede afirmar que estos son los efectos secundarios más comunes.

Al igual que esta investigación, Kass et al.⁽¹⁶⁾ diseñaron un cuestionario relacionado con el tipo de dieta, el control de las cetonas, el estado clínico y los efectos secundarios de la dieta. Éste también fue respondido por los padres de los pacientes, pero a diferencia del presente estudio, obtuvieron una muestra mayor (participaron 92 familias), pero los resultados obtenidos no se relacionaron con la evolución clínica del paciente ya que, al igual que Ruiz et al.⁽¹⁸⁾, se centraron en la mejoría de la clínica inicial y no del estado clínico posterior del paciente.

Además, Kass et al.⁽¹⁶⁾ no evaluaron si los pacientes seguían correctamente la dieta que le fue indicada por el médico.

En cuanto al control de cetonas, Kass et al.⁽¹⁶⁾ obtuvieron que el 34% de los participantes medían las cetonas a través de muestras de orina, que otro 34% a través de una muestra de sangre capilar y un 21% realizaba ambas pruebas para el control de los cuerpos cetónicos. En cambio, los resultados obtenidos en este estudio revelaron que la mayoría de los pacientes encuestados (71,4% de los sujetos) utilizaron la sangre capilar como método de control de cetonas, una minoría (7,1%) usó el análisis de orina y el 21,4% emplearon ambos métodos para el control de las cetonas. Es cierto que, al tratarse de una muestra más pequeña, es más probable no encontrar tanta variabilidad entre los métodos utilizados para el control de la concentración de los cuerpos cetónicos.

En referencia a la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud, solo Varesio et al.⁽¹⁵⁾ realizaron un estudio donde evaluaron este parámetro. Éstos utilizaron el cuestionario PedsQL (Inventario de calidad de vida pediátrica) de 23 ítems para padres. Las preguntas estaban subcategorizadas en 4 dimensiones (funcionamiento físico, emocional, social y escolar). Los resultados obtenidos fueron que la percepción de calidad de vida fue similar a la de otros pacientes con enfermedades crónicas. En este estudio, los resultados obtenidos fueron que en las dimensiones “actividad física y salud”, “estado de ánimo y sentimientos” y “ámbito escolar” los encuestados se encontraban por debajo de la media europea y/o española, no siendo así para las dimensiones “vida familiar y tiempo libre” y “relaciones sociales (amigos)”. Estas diferencias en los resultados pueden deberse a que las herramientas utilizadas para el análisis de este parámetro son diferentes, al utilizar escalas de puntuaje distintas.

Conclusiones

Tras el análisis de los datos obtenidos, se puede concluir que, a pesar de que los pacientes se encuentran en estado de cetosis, siguen existiendo manifestaciones clínicas propias del síndrome. Además, las familias que han participado en el estudio han indicado que los niños tienen un nivel bajo de autonomía y siguen presentando, en algunas ocasiones, problemas musculares. Asimismo, la calidad de vida relacionada con la salud, en algunos ámbitos, es menor a la media europea y/o española. Esto puede estar vinculado a varios factores. El más relevante, se relaciona con la baja adherencia a la dieta cetogénica prescrita por el equipo médico. Esto puede desembocar en que, aún estando en cetosis, los niños no dispongan de la cantidad suficiente de lípidos, ya que se ha evidenciado que los niños con consumo más alto de grasas se encontraban por encima de la media europea respecto a la “actividad física y la salud” y también, se encontraban por encima de la media española en cuanto al “ambiente escolar”. Sin embargo, son necesarios más estudios que respalden esta afirmación o una muestra mayor que permitan emplear otro tipo de pruebas estadísticas más potentes.

Posibles carencias del estudio

La principal limitación del estudio ha sido la poca participación. El no contar con una muestra mayor puede haber ocasionado que la mayoría de los resultados obtenidos no sean concluyentes. Para futuras investigaciones sería necesario disponer de una muestra mayor para poder realizar más análisis de registros dietéticos que permitan la obtención de más datos. De esta manera, se podría conocer cuál es el problema y el por qué a pesar de que los pacientes se encuentran en estado de cetosis no encuentra una mejoría total en el estado clínico. De la misma manera, un mayor tamaño muestral también permitiría la identificación de un mayor número de variables que estuvieran relacionadas con la adherencia a la dieta cetogénica.

Anexo 1. Diario dietético (Documento en blanco y documento cumplimentado por las familias)

"Evaluación de la adherencia a la dieta cetogénica y su relación con la situación clínica y calidad de vida de los pacientes con síndrome de déficit de GLUT1"

DIARIO DIETÉTICO

CÓDIGO DEL NIÑO: _____

(Indique las tres iniciales del nombre y los dos apellidos de su hijo, seguidos del año de nacimiento (con 4 dígitos). Por ejemplo, MGR2013)

TOMA	DÍA 1					
	INGESTA	GRAMOS	INGESTA	GRAMOS	INGESTA	GRAMOS
DESAYUNO						
MEDIA MAÑANA						
COMIDA						
MERIENDA						
CENA						
COLACIÓN						



DIARIO DIETÉTICO

CÓDIGO DEL NIÑO: _NCR2008_____

(Indique las tres iniciales del nombre y los dos apellidos de su hijo, seguidos del año de nacimiento (con 4 dígitos). Por ejemplo, MGR2013)

DÍA 2						
TOMA	INGESTA	GRAMOS	INGESTA	GRAMOS	INGESTA	GRAMOS
DESAYUNO	Leche almendras *Kaiju Begetal S/A	70	Nuez mondada *Hacendado	5		
	Atún lata *Tejero	10	Nueces pecanas *Hacendado	5		
	Aceite MCT *Nutricia	10	Quesito *Minibabybel	20		
	Nueces de macadamia *Alesto	10				
MEDIA MAÑANA	Leche almendras *Kaiju Begetal S/A	90	Aceite MCT *Nutricia	10	Moras	10
	Crema almendras pura *Granovita	30	Aceite oliva virgen extra 99'8%	2		
COMIDA	Langostinos cocidos	25	Aceitunas anchoa *La Española	25		
	Lechuga Iceberg	50				
	Aceite MCT *Nutricia	10				
	Aceite de oliva virgen extra 99'8%	10				
	Nueces de macadamia *Alesto	10				
	Quesito *El Caserio sin lactosa	15				
MERIENDA	Atún lata *Tejero	10	Aceite de oliva virgen extra 99'8%	5	Anacardos *Alesto	5
	Quesito *El Caserio sin lactosa	15				
	Aceite MCT *Nutricia	10	Pistachos fritos *Alesto	5	Nueces de macadamia *Alesto	5
CENA	PIZZA CON BOLLITO DE LINO		Levadura en polvo *Royal	1	Champiñón lata *Hacendado	10
	Ingredientes bollito para masa:		Agua templada	30ml	Guacamole acompañar:	
	Harina de almendra *Vahine	15	Ingredientes sobre la masa:		Aguacate triturado	30
	Psilium *Naturagreen	5	Tomate frito *Orlando	10	Aceite MCT *Nutricia	10
	Semillas lino trituradas *Ecocesta	3	Queso rallado emmental *Hacendado sin lactosa	15	Aceite de oliva virgen extra 99'8%	7



Anexo 2. Cuestionario evaluación clínica.

Las siguientes preguntas están relacionadas con la historia clínica del paciente. Debe intentar contestar todas las preguntas del cuestionario, tan solo le llevará unos minutos.

1. Indique el sexo de su hijo/a
2. Indique edad del niño/a
3. Indique el peso del niño/a
4. Indique la altura del niño/a (en cm)
5. ¿Con qué prueba le diagnosticaron el síndrome?
6. ¿A qué edad le diagnosticaron el síndrome?
7. ¿Con qué edad comenzaron los primeros síntomas?
8. ¿Qué síntomas tenía antes del diagnóstico (epilepsia, rigidez muscular, déficit de atención...)?
9. ¿Practicó la lactancia materna?
10. ¿Cuánto tiempo se mantuvo la lactancia materna?
11. ¿Hubo algún problema durante el parto?
12. ¿Cuántos hermanos tiene el niño?
13. ¿Alguno de ellos está afectado por el síndrome?
14. ¿Cuántos antiepilépticos consume el niño? En caso afirmativo, indique el nombre y la cantidad ingerida al día.
15. ¿El niño/a está en el curso escolar que le corresponde?
16. ¿El niño/a ha aprobado en este curso todas las asignaturas?
17. ¿Tiene un buen desarrollo del lenguaje para su edad? (sí/presenta un ligero retraso no diagnosticado/tiene un retraso en el desarrollo del lenguaje diagnosticado)
18. ¿El niño/a muestra déficit de atención? (Sí, y está diagnosticado/creemos que sí, pero no está diagnosticado/No)
19. ¿El niño/a interacciona con otros niños de manera normal? (Sí/No)
20. ¿Qué nivel de autonomía tiene el niño/a para su edad? (bajo/normal/alto)
21. ¿Está recibiendo otras terapias complementarias (fisioterapia, terapia ocupacional, logopedia...)? (Sí/No). En caso de ser afirmativo, indique cuál y con qué frecuencia (semanal/quincenal/mensual)
22. ¿Qué tipo de dieta cetogénica se os recomendó desde el centro médico cuando fue diagnosticado/a del déficit de GLUT1? (clásica 4:1/clásica 3:1/ o con aceite MCT/Atkins modificada/Otras)
23. ¿Qué tipo de dieta cetogénica están llevando a cabo en este momento? (clásica 4:1/ clásica 3:1/ o con aceite MCT/Atkins modificada/Otras)
24. ¿A qué edad se comenzó con la dieta cetogénica?
25. ¿El niño/a padece molestias gastrointestinales de manera frecuente (vómitos, diarrea, dolor abdominal...)?
26. ¿El niño/a ha tenido problemas de cálculos biliares?
27. Según la analítica más reciente, ¿el niño/a tiene los niveles de colesterol normales?
28. Según la analítica más reciente ¿el niño/a tiene los niveles de triglicéridos normales?
29. ¿El niño/a se queja constantemente de la dieta o de la comida que debe ingerir?

30. ¿El niño/a consume algún tipo de suplemento (vitamina C, vitamina D, selenio, carnitina, ácido alfa-lipoico, citrato...)? (Sí/No) En caso afirmativo, indique qué suplemento consume y la cantidad diaria.
31. ¿El niño/a consigue caminar de forma independiente?
32. ¿Cuándo fue la última vez que tuvo un episodio epiléptico?
33. ¿El niño/a presenta algún trastorno del tono muscular? (Sí, y está diagnosticado/creemos que sí, pero no está diagnosticado/No)
34. El niño/a, ¿tiene o ha tenido recientemente rigidez muscular? (Sí/No)
35. ¿Tiene o ha tenido últimamente movimientos involuntarios? (Sí/No)
36. ¿Cómo controlan las cetonas del niño/a? (orina/sangre/ambas/ninguna)
37. En caso de que las controlen a través de una muestra de sangre, ¿con qué frecuencia lo hacen? (diaria/semanal/quincenal/mensual/anual/otra)
38. ¿Se le realiza al niño/a algún seguimiento de los niveles de carnitina?
39. ¿Cada cuánto tiempo acuden a revisión del estado general del niño y del grado de seguimiento de la dieta cetogénica?

Bibliografía

1. Tang M, Park SH, Vivo DCD, Monani UR. Therapeutic strategies for glucose transporter 1 deficiency syndrome. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(9):1923-32.
2. 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.
3. Wang D, Pascual JM, De Vivo D. Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1430/>
4. Giorgis VD, Veggiotti P. GLUT1 deficiency syndrome 2013: Current state of the art. *Seizure - Eur J Epilepsy.* 1 de diciembre de 2013;22(10):803-11.
5. Akman CI, Yu J, Alter A, Engelstad K, Vivo DCD. Diagnosing Glucose Transporter 1 Deficiency at Initial Presentation Facilitates Early Treatment. *J Pediatr.* 1 de abril de 2016;171:220-6.
6. Benarroch EE. Brain glucose transporters: implications for neurologic disease. *Neurology.* 15 de abril de 2014;82(15):1374-9.
7. Veggiotti P, De Giorgis V. Dietary Treatments and New Therapeutic Perspective in GLUT1 Deficiency Syndrome. *Curr Treat Options Neurol.* mayo de 2014;16(5):291.

8. 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*. 5 de septiembre de 1991;325(10):703-9.
9. Hully M, Vuillaumier-Barrot S, Le Bizec C, Boddaert N, Kaminska A, Lascelles K, et al. From splitting GLUT1 deficiency syndromes to overlapping phenotypes. *Eur J Med Genet*. 1 de septiembre de 2015;58(9):443-54.
10. Giorgis VD, Masnada S, Varesio C, Chiappedi MA, Zanaboni M, Pasca L, et al. Overall cognitive profiles in patients with GLUT1 Deficiency Syndrome. *Brain Behav*. 2019;9(3):e01224.
11. Gras D, Roze E, Caillet S, Méneret A, Doummar D, Billette de Villemeur T, et al. GLUT1 deficiency syndrome: An update. *Rev Neurol (Paris)*. 1 de febrero de 2014;170(2):91-9.
12. Ito Y, Takahashi S, Kagitani-Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, Fujii T, et al. Nationwide survey of glucose transporter-1 deficiency syndrome (GLUT-1DS) in Japan. *Brain Dev*. 1 de septiembre de 2015;37(8):780-9.
13. Fujii T, Ito Y, Takahashi S, Shimono K, Natsume J, Yanagihara K, et al. Outcome of ketogenic diets in GLUT1 deficiency syndrome in Japan: A nationwide survey. *Brain Dev*. 1 de agosto de 2016;38(7):628-37.
14. Total Intravenous Anesthesia in GLUT1 Deficiency Syndrome Patient: A Case Report [Internet]. *American Journal of Case Reports*. [citado 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.amjcaserep.com/download/index/idArt/914865>
15. Varesio C, Pasca L, Parravicini S, Zanaboni MP, Ballante E, Masnada S, et al. Quality of Life in Chronic Ketogenic Diet Treatment: The GLUT1DS Population Perspective. *Nutrients*. julio de 2019;11(7):1650.
16. Kass HR, Winesett SP, Bessone SK, Turner Z, Kossoff EH. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure*. 1 de febrero de 2016;35:83-7.
17. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Bergqvist AGC, 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.
18. Ruiz Herrero J, Cañedo Villarroya E, García Peñas JJ, García Alcolea B, Gómez Fernández B, Puerta Macfarland LA, et al. Safety and Effectiveness of the Prolonged Treatment of Children with a Ketogenic Diet. *Nutrients*. febrero de 2020;12(2):306.
19. Moreno Rojas R. Nutriplato 2.0. Buenas prácticas de innovación docente en la Universidad de Córdoba [Internet]. 2012 [citado 29 de agosto de 2021]; Disponible en: <http://helvia.uco.es/xmlui/handle/10396/7845>