

Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1DS): Caracterización de una cohorte tratada con terapia cetogénica

Glucose transporter type 1 deficiency syndrome (GLUT1DS): Characterization of a cohort treated with ketogenic therapy

Verónica Cornejo Espinoza^{a,l}, Cecilia Baeza Lara^{a,b}, José Marín Medina^b, Valentina Parga Concha^{c,l}, María Jesús Leal-Witt^{a,l}, María Gabriela Crespo De Diego^{a,m}, Claudia Castiglioni Toledo^d, Bernardita Suarez Squadritto^d, Carmen Pérez Nuñez^e, Lorena Pizarro Ríos^f, Ximena Carrasco Chaparro^g, Erna Loreto Rios-Pohl^h, Francisca López Avariaⁱ, Sebastián Vega Toro^j, Daniela Navarrete Balart^k, Carmen Vargas Leal^k, Juan Francisco Cabello Andrade^a, Carolina Arias Pefaur^a, María Florencia Salazar Silva^{a,l}

^aInstituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^bHospital Sótero del Río. Santiago, Chile.

^cInstituto Nacional de Deporte. Santiago, Chile.

^dClínica Meds. Instituto Nacional de Rehabilitación Pedro Aguirre Cerda. Santiago, Chile.

^eHospital Higuera. Talcahuano, Chile.

^fCasa Nogal. Santiago, Chile.

^gHospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

^hClínica Integral de Epilepsia y Neurodesarrollo. Santiago, Chile.

ⁱHospital Exequiel González Cortés. Santiago, Chile.

^jHospital Van Buren. Valparaíso, Chile.

^kHospital Roberto del Río. Santiago, Chile.

^lNutricionista.

^mPsicóloga.

Recibido el 11 de junio de 2025 ; aceptado el 13 de octubre de 2025

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1DS) es un trastorno neurometabólico que se caracteriza por epilepsia refractaria, trastornos del movimiento, baja concentración de glucosa en líquido cefalorraquídeo. La terapia cetogénica controla las crisis epilépticas en la gran mayoría de los pacientes.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio da a conocer antecedentes clínicos, bioquímicos, neurológicos, moleculares y nutricionales de la cohorte chilena de pacientes con GLUT1DS, al momento del diagnóstico y su evolución después de haber instaurado la terapia cetogénica. Enfatiza la importancia de establecer un diagnóstico precoz e iniciar la terapia cetogénica conjuntamente, con el propósito de favorecer un mejor pronóstico neurológico.

Correspondencia:
María Florencia Salazar
mfsalazar@inta.uchile.cl

Editado por:
Paul Harris Díez

Cómo citar este artículo: Andes pediater. 2026;97(2):200-211. DOI: 10.32641/andespediatr.v97i2.5791

Resumen

El síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1DS), causado por variantes en gen *SLC2A1*, produce desde epilepsia refractaria hasta trastornos del movimiento. El tratamiento es la terapia cetogénica (TC). **Objetivo:** Caracterizar una cohorte de pacientes con GLUT1DS en TC en seguimiento por el centro de referencia nacional de Chile. **Pacientes y Método:** Estudio de cohorte retrospectiva. Se recopilaron datos de la ficha clínica y se consultó a los neurólogos tratantes sobre fenotipo, genotipo, evolución clínica tras TC. Se realizó análisis descriptivo (mediana con rango intercuartílico) y correlación de Spearman. **Resultados:** Se analizaron 19 pacientes, edad 7,3 años (RIC: 3,6-12,5). El inicio de síntomas fue a los 0,5 años (RIC 0,3-2,3); 16 presentaron fenotipo clásico. Dieciocho (95%) tuvieron crisis epilépticas, 12 (63%) trastornos del movimiento y 8 (42%) alteraciones del lenguaje. El diagnóstico fue a los 5 años (RIC 0,6-7,5). En 16/19 se identificaron variantes en gen *SLC2A1*. Se observaron correlaciones negativas significativas entre el intervalo inicio síntomas-tratamiento y el índice de desarrollo psicomotor ($r = -0,82$), coeficiente intelectual verbal ($r = -0,73$) y coeficiente intelectual total ($r = -0,68$). Tras iniciar TC, 14/19 quedaron libres de crisis y 10/16 suspendieron fármacos antiepilépticos. Predominaron la TC modificada (14/19) y la malnutrición por exceso (11/19). Cinco pacientes desarrollaron dislipidemia mixta. **Conclusión:** La TC fue eficaz en el manejo de crisis epilépticas en GLUT1DS. El diagnóstico precoz y su inicio oportuno de la TC debería mejorar el pronóstico neurológico.

Palabras clave:

Síndrome de Deficiencia del Transportador de Glucosa tipo 1; Epilepsia Refractaria; Terapia Cetogénica; Movimientos Anormales

Abstract

Glucose transporter type 1 deficiency syndrome (GLUT1DS), caused by variants in the *SLC2A1* gene, causes conditions ranging from refractory epilepsy to movement disorders. Treatment consists of ketogenic therapy (KT). **Objective:** To characterize a cohort of patients with GLUT1DS undergoing KT, in follow-up at a national reference center in Chile. **Patients and Method:** A retrospective cohort study was conducted. Data were collected from clinical records, and the treating neurologists were consulted regarding phenotype, genotype, and clinical evolution following KT. A descriptive analysis was performed (median with interquartile range [IQR]) and Spearman correlation. **Results:** Nineteen patients were analyzed, with a median age of 7.3 years (IQR: 3.6-12.5). Symptom onset occurred at 0.5 years (IQR: 0.3-2.3); 16 patients presented with the classic phenotype. Eighteen patients (95%) experienced epileptic seizures, 12 (63%) had movement disorders, and 8 (42%) had language disorders. Diagnosis was established at 5 years (IQR: 0.6-7.5). In 16/19 patients, variants were identified in the *SLC2A1* gene. Significant negative correlations were observed between the interval from symptom onset to treatment initiation and the psychomotor development index ($r = -0.82$), verbal intelligence quotient ($r = -0.73$), and total intelligence quotient ($r = -0.68$). Following the initiation of KT, 14/19 patients became seizure-free, and 10/16 discontinued antiepileptic drugs. Modified KT (14/19) and malnutrition due to excess (11/19) predominated. Five patients developed mixed dyslipidemia. **Conclusion:** Ketogenic therapy was effective in managing epileptic seizures in GLUT1DS. Early diagnosis and timely initiation of KT should improve neurological prognosis.

Keywords:

Glucose Transporter type 1 Deficiency Syndrome; Drug-Resistant Epilepsy; Ketogenic Therapy; Abnormal Movements

Introducción

El síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1DS) (OMIM # 606777) es un trastorno neurometabólico causado por variantes en el gen *SLC2A1*, localizado en el cromosoma 1 (1p35-p31.3)¹. Este transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1) es el único responsable del ingreso de glucosa al sistema nervioso central, y su haploinsuficiencia compromete la función cerebral, generando epilepsia neonatal refractaria hasta trastornos del movimiento de presentación más tardía². La incidencia general se estima en 1,65-4,1 por cada 100.000 recién nacidos^{3,4}.

El fenotipo clásico, presente en cerca del 90% de los pacientes, se caracteriza por ser de inicio antes de los 2 años con convulsiones, retraso del desarrollo neurológico, disartria, microcefalia adquirida y/o trastornos del movimiento, apneas, movimientos oculares y cefálicos paroxísticos⁵. El fenotipo no clásico incluye manifestaciones como discinesias paroxísticas sin epilepsia, ataxia, distonía, disartria, temblor persistente y espasticidad^{6,7}.

Los pacientes con GLUT1DS presentan una baja concentración de glucosa en líquido cefalorraquídeo (LCR) en contexto de normoglucemia, con valores bajo 40 mg/dL como punto de corte, marcador bio-

lógico relevante para sospechar esta condición. Sin embargo, los fenotipos leves pueden presentar concentraciones entre 41 y 52 mg/dL^{8,9}. Se debería descartar en pacientes con fenotipos sugerentes, como epilepsia farmacorresistente de inicio temprano, epilepsia de ausencia atípica o de inicio antes de los 4 años, epilepsia con crisis tónico-mioclónica y epilepsia asociada a trastornos del movimiento, especialmente por movimientos paroxísticos ojo-cabeza. Se sugiere descartar esta condición incluso con niveles de glucosa en LCR sobre el punto de cohorte establecido^{8,10}.

El análisis genético permite identificar variantes patogénicas en el gen *SLC2A1* en el 80-90% de los pacientes, y en un 10-15% presentan deleciones o duplicaciones de exones^{10,11}. Sin embargo, la ausencia de una variante patogénica no descarta la patología^{7,12}.

La terapia cetogénica (TC) es el tratamiento de primera línea, porque proporciona cuerpos cetónicos como fuente de energía alternativa para el cerebro, generados por una dieta alta en grasas y muy restringida en carbohidratos. Es importante señalar que la TC produce mejoras en manifestaciones epilépticas, en habilidades adaptativas intelectuales y sociales, pero no sobre los trastornos del movimiento y el lenguaje^{10,13-15}.

En nuestro país se cuenta solamente con un reporte de dos casos de pacientes con GLUT1DS, existiendo la necesidad de ampliar el conocimiento sobre esta condición. El objetivo de esta investigación es presentar el primer estudio que caracteriza la cohorte chilena de pacientes con GLUT1DS tratados con TC y en seguimiento en el centro de referencia nacional.

Pacientes y Método

Diseño

Estudio de cohorte retrospectiva entre octubre 2021 y marzo 2022. Este analizó datos clínicos, antropométricos, bioquímicos y terapia cetogénica en pacientes con GLUT1DS del programa de seguimiento en el INTA. Se incluyeron todos los pacientes que tenían diagnóstico hasta la fecha de este estudio, derivados de diferentes centros de salud y que cumplieron con los criterios de inclusión. Estos ingresaron al Programa Nacional de Alimentación Complementaria de Errores Innatos del Metabolismo (PNAC-EIM, Ministerio de Salud), que subvenciona fórmula cetogénica.

Criterios de inclusión

Pacientes de cualquier edad con diagnóstico de GLUT1DS, por estudio molecular en gen *SLC2A1* y/o por baja concentración de glucosa en LCR con clínica compatible, se requirió un periodo de al menos 3 meses en TC, contar con un registro de cetonemia en ayuna (mínimo una vez a la semana) e ingesta nutri-

cional del último control registrado en su ficha clínica del INTA.

Criterios de exclusión

Pacientes GLUT1DS con cuadros infecciosos, inflamatorios, traumáticos y/o neoplásicos en el mes previo al estudio, o que habían suspendido la TC.

Seguimiento neurológico

Se recopiló información a través de los neurólogos tratantes sobre manifestaciones fenotípicas y uso de fármacos antiepilépticos (FAE) antes y después de iniciada la terapia cetogénica, y resultado del estudio genético.

Evaluación psicométrica

Se recopiló los resultados de la última evaluación realizada a cada paciente (entre los años 2019 y 2022). Las evaluaciones fueron: Escala de Bayley II en niños menores de 42 meses, de la cual se obtuvieron el índice de desarrollo mental (MDI) y el índice de desarrollo psicomotor (PDI). En los mayores de 42 meses se aplicaron Escalas de Wechsler, todas entregaron un coeficiente intelectual verbal (CIV) y coeficiente intelectual total (CIT)¹⁶⁻¹⁸. Los índices complementarios no se consideraron debido a su variabilidad entre las distintas ediciones de las pruebas. En el grupo entre 4 y 5 años 11 meses se utilizó la prueba *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence* (WPPSI-IV). En niños de 6 a 18 años, se utilizó la prueba *Wechsler Intelligence Scale for Children, Revised and third edition* (WISC-R, WISC-III o WISC-V). El puntaje esperado para la edad se consideró entre 90 y 110, para cada parámetro evaluado en las diferentes pruebas¹⁶⁻¹⁸.

Antropometría

Se midieron peso y talla con ropa mínima, utilizando una báscula electrónica SECA (+0,1 kg), con el paciente en un plano de Frankfort en mayores de 2 años. En menores de 5 años incluyó: peso para la edad (P/E), talla para la edad (T/E) y peso para la talla (P/T), y en mayores de 5 años, se utilizó el índice de masa corporal (IMC/E). Se utilizaron referencias nacionales basadas en la OMS 2006-2007¹⁹.

Clasificación de la TC

a) Terapia cetogénica clásica (TCC): razón grasas y proteínas + hidratos de carbono de 3-4:1;

b) Terapia cetogénica modificada (TCM): razón 1,5-2,9:1;

c) Dieta Atkins Modificada (DAM): razón 1-1,5:1¹⁰. Todas incluyen ácidos grasos de cadena media (MCT) y esenciales (Docosahexaenoico (DHA) y eicosapentaenoico (EPA))²⁰. Para los fines de este estudio, se definió una adherencia inadecuada a la TC con cum-

plimiento inferior al 50% y regular inferior al 75% por más de 3 días consecutivos.

Ingesta dietaria

Se utilizó el último recordatorio de 24 horas de la ficha clínica previo al estudio. La ingesta de energía, macronutrientes, calcio y vitamina D se analizaron con el software Aminoacid Analyzer (V1.0.0.0, 2015). Se comparó con las recomendaciones de FAO/WHO/UNU²¹ para energía y Recommended Dietary Allowance (RDA) para calcio y vitamina D²². Además, un consumo adecuado se definió como una adecuación entre el 90 y el 110% de lo recomendado. Adicionalmente, como parte del protocolo de seguimiento del INTA, los pacientes en TC se deben suplementar con L-carnitina, iniciando con una dosis de 20 mg/kg/día, la cual se debe ir ajustando según niveles plasmáticos para mantener una relación entre carnitina libre y esterificada ≥ 1 .

Parámetros bioquímicos

Se obtuvieron concentraciones de glucosa en LCR entregadas por los neurólogos tratantes, siguiendo protocolo y puntos de cortes publicados²³. Las concentraciones de cetonas y de glucosa en sangre se determinaron mediante hemoglucotest. Este análisis permite vigilar que los pacientes con GLUT1DS mantengan valores dentro del rango terapéutico óptimo que son 2-5 mmol/L para cetonas y 60-90 mg/dL para glicemia¹⁰. Además, se enviaron a una laboratorio externo las muestras para determinar el nivel de 25-OH vitamina D (25-OHD) a través de inmunoensayo electroquimioluminiscencia (deficiencia ≤ 20 ng/mL, insuficiencia 21-29 ng/mL y óptimo 30-50 ng/mL)²⁴ y en suero el perfil de lípidos fue evaluado por método enzimático, considerando niveles de colesterol total (aceptable < 170 mg/dL, límite alto 170-199 mg/dL y alto ≥ 200 mg/dL), HDL (aceptable > 45 mg/dL, límite alto 40-45 mg/dL, bajo < 40 mg/dL), LDL (aceptable < 110 mg/dL, límite alto 110-129 mg/dL, alto ≥ 130 mg/dL), triglicéridos (aceptable < 75 mg/dL para menores de 9 años o 90 mg/dL para mayores de 9 años, límite alto 75-99 mg/dL o 90-129 mg/dL, alto ≥ 100 mg/dL o ≥ 130 mg/dL)²⁵. Nivel de carnitinas fue evaluado por el Laboratorio de Enfermedades Metabólicas a través de espectrometría de masas en tándem: carnitina total (normal 36-56 $\mu\text{mol/L}$), carnitina libre (normal 19-35 $\mu\text{mol/L}$) y carnitina esterificada (normal 4-14 $\mu\text{mol/L}$).

Estadística

Se utilizó STATA 17. Los datos descriptivos se presentan como mediana con rango intercuartílico (RIC: p25-p75). La cohorte se dividió en 2 grupos, aquellos evaluados por Bayley II o Wechsler, en cada grupo se

aplicó las pruebas Mann-Whitney para buscar asociaciones entre variables clínicas, genéticas y de tratamiento con los resultados de las pruebas cognitivas. Además, se realizó una correlación de Spearman entre las variables cuantitativas.

Consideraciones éticas

Aprobado por el Comité de Ética del INTA (14 de abril de 2021). Se obtuvo consentimiento informado de padres y/o cuidadores y, en mayores de 8 años un asentimiento.

Resultados

Características de la cohorte de estudio

En la tabla 1, se puede observar que se incluyeron 19 pacientes con GLUT1DS, con una edad de 7,3 años (RIC: 3,6-12,5). Del total, 11 eran hombres.

Hallazgos clínicos al diagnóstico

La edad de inicio de los síntomas fue de 0,5 años (RIC: 0,3-2,3). En 14/19 pacientes se realizó punción lumbar al momento de la sospecha clínica del síndrome, encontrando una concentración de glucosa en LCR de 30 mg/dL (RIC: 28,8-31), y una relación glucosa LCR/suero de 0,34 (RIC: 0,3-0,4).

Según clasificación fenotípica, 16/19 eran del tipo clásico. Además, 18/19 pacientes presentaron crisis epilépticas al momento del diagnóstico, predominando las crisis generalizadas, tónico clónico (6/19) y de ausencia (6/19). Sólo en un paciente se sospechó por su ataxia y movimientos oculares. Además, 12/19 presentaron trastornos del movimiento, 8/19 alteraciones del lenguaje y 7/19 microcefalia. Antes de iniciar la TC, 16/19 recibían FAE.

El diagnóstico se realizó a los 5 años (RIC: 0,6-7,5). En cuanto al genotipo, 16/19 pacientes presentaron una variante patogénica: 8 con cambio de sentido (*missense*), 5 con cambio de marco de lectura (*frameshift*), 2 con codón de término prematuro (*nonsense*) y en 1 con una delección en el exón 1. En 2 pacientes no se encontraron variantes en *SLC2A1*, pero ambos tuvieron concentración baja de glucosa en LCR y manifestaciones clínicas compatibles con el síndrome.

Evaluación cognitiva

La tabla 2 resume los resultados de las evaluaciones psicométricas, realizadas en 15 de los pacientes de la cohorte. En una paciente de 8 años se le aplicó una escala de desarrollo con un rango etario inferior al cronológico para obtener su desempeño cognitivo debido al retraso del desarrollo. El análisis de correlación de Spearman reveló una correlación negativa significativa entre el índice de desarrollo psicomotor (PDI) y el

Tabla 1. Características demográfica de la cohorte de pacientes con GLUT1DS en terapia cetogénica (n = 19)

Sexo, n	11 hombres, 8 mujeres
Edad inicio de síntomas, años, mediana (RIC)	0,5 (0,3-2,3)
Edad diagnóstica, años, mediana (RIC)	5 (0,6-7,5)
Edad inicio TC, años, mediana (RIC)	5 (0,6-8,1)
Edad al momento del estudio, años, mediana (RIC)	7,3 (3,6-12,5)
- Menores de 42 meses, n (%)	6/19 (31,6%)
- Mayores de 42 meses, n (%)	13/19 (68,4%)
Pacientes con punción lumbar, n (%)	14/19 (73,7%)
- Concentración de glucosa en LCR, mg/dL, mediana (RIC)	30 (28,8-31)
- Relación glucosa LCR/suero, años, mediana (RIC)	0,34 (0,3-0,4)
Fenotipo, n (%)	
- Clásico	16/19 (84,2%)
- No clásico	3/19 (15,8%)
Manifestaciones, n (%)	
- Trastornos del movimiento	12/19 (63,1%)
- Alteración del lenguaje	8/19 (42,1%)
- Microcefalia	7/19 (36,8%)
Paciente que usaban FAE antes de TC, n (%)	16/19 (84,2%)
Genotipo, n (%)	16/19 (84,2%)
- Cambio de sentido	8/16 (50%)
- Cambio en el marco de lectura	5/16 (31,3%)
- Codón de término prematuro	2/16 (12,5%)
- Deleción de un exón	1/16 (6,3%)

GLUT1DS, Síndrome de deficiencia del transportador GLUT1; TC, terapia cetogénica; LCR, líquido cefalorraquídeo; FAE, fármaco antiepiléptico.

Tabla 2. Resultados de las pruebas cognitivas de pacientes con GLUT1DS (n = 15)

Pruebas para evaluar desarrollo cognitivo	n (%)
Escala de Bayley II ^a (n: 6)	
MDI	
- Bajo lo esperado para su edad (< 90)	5/6 (83,3%)
- Dentro de lo esperado para su edad (90 -110)	1/6 (16,7%)
PDI	
- Bajo lo esperado para su edad (< 90)	6/6 (100%)
- Dentro de lo esperado para su edad (< 110)	0/6 (0%)
Escalas de Wechsler (WPPSI-IV, WISC-R, WISC-III y WISC-V) ^a (n: 9)	
CIV	
- Bajo lo esperado para su edad (< 90)	7/9 (77,8%)
- Dentro de lo esperado para su edad (90-110)	2/9 (22,2%)
CIT	
- Bajo lo esperado para su edad (< 90)	7/9 (77,8%)
- Dentro de lo esperado para su edad (90-110)	2/9 (22,2%)

GLUT1DS, Síndrome de deficiencia del transportador GLUT1; MDI, índice de desarrollo mental; PDI, índice de desarrollo psicomotor; CIV, coeficiente intelectual verbal; CIT, coeficiente intelectual total. ^aLos resultados esperados son según la edad del paciente tanto para la Escala de Bayley II¹⁶ y Wechsler¹⁸.

tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta la instauración de la TC ($r = -0,82$, $p = 0,046$). Este resultado se replicó para el coeficiente intelectual verbal (CIV) ($r = -0,78$, $p = 0,014$) y para el CIT ($r = -0,81$, $p = 0,008$) (figuras 1-3).

Implementación, respuesta clínica y monitoreo de la terapia cetogénica

La TC fue instaurada con un tiempo de 0,3 meses (RIC: 0,1-0,7) tras el diagnóstico. Sin embargo, el periodo desde la aparición de los síntomas hasta el inicio de la dietoterapia fue de 1,8 años (RIC: 0,2-5,5).

Según los antecedentes neurológicos, se observó

que posterior a la instauración de la TC, 14/19 pacientes quedaron libres de crisis epilépticas, 3/19 tuvieron una reducción del 90% y 1/19 una reducción del 50%. Además, 10/16 pacientes suspendieron la medicación y 3/16 la redujeron. En cuanto a las manifestaciones no epilépticas, en aquellos que llevaban más de un año en TC (16 de 19 pacientes) se observó que los movimientos oculares e involuntarios y la hipotonía disminuyeron o desaparecieron, pero no se observaron cambios medibles en la alteración del lenguaje.

En la tabla 3 detalla la caracterización nutricional de la cohorte al momento de este estudio. Se observó que la mayoría de los pacientes seguían una TCM,

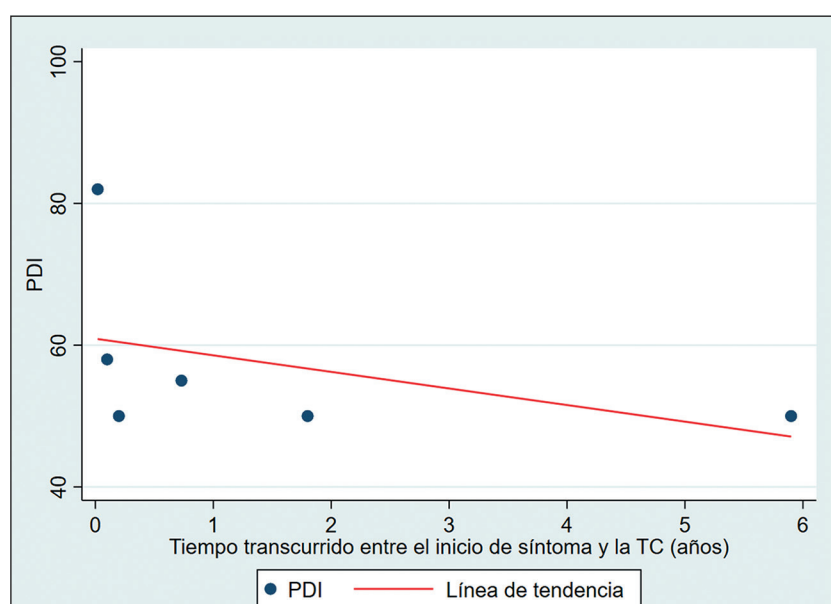


Figura 1. Correlación de Spearman entre el índice de desarrollo psicomotor y el tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta la TC ($n = 6$).

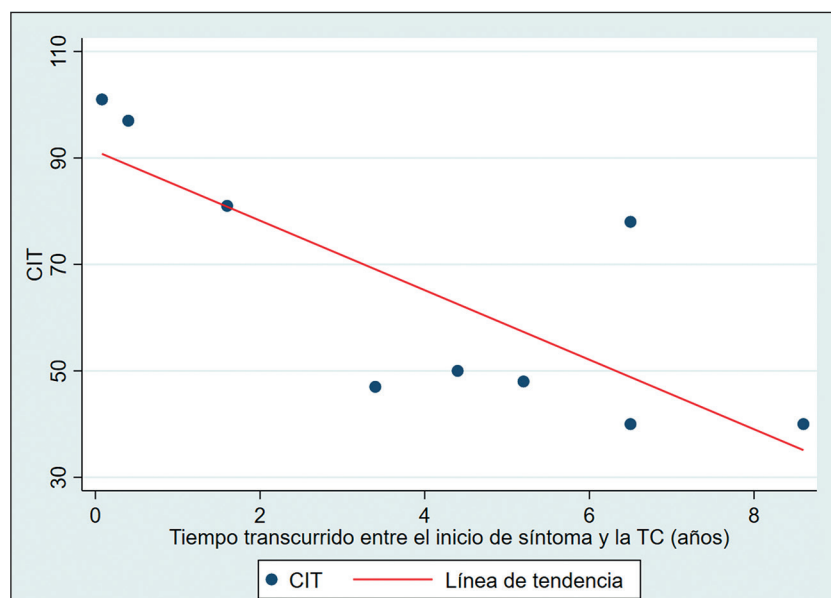


Figura 2. Correlación de Spearman entre el coeficiente intelectual total y el tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta la TC ($n = 9$).

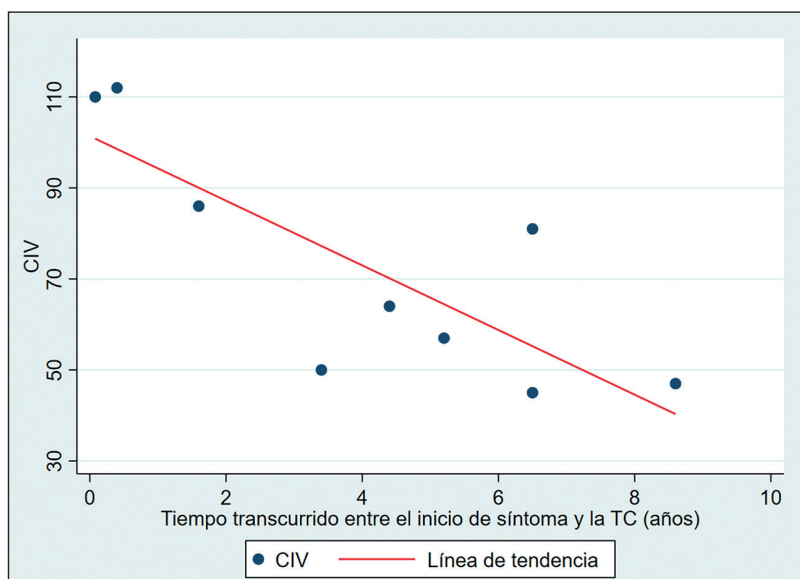


Figura 3. Correlación de Spearman entre el coeficiente intelectual verbal y el tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta la TC (n = 9).

Tabla 3. Características nutricionales de pacientes con GLUT1DS en terapia cetogénica (n = 19)

Tiempo en TC, años, mediana (RIC)	3 (1,5-4,5)
Tipo de TC, n (%)	
- TCC	2/19 (10,5%)
- TCM	14/19 (73,7%)
- DAM	3/19 (15,8%)
Estado nutricional ^a , n (%)	
- Riesgo de desnutrir	2/19 (10,5%)
- Normal	6/19 (31,6%)
- Sobrepeso	9/19 (47,4%)
- Obesidad	2/19 (10,5%)
Energía	
- kcal/día, mediana (RIC)	1551,3 (1135,5-2018,7)
- kcal/kg/día, mediana (RIC)	59,1 (47,1-76,4)
- % adecuación ^b , mediana (RIC)	94,6 (83,2-105,4)
Proteína	
- g/día, mediana (RIC)	44,8 (30,5-70,4)
- g/kg/día, mediana (RIC)	1,8 (1,4-2)
- % P, mediana (RIC)	11,6 (9,8-15,1)
Carbohidratos	
- g/día, mediana (RIC)	24,2 (12,6-37,6)
- % CHO, mediana (RIC)	7,0 (3,1-8,8)
Grasa	
- g/día, mediana (RIC)	138 (98,6-181,1)
- % G, mediana (RIC)	81,9 (77,1-83,8)
Calcio	
- mg/día, mediana (RIC)	1088 (919,5-1723,8)
- % adecuación ^c , mediana (RIC)	127,7 (96,8-144,2)
Vitamina D	
- UI/día, mediana (RIC)	600 (477-1058)
- % adecuación ^c , mediana (RIC)	100 (80-176,3)
Suplementación de L-carnitina (n:16); mg/kg/día, mediana (RIC)	54 (26,1-75,7)

GLUT1DS, Síndrome de deficiencia del transportador GLUT1; TC, terapia cetogénica; TCC, terapia cetogénica clásica; TCM, terapia cetogénica modificada; DAM, Dieta Atkins Modificada; %P, %CHO o %G, porcentaje de la energía total para cada uno de los macronutrientes; UI, unidad internacional. ^aEstado nutricional según OMS 2006-2007¹⁹: riesgo de desnutrir (Z-score P/T o IMC/E ≤ -1), normal (Z-score P/T o IMC/E entre -1 y 1), sobrepeso (Z-score P/T o IMC/E ≥ 1) y obesidad (Z-score P/T o IMC/E ≥ 2). ^bLa adecuación de energía fue de acuerdo con los requerimientos FAO/WHO/UNU²¹ y para ^ccalcio y vitamina D según Institute of Medicine²².

Tabla 4. Parámetros bioquímicos de pacientes con GLUT1DS en tratamiento con TC (n = 19)

Glicemia ayuna, mg/dL, mediana (RIC)	76,5 (66,5-80)
Cetonemia ayuna, mmol/L, mediana (RIC)	2,4 (2-2,9)
Vitamina D, ng/mL, mediana (RIC)	33,9 (30,4-45,9)
- Deficiente, n (%)	2/19 (10,5%)
- Insuficiente, n (%)	2/19 (10,5%)
- Óptimo, n (%)	15/19 (78,9%)
Carnitina total, μ mol/L, mediana (RIC)	82 (57-100)
Carnitina libre, μ mol/L, mediana (RIC)	40 (32,5-52)
Carnitina esterificada, μ mol/L, mediana (RIC)	43 (24-51,5)
Relación carnitina libre: carnitina esterificada, mediana (RIC)	1,1 (0,7-1,6)
Colesterol total, mg/dL, mediana (RIC)	148 (137-174,5)
- Aceptable, n (%)	14/19 (73,7%)
- Límitrofe-alto, n (%)	3/19 (15,8%)
- Alto, n (%)	2/19 (10,5%)
Colesterol HDL, mg/dL, mediana (RIC)	55,7 (43,5-67,3)
- Aceptable, n (%)	14/19 (73,7%)
- Límitrofe-alto, n (%)	1/19 (5,3%)
- Bajo, n (%)	4/19 (21%)
Colesterol LDL, mg/dL, mediana (RIC)	79 (64,7-100,8)
- Aceptable, n (%)	15/19 (78,9%)
- Límitrofe-alto, n (%)	3/19 (15,8%)
- Alto, n (%)	1/19 (5,3%)
Triglicéridos, mg/dL, mediana (RIC)	56 (49-88)
- Aceptable, n (%)	12/19 (63,1%)
- Límitrofe-alto, n (%)	4/19 (21%)
- Alto, n (%)	3/19 (15,8%)

GLUT1DS, Síndrome de deficiencia del transportador GLUT1.

presentaban un estado nutricional predominante con exceso de peso. Sólo 2 pacientes mostraron retraso del crecimiento, con un puntaje Z de T/E < - 2 DE. La fórmula cetogénica PNAC-EIM, era consumida por 17/19 pacientes. Además, se clasificó tres pacientes con una inadecuada adherencia a la dietoterapia, dos de ellos adolescentes con diagnóstico tardío. A esto se puede añadir que el 22% de la energía total consumida (%E) provenía de ácidos grasos de cadena media. Adicionalmente, en la evaluación de la ingesta nutricional, se identificó que 3 pacientes no cumplían los requerimientos de calcio y 8 pacientes no cumplían los requerimientos de vitamina D, de diferentes grupos etarios.

De los 19 pacientes, el análisis de los niveles séricos de 25-OHD reveló 2 pacientes con insuficiente y 2 con deficientes (tabla 4). Al cruzar los datos de ingesta con los niveles séricos, se observó que 3 de los 4 pacientes con niveles bajos de 25-OHD presentaban, efectivamente, una ingesta dietética deficiente de vitamina D. El caso restante con nivel insuficiente de vitamina D reportó una ingesta adecuada.

Por protocolo de seguimiento del INTA, se indica

suplementación con L-carnitina a todos los pacientes al iniciar TC. Dieciséis de 19 pacientes recibieron esta suplementación. No se observó deficiencia de carnitina libre, y 13 de 16 pacientes mantuvieron una relación carnitina libre/esterificada superior a 1 (tabla 4).

En cuanto a la evaluación lipídica anual sugerida por el protocolo INTA, se observó que 5 de 19 tenían dislipidemias mixtas. Además, un paciente tenía hipercolesterolemia aislada, otro con hipertrigliceridemia aislada y 3 pacientes con HDL bajo (tabla 4).

Discusión

Este es el primer reporte local de una cohorte con este síndrome, por ser centro de referencia nacional para la entrega de la fórmula cetogénica en el INTA, todo paciente con GLUT1DS son derivados. Desde su descripción en 1991 por el Dr. Darryl C. De Vivo, GLUT1DS comenzó a ser estudiado ampliamente, con más de 300 artículos que caracterizan su fenotipo y genotipo en personas en tratamiento a largo plazo²⁶. El

diagnóstico se confirma cuando se identifica una variante en el gen, baja concentración de glucosa en LCR y con síntomas sugerentes de la patología. No obstante, la ausencia de una variante en el gen no descarta el síndrome, mientras exista baja concentración de glucosa en LCR y se detecten dos o más síntomas clínicos sugerentes¹⁰.

En nuestra cohorte, de los 14 pacientes que se les realizó punción lumbar, hay 2 que no tienen variante en el gen *SLC2A1*, pero tuvieron una relación glucosa LCR/glicemia inferior a 0,4 y tenían síntomas clínicos sugerentes (epilepsia y trastorno del movimiento) y respondiendo positivamente a la TC, concordante con lo establecido en consenso del 2022¹⁰. Además, un paciente tenía una hermana con diagnóstico confirmado y presentó cuadro clínico compatible con GLUT1DS, pacientes publicados previamente²⁷. Con el segundo hijo se decidió estudiar a la madre y se identificó la variante c.694C > T, asociada a una forma de presentación tardía. La madre tuvo movimientos anormales durante sus embarazos, el resto del tiempo ha sido asintomática y nunca ha realizado una TC.

Se han descrito unas 250 variantes patogénicas en *SLC2A1*, predominando las variantes de *novó*⁶. Las variantes con codón de término prematuro (*nonsense*) y cambio de marco de lectura (*frameshift*) han sido asociadas a una pérdida del 50% de la actividad del transportador GLUT1 y se relacionan con el fenotipo clásico. Las formas tardías, se han asociado a variantes con cambio de sentido (*missense*), con un 50 y 70% actividad²⁸. En nuestra casuística, los pacientes que tenían variantes con codón de término prematuro o cambio de marco de lectura, todos fueron clasificados con presentación clásica. Aquellos que tenían una variante con cambio de sentido, el 63% (6 de 9) eran de presentación clásica. De las 16 mutaciones encontradas, el 67% han sido reportadas como patogénicas y 6 han sido en población europea²⁹⁻³⁴.

En el reciente consenso de GLUT1DS, refiere que las crisis resistentes a fármacos son el primer signo, en su mayoría crisis del tipo generalizada. El segundo signo más frecuente son los movimientos paroxísticos distintivos de los ojos y la cabeza, y trastornos del movimiento como espasticidad, ataxia y distonías¹⁰. Un estudio de 270 pacientes GLUT1DS, el 82% presentó epilepsia, 66% tuvo trastornos del movimiento, siendo la ataxia lo más observado, 59% deterioro cognitivo y 34% microcefalia³⁵.

El cerebro infantil puede requerir hasta un 80% de la energía diaria y, debido a su limitado almacenamiento de glucógeno, la terapia cetogénica constituye el tratamiento de elección al proveer cuerpos cetónicos como fuente alternativa de energía, lo que explica su eficacia en el control de crisis y reducción de fármacos antiepilépticos³⁶. El estudio que incluyó 270

GLUT1DS, reportó que el 52% de los pacientes quedó libre de crisis, el 82% de los pacientes los trastornos del movimiento desaparecieron o mejoraron y la evaluación cognitiva mejoró en el 59% de 58 pacientes³⁵. Otros estudios reportan la reducción significativa o suspensión del uso de FAE^{37,38}. En nuestra casuística, se observó similares resultados en cuanto al control de crisis y uso de FAE. Es importante enfatizar que de los 16 pacientes con FAE, el 62,5% suspendió el tratamiento debido a que hubo un 100% de control de crisis. Además, observamos mejoras clínicas en los movimientos oculares e involuntarios y la hipotonía.

En relación con las evaluaciones neuropsicológicas, durante el seguimiento clínico la mayoría de los pacientes tuvo un desarrollo cognitivo bajo lo esperado para su edad. Además, se observó una correlación negativa entre algunos de los índices de las pruebas cognitivas y el intervalo de tiempo entre el inicio de síntomas y TC. Si bien son herramientas estandarizadas, validadas y utilizadas para determinar el desarrollo cognitivo, por sí solas no son suficientes para determinar las capacidades intelectuales reales en esta patología, sugiriéndose que se deberían complementar con otras que evalúan desempeño y comportamiento adaptativo de otras áreas, con la finalidad de determinar requerimientos más específicos de los pacientes. Además, existe una falta de evaluación objetiva y estandarizada de las habilidades de lenguaje³⁹. Es relevante que el inicio de la TC sea incluso ante una sospecha clínica y/o bioquímica sin tener el diagnóstico confirmado, ya que comenzar precozmente con TC es un factor predictivo de los resultados cognitivos, mejorando habilidades intelectuales y sociales¹⁰.

La carnitina es crucial para optimizar la beta-oxidación de los ácidos grasos de cadena larga en la mitocondria y mantener la cetogénesis⁴⁰. Aunque no hay consenso, se recomienda suplementar cuando el valor de carnitina libre esté disminuido¹⁰. La deficiencia de carnitina ha sido observada por el 68% de los profesionales encuestados que implementan TC en GLUT1DS⁴¹. Un artículo reportó deficiencia en 6 de 18 pacientes tras un mes de TC, con posterior normalización a largo plazo⁴².

Respecto a algunas complicaciones de la TC, en nuestro estudio se detectaron deficiencias de vitamina D en algunos pacientes, principalmente asociadas a baja adherencia a la dieta. Adicionalmente, se ha descrito que los FAE tienen un efecto deletéreo sobre la arquitectura ósea^{43,44}. Dos estudios evaluaron el nivel de 25-OHD, uno de ellos detectó 3/18 y el otro 6/26 reportaron deficiencia de vitamina D al inicio de la dietoterapia, situación que revirtió durante el seguimiento^{42,45}.

Además, en nuestro grupo, algunos pacientes presentaron alteraciones en el perfil de lípidos. Un estudio

que evaluó el perfil lipídico en 34 pacientes después de 5 años de haber iniciado la TC no observó cambios significativos³⁷.

El estudio presenta fortalezas, tales como ser el primer informe local sobre pacientes GLUT1DS. Su enfoque consiste en una cohorte bien definida por el centro de referencia por la entrega de la fórmula cetogénica, que asegura obtener datos coherentes y una evaluación integral de la condición. Los resultados que muestran la eficacia de la terapia cetogénica en el control de crisis y la reducción de medicamentos anti-epilépticos, junto con la correlación entre el inicio temprano del tratamiento y mejores resultados cognitivos, son cruciales.

Sin embargo, también tiene debilidades. Una muestra de 19 pacientes limita la generalización de los hallazgos, por lo cual nuestras asociaciones son exploratorias. Sin embargo, es un síndrome poco frecuente, pero aún así son resultados concordantes con la evidencia internacional. Además, es un estudio retrospectivo, existe la posibilidad de sesgos en la recolección de datos. Una limitación específica es la omisión de la medición del perímetro cefálico.

En conclusión, este estudio permitió caracterizar clínica, genética y terapéuticamente los pacientes con GLUT1DS chilenos, destacándose la importancia del diagnóstico temprano y la instauración de la terapia cetogénica lo más precozmente posible. Lo predominante fue la forma clásica de la enfermedad, con crisis epilépticas y trastornos del movimiento. Además, la TC fue altamente efectiva en el control de crisis y reducción de los FAE, con una adherencia aceptable y sin complicaciones significativas.

Actualmente la investigación se centra en el diagnóstico en el período neonatal⁴⁶, ya que la evidencia sugiere que la sospecha precoz y el inicio temprano de

la TC se asocia con un mejor pronóstico neurológico. Asimismo, se enfatiza en un seguimiento multidisciplinario enfocado en detectar deficiencias nutricionales y alteraciones neurológicas no asociadas a la patología para optimizar la calidad de vida del paciente.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

A las familias y pacientes con GLUT1DS, por permitirnos realizar el estudio. A los profesionales que derivan a los pacientes GLUT1DS.

Referencias

- Seidner G, Alvarez MG, Yeh JI, et al. GLUT-1 deficiency syndrome caused by haploinsufficiency of the blood-brain barrier hexose carrier. *Nat Genet.* 1998;18(2):188-91. doi: 10.1038/ng0298-188.
- Veneruzzo GM, Loos MA, Armeno M, Alonso CN, Caraballo RH. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome: clinical aspects, diagnosis, and treatment. *Arch Argent Pediatr.* 2023;121(1):e202202677. doi: 10.5546/aap.2022-02677.eng.
- Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, McLellan A, O'Regan M, MacLeod S, et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain.* 2019;142(8):2303-18. doi: 10.1093/brain/awz195.
- López-Rivera JA, Pérez-Palma E, Symonds J, Lindy AS, McKnight DA, Leu C, et al. A catalogue of new incidence estimates of monogenic neurodevelopmental disorders caused by de novo variants. *Brain.* 2020;143(4):1099-105. doi: 10.1093/brain/awaa051.
- Ito Y, Nakatsukasa H, Toyoma Y, Nagata S, Oguni H. Differentiating non-epileptic seizures from epileptic seizures in Glut1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2024;66(11):1466-75. doi: 10.1111/dmcn.15942.
- Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, Leferink M, Hofste T, Van Engelen BG, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain.* 2010;133(3):655-70. doi: 10.1093/brain/awp336.
- Wang D, Pascual JM, De Vivo D. Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. PMID: 20301603.
- Verrotti A, D'Egidio C, Agostinelli S, Gobbi G. Glut1 deficiency: When to suspect and how to diagnose?. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(1):3-9. doi: 10.1016/j.ejpn.2011.09.005.
- Yang H, Wang D, Engelstad K, Bagay L, Wei Y, Rotstein M, et al. Glut1 deficiency syndrome and erythrocyte glucose uptake assay. *Ann Neurol.* 2011;70(6):996-1005. doi: 10.1002/ana.22640.
- Klepper J, Akman C, Armeno M, Auvin

- S, Cervenkova M, Cross HJ, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open*. 2020;5(3):354-65. doi: 10.1002/epi4.12414.
11. Levy B, Wang D, Ullner PM, et al. Uncovering microdeletions in patients with severe Glut-1 deficiency syndrome using SNP oligonucleotide microarray analysis. *Mol Genet Metab*. 2010;100(2):129-35. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.03.007.
 12. Sánchez-Lijarcio O, Yubero D, Leal F, Couce ML, González Gutiérrez-Solana L, López-Laso E, García-Cazorla A, Pías-Peleiteiro L, de Azua Brea B, Ibáñez-Micó S, Mateo-Martínez G, Troncoso-Schifferli M, Witting-Enriquez S, Ugarte M, Artuch R, Pérez B. The clinical and biochemical hallmarks generally associated with GLUT1DS may be caused by defects in genes other than SLC2A1. *Clin Genet*. 2022;102(1):40-55. doi: 10.1111/cge.14138.
 13. Corradini M, Zanaboni MP, Varesio C, et al. GLUT1DS focus on dysarthria. *Eur J Paediatr Neurol*. 2024; 51:62-70. doi: 10.1016/j.ejpn.2024.05.010.
 14. Zanaboni MP, Pasca L, Villa BV, et al. Characterization of Speech and Language Phenotype in GLUT1DS. *Children*. 2021;8(5):344. doi: 10.3390/children8050344.
 15. Zovi A, Cifani C, Confalonieri C, Lasala R, Sabbatucci M, Vitiello A, Vittori S. Dietary management and access to treatment for patients with glucose deficiency syndrome type 1: an overview review with focus on the European regulatory framework. *Eur J Clin Nutr*. 2024;78(12):1058-63. doi: 10.1038/s41430-024-01490-0.
 16. Nellis L, Gridley BE. Review of the Bayley Scales of Infant Development-Second edition. *J Sch Psychol*. 1994;32(2):201-9.
 17. Corral Guillé I, Rivera Gonzalez R. Diferencias en el diagnóstico del desarrollo, comparación de las escalas de Bayley II y III. *Acta Pediátrica México*. 2023;44(3):187-97. doi: 10.18233/apm.v44i3.2512
 18. Woolger C. Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition (wisc-iii). En: Dorfman WI, Hersen M, editores. *Understanding Psychological Assessment* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2001:219-33.
 19. Lorena Rodríguez YH, Cristina Leyton AP. Patrones de Crecimiento para La Evaluación Nutricional de Niños y Niñas y Adolescentes desde el nacimiento a los 19 años. Chile: Ministerio de Salud; 2017. 92 p. Disponible en: <https://dipre.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/07/Patrones-de-Crecimiento-para-la-Evaluaci%C3%B3n-Nutrici%C3%B3n-de-ni%C3%B1os-ni%C3%B1as-y-adolescentes-desde-el-nacimiento-a-19-a%C3%B1os.pdf>
 20. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):175-92. doi: 10.1002/epi4.12225.
 21. Human energy requirements: report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. *Food Nutr Bull*. 2005;26(1):166. PMID: 15810802.
 22. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/> doi: 10.17226/13050
 23. Leen WG, Wevers RA, Kamsteeg EJ, Scheffer H, Verbeek MM, Willemsen MA. Cerebrospinal fluid analysis in the workup of GLUT1 deficiency syndrome: a systematic review. *JAMA Neurol*. 2013;70(11):1440-4. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.3090.
 24. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, et al; en representación del Grupo de Trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Recommended vitamin D levels in the general population. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64 Suppl 1:7-14. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2016.11.002.
 25. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(Supplement_5): S213-56. doi: 10.1542/peds.2009-2107C.
 26. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behmand RA, Harik SI. Defective Glucose Transport across the Blood-Brain Barrier as a Cause of Persistent Hypoglycorrhachia, Seizures, and Developmental Delay. *N Engl J Med*. 1991;325(10):703-9. doi: 10.1056/NEJM199109053251006.
 27. Narváez C, Lacaux P, Cortés C, Manterola C, Carrasco X. Variabilidad fenotípica del déficit de GLUT1: ¿cuándo es necesario sospechar? *Rev Chil Pediatr*. 2020;91(2):260-4. doi: 10.32641/andespediatr.v91i2.1185
 28. Mauri A, Duse A, Palm G, et al. Molecular Genetics of GLUT1DS Italian Pediatric Cohort: 10 Novel Disease-Related Variants and Structural Analysis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13560. doi: 10.3390/ijms232113560.
 29. Larsen J, Johannesen KM, Ek J, et al. The role of SLC2A1 mutations in myoclonic astatic epilepsy and absence epilepsy, and the estimated frequency of GLUT 1 deficiency syndrome. *Epilepsia*. 2015;56(12):e203-8. doi: 10.1111/epi.13222.
 30. Ramm-Petersen A, Nakken KO, Skogseid IM, et al. Good outcome in patients with early dietary treatment of GLUT-1 deficiency syndrome: results from a retrospective Norwegian study. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(5):440-7. doi: 10.1111/dmcn.12096.
 31. Hully M, Vuillaumier-Barrot S, Le Bizec C, et al. From splitting GLUT1 deficiency syndromes to overlapping phenotypes. *Eur J Med Genet*. 2015;58(9):443-54. doi: 10.1016/j.ejmg.2015.06.007.
 32. Mullen SA, Marini C, Suls A, et al. Glucose Transporter 1 Deficiency as a Treatable Cause of Myoclonic Astatic Epilepsy. *Arch Neurol*. 2011;68(9):1152-5. doi: 10.1001/archneurol.2011.102.
 33. Striano P, Weber YG, Toliati MR, et al. GLUT1 mutations are a rare cause of familial idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*. 2012;78(8):557-62. doi: 10.1212/WNL.0b013e318247ff54.
 34. Klepper J, Leidencker B. GLUT1 deficiency syndrome - 2007 update. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(9):707-16. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00707.x.
 35. Schwantje M, Verhagen LM, Van Hasselt PM, Fuchs SA. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome and the ketogenic diet. *J Inher Metab Dis*. 2020;43(2):216-22. doi: 10.1002/jimd.12175.
 36. Tang M, Monani UR. Glut1 deficiency syndrome: New and emerging insights into a prototypical brain energy failure disorder. *Neurosci Insights*. 2021; 16:26331055211011507. doi: 10.1177/26331055211011507.
 37. De Amicis R, Leone A, Pellizzari M, et al. Long-term follow-up of nutritional status in children with GLUT1 Deficiency Syndrome treated with classic ketogenic diet: a 5-year prospective study. *Front Nutr*. 2023; 10:1148960. doi: 10.3389/fnut.2023.1148960.
 38. Ferraris C, Guglielmetti M, Pasca L, et al. Impact of the Ketogenic Diet on Linear Growth in Children: A Single-Center Retrospective Analysis of 34 Cases. *Nutrients*. 2019;11(7):1442. doi: 10.3390/nu11071442.
 39. Ministerio de Educación de Chile. Necesidades Educativas Especiales asociadas a Retraso del Desarrollo

- y Discapacidad Intelectual. Primera Edición. Santiago, Chile.; 2007. 46 p.
40. Vail E, Turner Z, Kossoff EH. The Role of Carnitine Monitoring and Supplementation in Children With Epilepsy on a Ketogenic Diet. *J Child Neurol.* 2025 Jul 23;8830738251356537. doi: 10.1177/08830738251356537.
 41. Lehner-Gulotta D, Blackford R, Bessone S, et al. Practical experience and challenges in nutritional management of glucose transporter 1 deficiency syndrome: Provider survey results. *Epilepsia Open.* 2025; 00: 1-7. <https://doi.org/10.1002/epi4.13135>
 42. Ruiz Herrero J, Cañedo Villarroya E, González Gutiérrez-Solana L, et al. Classic Ketogenic Diet and Modified Atkins Diet in SLC2A1 Positive and Negative Patients with Suspected GLUT1 Deficiency Syndrome: A Single Center Analysis of 18 Cases. *Nutrients.* 2021;13(3):840. doi: 10.3390/nu13030840. PMID: 33806661; PMCID: PMC8000344.
 43. Baddoo DR, Mills AA, Kullab RB, et al. Metabolic bone disease in patients with epilepsy and the use of antiepileptic drugs - Insight from a Danish cross-sectional study. *Seizure.* 2021; 86:29-34. doi: 10.1016/j.seizure.2021.01.008. PMID: 33517239.
 44. Florencia Salazar Silva M, Jesús Leal-Witt M, Hamilton V, Cornejo V. Vitamin D and Inborn Errors of Metabolism. *En: Biochemistry.* IntechOpen; 2023. Disponible en: <https://www.intechopen.com/online-first/87870>
 45. Ruiz Herrero J, Cañedo Villarroya E, García Peñas JJ, et al. Safety and Effectiveness of the Prolonged Treatment of Children with a Ketogenic Diet. *Nutrients.* 2020;12(2):306. doi: 10.3390/nu12020306. PMID: 31991539; PMCID: PMC7071522.
 46. Mochel F, Gras D, Luton MP, et al; MetaGlut1 Study Group. Prospective Multicenter Validation of a Simple Blood Test for the Diagnosis of Glut1 Deficiency Syndrome. *Neurology.* 2023;100(23):e2360-73. doi: 10.1212/WNL.0000000000207296