



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

Hospital Infantil de México Federico Gómez

“Efectividad de la Dieta Cetogénica con y sin
Triglicéridos de Cadena Media administrada de forma
ambulatoria en Pacientes Pediátricos con Epilepsia
Refractaria”

Tesis de posgrado
para obtener el título de:

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

Presenta:

Dra. Silvia Raquel Marca Gonzalez

Asesores de tesis:

Dr. Eduardo Javier Barragan Pérez

Lic. Georgina Toussaint Martínez de Castro

México, D.F. Febrero 2009



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

65 AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA
Salud para las Nuevas Generaciones



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

Hospital Infantil de México Federico Gómez

“Efectividad de la Dieta Cetogénica con y sin
Triglicéridos de Cadena Media administrada de forma
ambulatoria en Pacientes Pediátricos con Epilepsia
Refractaria”

Tesis de posgrado
que para obtener el título de:

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

Presenta:

Dra. Silvia Raquel Marca Gonzalez

Asesor de tesis: _____

Dr. Eduardo Javier Barragan Pérez

Asesor de tesis: _____

Lic. Georgina Toussaint Martínez de Castro

México, D.F. Febrero 2009



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

65 AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA
Salud para las Nuevas Generaciones

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS:

A mi hija Aracely que es la razón de cumplir este gran sueño.

A mis padres Sra. Gladys Gonzales y Sr. Hernán Marca, quienes siempre han estado conmigo en todo momento y fueron partícipes de este logro cumplido.

A mis amigos, quienes me apoyaron en la culminación de este trabajo.

A todos los pacientes que me permitieron aprender de ellos.

A Dios por darme la oportunidad de vivir.

ÍNDICE

	Paginas
Resumen	3
1. Introducción	4
2. Marco teórico	5
3. Antecedentes	11
4. Planteamiento del problema	14
5. Justificación	14
6. Objetivos	15
6.1 Objetivo general	15
6.2 Objetivos específicos	15
7. Hipótesis	15
8. Diseño del estudio	15
9. Material y métodos	16
10. Resultados	22
11. Discusión	24
12. Conclusiones	25
13. Recomendaciones	25
14. Bibliografía	26
15. Anexos	28

Efectividad de la Dieta Cetogénica con y sin Triglicéridos de Cadena Media administrada de forma ambulatoria en Pacientes Pediátricos con Epilepsia Refractaria.

Marca Gonzales SR; Barargán Pérez E; Toussaint Martinez G.

Departamento de Neurología. Departamento de nutrición. Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Resumen:

Introducción: la dieta cetogénica es una opción de tratamiento para epilepsia refractaria que generalmente se inicia de manera intrahospitalaria, lo que implica elevación de costos y frecuencia de complicaciones infecciosas. Actualmente existen protocolos de inicio de la dieta de manera ambulatoria, que tiene la ventaja de un menor costo, además la implementación de los triglicéridos de cadena media facilitan la tolerancia y la efectividad. En este estudio, evaluaremos la respuesta de pacientes pediátricos con epilepsia refractaria a una dieta cetogénica con triglicéridos de cadena media administrado de forma ambulatoria.

Material y Métodos: se incluyeron 22 pacientes con epilepsia refractaria, con edades entre los 2 a 16 años, que acudieron a la consultad de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez; se les envió al departamento de nutrición, donde se les inició de manera aleatoria una dieta cetogénica con y sin triglicéridos de cadena media (grupo A y Grupo B) de forma ambulatoria; se evaluó la respuesta a la dieta de acuerdo al porcentaje de disminución de crisis, se vigiló y documentó la presencia de efectos adversos.

Resultados: se observó disminución en el número de crisis convulsivas de 61% en el Grupo A y 46.1% en el Grupo B, la duración de las crisis también disminuyeron proporcionalmente en ambos grupos, se observó que en el Grupo A la mayor disminución fue en el tipo de crisis generalizadas 68%; la eficacia (control de crisis más del 50%) fue en 7 pacientes (64%) en el Grupo A y en 5 pacientes (45.5%) en el Grupo B; presentaron efectos adversos 8 pacientes (73%) del grupo B y 6 pacientes (55%) del Grupo A.

Conclusiones: la dieta cetogénica con triglicéridos de cadena media en una opción de tratamiento eficaz, para su administración deben tomarse en cuenta los factores socioculturales de las familias, para brindar redes de apoyo que favorezcan el apego al tratamiento

Palabras clave: dieta cetogénica ambulatoria, triglicéridos de cadena media, pacientes pediátricos con epilepsia refractaria, tratamiento antiepiléptico, efectividad del tratamiento.

1. Introducción.

La epilepsia se considera el evento paroxístico más frecuente en la infancia; ocupa el segundo lugar entre las enfermedades neurológicas, precedidas solamente por el retraso mental. Según la Liga Internacional Contra la Epilepsia (LICE), una crisis epiléptica se define como una descarga neuronal, paroxística, hipsincrónica (actividad anormal de las neuronas en el cerebro y que generalmente es autolimitada) y excesiva cuyas manifestaciones dependerán del sitio en el que se inicia la descarga, su duración promedio puede ser menor de dos minutos y se puede o no identificar una lesión permanente¹, la prevalencia de ésta oscila entre 1.5 a 10.8 por cada 1 000 habitantes y la incidencia entre 20 a 70 por cada 100 000 habitantes por año²⁹. Este es un tema de constante revisión y actualización, entre otras razones, por los múltiples factores causales y consecuencias que lo circundan ya que su manejo resulta muy costoso para los niños, la familia y la sociedad.

Se plantea que el 80 - 85% de los pacientes pediátricos con epilepsia se controlan satisfactoriamente con los fármacos antiepilépticos (FAEs) clásicos y que el 15 - 20% permanecen en refractariedad y requieren de otras opciones terapéuticas, dentro de las cuales se incluyen procedimientos quirúrgicos, estimulación vagal o modificaciones en la dieta³⁰. Para algunos autores hasta el 30% de las epilepsias tienen crisis intratables o efectos adversos secundarios a la medicación, mientras que otros, consideran que solo el 5 al 10% no se controlan con medicamentos conocidos y se catalogan como epilepsias de difícil control, refractarias o intratables³¹.

Ante este número considerable de pacientes con crisis de difícil control, es importante tomar en cuenta las consecuencias sociales, económicas, médicas y familiares que produce; entre ellas, efectos adversos de la politerapia, conductas anormales, largos periodos de estancia intrahospitalaria, múltiples complicaciones infecciosas y el fallo escolar³¹.

La evolución de una epilepsia hasta convertirse en un proceso refractario tiene que ver, no solo con las alteraciones por la reorganización de los circuitos cerebrales tras una lesión inicial o tras un estado epiléptico, sino también con las anormalidades genéticas (mutaciones) y variaciones genéticas (polimorfismos) de cada individuo, las cuales incluyen en la manera de

reaccionar ante la agresión y por lo tanto en el desarrollo de la epilepsia sintomática adquirida³².

La meta ideal del tratamiento antiepiléptico es el control absoluto de las crisis; sin embargo, esto no es posible en todos los casos, la búsqueda constante de nuevos tratamientos para la epilepsia refractaria, condujo a probar opciones terapéuticas como la dieta cetogénica (DC) y posteriormente al descubrimiento de nuevos fármacos antiepilépticos. Esto ha obligado a los neuropediatras a plantearse de nuevo este tipo de tratamiento, y a los expertos en nutrición infantil, a desarrollar e investigar sobre la dieta cetogénica.

2. Marco Teórico:

La década de los 90's fue declarada como "la década del cerebro", por los significativos avances en la investigación neurológica y en el tratamiento farmacológico de la epilepsia. El primer fármaco antiepiléptico de esta nueva generación fue la vigabatrina la cual surge en 1990, pero la American Food and Drug Administration (FDA) retrasó su aprobación hasta 1998. En 1993 se autorizó el felbamato, el cual se puso oficialmente en cuarentena un año más tarde por la aparición de casos con aplasia medular. A continuación aparecieron: gabapentina en 1993, lamotrigina en 1994, topiramato y tiagabina en 1996. Entrados en el nuevo milenio pudimos conocer la oxcarbazepina y el levetiracetam. A pesar de los nuevos FAEs, los cuales brindan aspectos positivos en cuestiones de farmacodinámica y mejor apego al tratamiento, estos no han mostrado modificar el porcentaje de pacientes con epilepsia refractaria³³. Esto es importante en especial en países en desarrollo, donde se suma el impacto económico de los FAEs lo cual hace inaccesible el mantenimiento del tratamiento.

Ante esta situación difícil, se ha iniciado la búsqueda de tratamientos alternativos que puedan apoyar o beneficiar el tratamiento de estos pacientes. Entre estos, la DC constituye una modalidad terapéutica para la epilepsia y como manejo coadyuvante y/o alternativo de pacientes con epilepsia refractaria.

El uso de la dieta cetogénica para el tratamiento de la epilepsia se remonta a tiempos muy lejanos: la Biblia reporta que la cura a las crisis epilépticas era el ayuno junto con la oración; Hipócrates decía controlar las crisis por medio de la abstinencia a alimentos y bebidas; Galeano creía que una dieta ligera era la prescripción adecuada para niños con epilepsia. Fue

una terapia alternativa y efectiva podría favorecer el control de las crisis con un gasto económico menor para las familias, asegurando un control de la epilepsia efectivo y evitando algunas de las complicaciones crónicas secundarias al control inadecuado de la epilepsia.

A pesar de que la dieta cetogénica parece tener gran eficacia en el control de crisis convulsivas, la revisión de Cochrane (Levy R, Cooper P. Ketogenic diet for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD001903. DOI: 10.1002/14651858.CD001903) encontró que no hay ensayos clínicos controlados aleatorizados que lo comprueben como tal—la mayoría de los estudios son observacionales, algunos prospectivos, que sugieren un efecto en los ataques convulsivos—y que apoyen el uso de la DC en el tratamiento de la epilepsia.

En un estudio previo realizado en nuestro hospital: Hospital Infantil de México Federico Gomez 2007 por Guerra D. sobre la tolerancia de la DC clásica de forma ambulatoria en 11 pacientes se concluyó que es una opción viable y eficaz en el control de las crisis y que el mayor inconveniente fue el mal apego a la dieta, por lo que nuestro estudio actual modifica la utilización de los triglicéridos de cadena larga (utilizados en la dieta cetogénica clásica) e introduce los triglicéridos de cadena media, con lo que se espera la mejor tolerancia y los menores efectos adversos, permitiendo la mayor administración de hidratos de carbono y consiguiendo mayor cetosis en menor tiempo. Por lo que se realizará la valoración de la efectividad de la dieta cetogénica con y sin triglicéridos de cadena media administrada de forma ambulatoria en pacientes pediátricos con diagnóstico de epilepsia refractaria a tratamiento.

4. Planteamiento del problema

¿Existe una diferencia en la efectividad de la Dieta Cetogénica con Triglicéridos de Cadena media y sin Triglicéridos de Cadena Media administrada de forma ambulatoria en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

5. Justificación:

La epilepsia a nivel mundial tiene una prevalencia de 5 a 10 por cada 1 000 habitantes²¹ siendo uno de los principales desórdenes neurológicos que lo convierte en un problema de salud pública. El 15% resultan refractarios, a pesar de los tratamientos farmacológicos, provocando

reaccionar ante la agresión y por lo tanto en el desarrollo de la epilepsia sintomática adquirida³².

La meta ideal del tratamiento antiepiléptico es el control absoluto de las crisis; sin embargo, esto no es posible en todos los casos, la búsqueda constante de nuevos tratamientos para la epilepsia refractaria, condujo a probar opciones terapéuticas como la dieta cetogénica (DC) y posteriormente al descubrimiento de nuevos fármacos antiepilépticos. Esto ha obligado a los neuropediatras a plantearse de nuevo este tipo de tratamiento, y a los expertos en nutrición infantil, a desarrollar e investigar sobre la dieta cetogénica.

2. Marco Teórico:

La década de los 90's fue declarada como "la década del cerebro", por los significativos avances en la investigación neurológica y en el tratamiento farmacológico de la epilepsia. El primer fármaco antiepiléptico de esta nueva generación fue la vigabatrina la cual surge en 1990, pero la American Food and Drug Administration (FDA) retrasó su aprobación hasta 1998. En 1993 se autorizó el felbamato, el cual se puso oficialmente en cuarentena un año más tarde por la aparición de casos con aplasia medular. A continuación aparecieron: gabapentina en 1993, lamotrigina en 1994, topiramato y tiagabina en 1996. Entrados en el nuevo milenio pudimos conocer la oxcarbazepina y el levetiracetam. A pesar de los nuevos FAEs, los cuales brindan aspectos positivos en cuestiones de farmacodinámica y mejor apego al tratamiento, estos no han mostrado modificar el porcentaje de pacientes con epilepsia refractaria³³. Esto es importante en especial en países en desarrollo, donde se suma el impacto económico de los FAEs lo cual hace inaccesible el mantenimiento del tratamiento.

Ante esta situación difícil, se ha iniciado la búsqueda de tratamientos alternativos que puedan apoyar o beneficiar el tratamiento de estos pacientes. Entre estos, la DC constituye una modalidad terapéutica para la epilepsia y como manejo coadyuvante y/o alternativo de pacientes con epilepsia refractaria.

El uso de la dieta cetogénica para el tratamiento de la epilepsia se remonta a tiempos muy lejanos: la Biblia reporta que la cura a las crisis epilépticas era el ayuno junto con la oración; Hipócrates decía controlar las crisis por medio de la abstinencia a alimentos y bebidas; Galeano creía que una dieta ligera era la prescripción adecuada para niños con epilepsia. Fue

en 1921 que Geyelin describió la cetosis a consecuencia del ayuno ayudaba a controlar los ataques epilépticos⁵ y posteriormente Wilder creó la hipótesis sobre la dieta cetogénica que es capaz de imitar la cetosis metabólica adquirida en el ayuno y por ende sus beneficios en el control de la epilepsia⁶.

La DC es aquella que tiene como contenido principal lípidos mientras que los hidratos de carbono están bajos y con un aporte adecuado de proteínas, su cálculo se individualiza estrictamente. La relación lípidos propuesta al inicio del tratamiento era con hidratos de carbono y proteína tiene que ser igual a 4 a 1, es decir, 4 gramos de grasa por cada gramo de proteínas e hidratos de carbono juntos⁷. Esta distribución de nutrientes permite imitar las condiciones metabólicas del ayuno donde el cerebro y sistema nervioso central harán uso de los cuerpos cetónicos como fuente de energía y aún así permitirá proveer suficiente energía y proteínas para mantener las reservas de lípidos intactas y evitar la degradación proteica.

Actualmente todavía no existe la razón exacta por la que la dieta cetogénica ayuda a controlar las crisis epilépticas; sin embargo existen diversas hipótesis sobre los mecanismos de acción de ésta. El cerebro y sistema nervioso central son prácticamente dependientes de la glucosa para su funcionamiento. El tejido del sistema nervioso central requiere una gran cantidad de energía para mantener el potencial de membrana, la transmisión de impulsos nerviosos y la síntesis de neurotransmisores. Durante el ayuno se activan procesos metabólicos como la lipólisis y gluconeogénesis para poder dar sustratos energéticos a todos los tejidos⁸. La lipólisis comienza transformando los ácidos grasos y aumentando la concentración de acetil-CoA. Generalmente este producto entraría al ciclo de Krebs para su oxidación normal pero la gluconeogénesis provoca una disminución de la concentración de oxaloacetato favoreciendo así que el acetil-CoA sea metabolizado a cuerpos cetónicos: acetato, acetoacetato e hidroxibutirato. Al existir bajas concentraciones de glucosa y elevadas de cuerpos cetónicos el cerebro y sistema nervioso central comienzan a utilizar dichos sustratos como fuente de energía junto con glucosa (obtenida de gluconeogénesis). Los cuerpos cetónicos entran directamente a mitocondria y son oxidados en el ciclo de Krebs como acetil-CoA, aumentando algunos metabolitos y mejorando la eficacia metabólica para la obtención de energía⁸. El uso metabólico de cuerpos cetónicos favorece cambios neuronales como en el contenido y distribución de neurotransmisores^{4,8,9} teniendo así un efecto en la excitabilidad neuronal y en el control de ataques epilépticos.

En 1930 Wilder postuló que la DC tiene su efecto anticonvulsivo a consecuencia del efecto sedante del acetoacetato⁶. Actualmente se cree que el efecto anticonvulsivo de la DC se debe a cambios en las corrientes iónicas, alteración en la función de neurotransmisores, incrementos en la concentración de ácidos grasos polinsaturados y alteraciones en la mielina extracelular del cerebro^{1,4,8,9,10,11}

Al parecer el mecanismo de acción de la dieta cetogénica es muy complejo y parece tener efecto a varios niveles. La experiencia clínica indica que no importa la dieta o la composición de ésta sino el hecho de estar en cetosis y/o tener una concentración de glucosa en sangre por debajo de lo normal son los responsables del efecto anticonvulsivante^{4,8,9,10}.

Al parecer el efecto de la DC está relacionado con la **restricción calórica, la concentración de cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres circulantes** ya que el aumento en la ingestión energética (un alimento de más en forma de proteína o hidratos de carbono) disminuye el efecto anticonvulsivo—generalmente alcanzado a las dos semanas de iniciar la DC a pesar de que el paciente se encuentre en cetosis desde mucho antes—ya que aumenta el metabolismo energético dependiente de glucólisis y por ende disminuye la concentración de cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres circulantes.

El **hidroxibutirato** es uno de los cuerpos cetónicos que más se miden para medir la cetosis cuando la DC se comienza. En un inicio se creía que éste correlacionaba con la protección anticonvulsiva; sin embargo, la concentración del hidroxibutirato se eleva con rapidez mientras que dicha protección tarda semanas. Otros cuerpos cetónicos, como la **acetona** y el **acetoacetato**, parecen si estar relacionados con la protección anticonvulsiva^{8,9} ya que su composición lipofílica quizá pueda bloquear la actividad convulsiva—como lo hace el ácido valproico—pero no hay evidencia de que afecte ni la excitabilidad neuronal ni la actividad sináptica⁴.

Otro posible mecanismo de acción de la acetona y el acetoacetato es su efecto en la activación de canales de dos poros de potasio (**K_{2P}**) los cuales hiperpolarizan la membrana y regulan la excitabilidad pre y postsináptica⁴. La activación de canales y bombas en la membrana neuronal posiblemente eleven el potencial de membrana regulando así la excitabilidad⁸.

Al parecer la **restricción de glucosa** es un factor clave en la protección anticonvulsiva de la DC. No es el simple hecho de alcanzar cetosis sino la reducción de la concentración de glucosa favorece adaptaciones metabólicas al no tener suficientes sustratos gluconeogénicos.

La **restricción calórica** tiene efectos en la concentración de glucocorticoides que a su vez reducen la utilización de glucosa en el SNC y su metabolismo por glucólisis por lo que obliga a que los cuerpos cetónicos sean usados como sustrato energético (la reducción de glucosa circulante estimula el metabolismo hepático de cuerpos cetónicos)⁸. Es así que la restricción calórica reduce la obtención de energía por glucólisis disminuyendo la habilidad neuronal de alcanzar y mantener la actividad sináptica que genera un ataque convulsivo y a su vez favorece la activación de los canales dependientes de potasio (K_{ATP}), sensibles a los cambios en la tasa de ATP/ADP y que se encontrará disminuida al tener menos ATP, provocando que se abran, ocurra hiperpolarización y se regulen los ataques convulsivos^{4,8}.

Los **ácidos grasos libres** polinsaturados (PUFAs)—como el ácido docosahexanoico (DHA), ácido araquidónico (AA) y el ácido eicosapentatoico—pueden tener un efecto protector al inhibir canales de Na^+ y $Ca^{++4,8,9}$ y aumentar la resistencia a cambios bruscos en la polarización membranal. Se cree que la acumulación de ácidos grasos libres también actúa sobre los canales de potasio K_{ATP} ya que los PUFAs son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica y formar parte de las membranas neuronales para interactuar con dichos canales y regular su afinidad por ATP^{4,10} y, por otro lado, aumentar la función de la bomba Na^+/K^+ ATPasa (hiperpolariza la célula y disminuye el potencial de membrana al evitar la acumulación excesiva y progresiva de K^+) y regulando así la hiperexcitabilidad. Otro posible mecanismo de acción es su efecto en la transcripción de ciertas proteínas no acopladas (UCP) que permiten el paso de protones del espacio intermembranal hacia la matriz mitocondrial evitando la liberación de electrones libres para disminuir la producción de especies reactivas de oxígeno^{4,9} y regular así la excitabilidad neuronal. Asimismo, parece que la epilepsia se encuentra relacionada a deficiencias metabólicas mitocondriales y que la DC tiene efectos en la biogénesis mitocondrial corrigiendo así dicha deficiencia.⁴

La hipótesis **noradrenérgica** asegura la DC tienen un efecto en la producción de norepinefrina, péptido Y (NPY) y galanina, los cuales, en conjunto, tienen un efecto antiepiléptico^{4,9}. Los estudios en modelos animales aseguran que la DC parece evitar que la norepinefrina sea reabsorbida por las neuronas lo cual ayuda al control de la excitabilidad. Por otra parte, la restricción calórica propia de la DC favorece la elevación del NPY y que a su vez inhibe la transmisión sináptica de glutamato (neurotransmisor de gran excitabilidad)⁴.

Uno de los mecanismos de acción con mayor soporte es el que involucra al ácido aminobutírico (**GABA**), inhibidor de neurotransmisores. En el 2005 Yudkoff y col. propusieron que la cetosis provoca un cambio en el metabolismo de aminoácidos favoreciendo así la producción de GABA.

Tanto los ácidos grasos como los cuerpos cetónicos son metabolizados a Acetil-CoA para entrar a ciclo de Krebs llevando a un elevado consumo de oxaloacetato. Dicho metabolito es necesario para la transaminación de glutamato a aspartato por lo que su baja concentración no lo permite favoreciendo así la disponibilidad de glutamato para la producción de GABA (Yudkoff et al., 2004). El aspartato, por su parte, también es un neurotransmisor que produce excitabilidad y al no tener los sustratos suficientes para su síntesis, disminuye su concentración y por ende la excitabilidad neuronal.

Finalmente, se creía que la protección anticonvulsiva estaba *en relación con la edad* y la madurez del metabolismo (los niños son más eficientes de obtener los cuerpos cetónicos sanguíneos para su uso energético, según Morris, 2005) pero se ha visto que es más bien el apego a la DC lo que da la protección⁴ siendo que en los niños es más fácil seguir la dieta.

De acuerdo a los estudios retrospectivos y prospectivos que se han realizado, la DC clásica ha demostrado ser clínicamente efectiva para el tratamiento de epilepsia refractaria en pacientes pediátricos ya que se ha observado que cerca del 62% de los pacientes tiene un control de sus ataques epilépticos mayor al 90 o entre el 90 y 50%¹².

A través del tiempo se han desarrollado variaciones de la DC donde se ha comprobado la efectividad de ésta. La DC clásica, como ya se mencionó, aporta 1 gramo de hidratos de carbono y proteína por cada 4 de grasa pero esta tasa se puede ir modificando. La dieta clásica del hospital Johns Hopkins maneja la energía por unidades y de acuerdo a la tasa debe ser el contenido de grasa, hidratos de carbono y proteínas. [*Anexo.1, Unidades Dietéticas de la DC del Hospital Johns Hopkins*]. Una variedad de la DC es la que contiene triglicéridos de cadena media ya que se cree que induce una mayor cetosis en menor tiempo así como otras ventajas.

La dieta original recomendada por Wilder y posteriormente por Livingston, denominada dieta cetogénica clásica, se basaba en el consumo de un alto porcentaje de grasas saturadas de cadena larga, con una proporción 4:1. Sin embargo, por su mal sabor y al ser poco variada y adecuada desde el punto de vista nutricional, Huttenlocher et al. desarrollaron una dieta rica en triglicéridos de cadena media (TCM), los cuales tienen mayor capacidad de inducir cetosis y,

por tanto, se precisa menor proporción de grasas en la ingestión calórica total con menor restricción de carbohidratos, lo que mejora el sabor y disminuye la capacidad lipogénica.

Los triglicéridos de cadena media son sintetizados de aceites de coco y palma y tienen vías metabólicas más simples y rápidas¹³. Dentro de las ventajas que ofrecen los TCM están una hidrólisis con mayor rapidez en el lumen intestinal al no requerir ácidos biliares ni lipasa pancreática para su digestión; su absorción es directa a circulación portal (no requiere ir por vía linfática) y favorece su uso inmediato por tejidos periféricos y no su almacenamiento como masa grasa¹⁴; no dependen de unión proteínica para entrar a la célula y no requiere de *L-carnitina* para su transporte a mitocondria y posterior metabolismo¹².

Asimismo, los TCM tienen mayor capacidad cetogénica ya que los ácidos octanoico y decanoico son más fáciles transportados al interior de la célula¹⁵. Es así que la cantidad de energía, proteínas e hidratos de carbono puede ser más generosa e incluir mayor variedad de alimentos dando mayor palatabilidad a la dieta cetogénica y favoreciendo su apego a pesar de que en ocasiones se han reportado mayores efectos adversos como diarrea o dolor abdominal¹⁵—posiblemente evitables al disminuir la cantidad usada en cada toma. En la DC modificada con TCM, éstos representan el 60% del valor energético total y todavía permite que el 12%, aproximadamente, provenga de TCL²; el porcentaje de proteína e hidratos de carbono dependerá de la tasa cetogénica así como del requerimiento proteínico del paciente.

Existen casos donde la dieta cetogénica no es recomendada ya que es capaz de empeorar ciertos desórdenes como serían la deficiencia de piruvato carboxilasa, deficiencia de carnitina, desórdenes mitocondriales y defectos en la oxidación^{1,2,11}.

Generalmente la DC se inicia con un ayuno prolongado hasta que el paciente alcance cetosis urinaria de 3 a 4 mM (4 cruces) y después se comienza con la prescripción dietética. Según varios estudios^{16,17} no existe diferencia alguna en resultado de la dieta cetogénica ante la epilepsia refractaria si hay o no un ayuno inicial e incluso el uso de una *pre-dieta* (dieta con una menor tasa cetogénica) evita las complicaciones de la hospitalización (deshidratación, infecciones, estrés emocional, etc.)¹⁷.

La prescripción de la dieta cetogénica limita la cantidad de agua que se ingiere para aumentar la concentración de cuerpos cetónicos; dicha prescripción es controversial ya que existen estudios donde se ha visto que es la falta de líquidos lo que evita que los cuerpos cetónicos tengan una correcta distribución y por ende disminuyen su efecto^{11,18}. La deshidratación

también es capaz de alterar los electrolitos sanguíneos por lo que dar un seguimiento cercano. Por otro lado, la falta de fibra en la dieta y los líquidos restringidos pueden favorecer alteraciones gastrointestinales como lento vaciamiento gástrico, flatulencia y estreñimiento¹⁵ sin embargo, en la DC con TCM gracias a que se pueden incorporar más alimentos es posible aportar mayor cantidad de fibra y evitar dichas complicaciones¹⁵.

Algunos medicamentos como el fenobarbital (PB) y la fenitoína (DFH) pueden interferir en el metabolismo óseo (acelera el metabolismo de vitamina D y sus metabolitos hepáticos¹⁹) por lo que se requiere mantener las dosis adecuadas de calcio, fósforo y vitamina D² así como mantener un control en los valores de la fosfatasa alcalina (arriba del valor normal). El DFH también puede llevar a deficiencias de ácido fólico pero las dosis altas de suplementación se han asociado con empeoramiento de las crisis epilépticas². Dado el bajo consumo de hidratos de carbono, la vitamina C y vitaminas del complejo B se pueden ver afectados por lo que su suplementación es recomendada al igual que la de vitamina E, betacarotenos, selenio, zinc, hierro, magnesio y fosfato²⁰ (por posibles efectos adversos de los medicamentos y las deficiencias en la dieta).

Otros efectos adversos que se han documentado son hipoglicemia asintomática, pérdida o disminución ponderal, retardo en el crecimiento linear, hiperlipidemia, posible hepatotoxicidad, vomito, hipocarntinemia (evitado en DC con TCM), cálculos renales, anemia o deficiencia de hierro, constipación, osteopenia, pancreatitis, diarrea y acidosis metabólica^{11,19,20}.

3. Antecedentes.

La DC se desarrolló en 1920 para el tratamiento de la epilepsia, sin embargo, cayó en desuso con el advenimiento de las drogas antiepilépticas modernas. Recientemente ha llamado la atención como tratamiento de la epilepsia refractaria en la infancia, debido a la necesidad de opciones terapéuticas más económicas.

Varios estudios no controlados, realizados principalmente en Europa y Estados Unidos, reportan que hasta el 60 – 75% de los niños con epilepsia refractaria, tienen una reducción mayor o igual al 50% el número de crisis cuando se combina el tratamiento convencional con una DC. Otros autores reportan que un tercio o la mitad de los niños tienen una excelente respuesta a la dieta, definida por el cese de crisis o reducción en la severidad de las mismas.

Aunque la DC es útil en el tratamiento de todos los tipos de crisis, parece ser que son las crisis mioclónicas y las atónicas las que mejor responden a esta terapia.

En cuanto a la efectividad de la DC; una revisión sistemática basada en 11 estudios (9 retrospectivos y 2 prospectivos) publicada en *pediatrics* en el 2000, por Lefevre y Aronson, reportaron un cese total de las crisis en 16% de los pacientes (IC:95%), reducción mayor del 90% en 32% (IC:95%), reducción del 50% en 56% de pacientes (IC:95%), los autores consideraron improbable que este grado de beneficio, se originara de respuestas a placebos o remisiones espontáneas y a pesar de que existen pocos estudios controlados, concluyeron que la dieta cetogénica es una terapia eficaz en el tratamiento de la epilepsia refractaria.³⁴

En este mismo periodo de tiempo, varias revistas publicaron estudios prospectivos y retrospectivos, cuyos resultados apoyaban la efectividad de la dieta. En Ontario, Canadá, en 1999, Hassan publicó una serie retrospectiva de 52 niños manejados con DC clásica con índice de 4:1, encontrando 67,3% de pacientes con mejoría de crisis (>50%).³⁵

Freeman et al, publicaron en 2001, un estudio prospectivo de 150 pacientes pediátricos con epilepsia refractaria, con seguimiento de 3 a 6 años, encontrándose libres de crisis a los 12 meses (7%), 20% tuvieron una reducción de 90 a 99% de crisis y 22% una reducción del 50 al 90% del número de crisis. Estos pacientes con respuesta adecuada a la dieta (83 en total) continuaron con ella al menos 2 a 3 años y tuvieron reducción no solo en el número de crisis, sino también en el número de fármacos después de un año con la dieta, 54% dejaron de tomar medicamentos, 30% solo tomaban un medicamento y 16% continuaron tomando dos medicamentos.³⁶

Coppola en Italia, publicó un estudio prospectivo multicéntrico en 2001, en el que incluyó a 56 pacientes a los que les dio tratamiento con la DC clásica, los pacientes fueron hombres y mujeres con epilepsia refractaria, con edades de 1 a 23 años a quienes se les dio la DC por periodos de 1 a 18 meses (media 5 meses). A los 3 meses de tratamiento, hubo una reducción de más del 50% de las crisis en el 37,5% de los pacientes y a los 6 meses la reducción se mantuvo solo en 26.8% de ellos. Al año de tratamiento esta cifra cayó hasta el 8.9%. no se encontró ninguna diferencia entre género, tipo de crisis o de epilepsia, edad de inicio de la dieta o etiología de la epilepsia. Sin embargo 64% de los pacientes con trastornos de la migración neuronal, tuvieron una mejoría notable. En cuanto a los efectos adversos, estos se presentaron en 57.1% de los pacientes, no obstante estos fueron leves y transitorios. En 12.5%

de los casos fue posible retirar uno de los fármacos antiepilépticos a los 3 a 4 meses de tratamiento.³⁷

El Hospital Johns Hopkins realizó un estudio retrospectivo en el 2003, en el que incluyó a 45 pacientes con edades de 12 a 19 años y que habían ingresado al protocolo de DC en el periodo comprendido entre 1994 a 2002, 6 meses después del inicio 28 pacientes (62%) continuaban con la dieta, 6 de ellos (21%) tenían una reducción del 50 al 90% de las crisis y 8 (29%) una reducción de más del 90%. A los 12 meses 20 pacientes (44%) continuaban con la dieta, 7 de ellos (35%) tenían una reducción del 50 al 90% de sus crisis y 6 (30%) más de 90% de eficacia, la duración media de la DC fue de 1.2 años, los pacientes con múltiples tipos de crisis tuvieron mejor respuesta, sin que influyera la edad, género o frecuencia de las crisis, los efectos adversos más frecuentes fueron pérdida de peso y trastornos menstruales en las mujeres, sin embargo se concluyó que es un tratamiento bien tolerado y eficaz en este grupo etáreo. En cuanto a su efectividad en espasmos infantiles, este mismo centro hospitalario, en 2002 realizó un estudio que incluyó a 23 niños con este tipo de crisis de 5 meses a 2 años, de todos los pacientes que iniciaron la DC tuvieron una mejoría de más de 90% de sus espasmos, incluso 3 de los pacientes se encontraron libres de crisis a los 12 meses de tratamiento, habían mejorado más del 50% a partir de los 3 meses de tratamiento, el 50% de los que tenían hipsarritmia tuvieron mejoría en el electroencefalograma (EEG) al año de tratamiento, todos lograron reducir sus dosis de FAE o superarlos a los 12 meses de iniciada la dieta, 7 de los pacientes presentaron efectos adversos como nefrolitiasis y reflujo gastroesofágico. Se concluyó que la dieta era una alternativa efectiva y bien tolerada para estos pacientes.³⁸

A pesar de toda la evidencia científica que soporta el uso de la dieta cetogénica como terapia alternativa y eficaz, existe una serie de complicaciones para la hospitalización de los pacientes requerida para su inicio, en especial en países en vías de desarrollo, por el costo de la misma y la posibilidad de complicaciones infecciosas en los pacientes. Lo anterior hace que se planté la necesidad de establecer rutas de inicio del tratamiento diferente, como la administración de la dieta cetogénica de forma externa, evitando la hospitalización. Así una dieta ambulatoria, elaborada en casa, la cual tiene ventaja de un menor costo, situación importante en una gran cantidad de los pacientes epilépticos que acuden a uno de los centro de atención de medicina social. Una de las razones más frecuentes que provocan un descontrol de las crisis, es la discontinuación del tratamiento secundaria a dificultades económicas, el poder contar con

una terapia alternativa y efectiva podría favorecer el control de las crisis con un gasto económico menor para las familias, asegurando un control de la epilepsia efectivo y evitando algunas de las complicaciones crónicas secundarias al control inadecuado de la epilepsia.

A pesar de que la dieta cetogénica parece tener gran eficacia en el control de crisis convulsivas, la revisión de Cochrane (Levy R, Cooper P. Ketogenic diet for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD001903. DOI: 10.1002/14651858.CD001903) encontró que no hay ensayos clínicos controlados aleatorizados que lo comprueben como tal—la mayoría de los estudios son observacionales, algunos prospectivos, que sugieren un efecto en los ataques convulsivos—y que apoyen el uso de la DC en el tratamiento de la epilepsia.

En un estudio previo realizado en nuestro hospital: Hospital Infantil de México Federico Gomez 2007 por Guerra D. sobre la tolerancia de la DC clásica de forma ambulatoria en 11 pacientes se concluyó que es una opción viable y eficaz en el control de las crisis y que el mayor inconveniente fue el mal apego a la dieta, por lo que nuestro estudio actual modifica la utilización de los triglicéridos de cadena larga (utilizados en la dieta cetogénica clásica) e introduce los triglicéridos de cadena media, con lo que se espera la mejor tolerancia y los menores efectos adversos, permitiendo la mayor administración de hidratos de carbono y consiguiendo mayor cetosis en menor tiempo. Por lo que se realizará la valoración de la efectividad de la dieta cetogénica con y sin triglicéridos de cadena media administrada de forma ambulatoria en pacientes pediátricos con diagnóstico de epilepsia refractaria a tratamiento.

4. Planteamiento del problema

¿Existe una diferencia en la efectividad de la Dieta Cetogénica con Triglicéridos de Cadena media y sin Triglicéridos de Cadena Media administrada de forma ambulatoria en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

5. Justificación:

La epilepsia a nivel mundial tiene una prevalencia de 5 a 10 por cada 1 000 habitantes²¹ siendo uno de los principales desórdenes neurológicos que lo convierte en un problema de salud pública. El 15% resultan refractarios, a pesar de los tratamientos farmacológicos, provocando

una terapia alternativa y efectiva podría favorecer el control de las crisis con un gasto económico menor para las familias, asegurando un control de la epilepsia efectivo y evitando algunas de las complicaciones crónicas secundarias al control inadecuado de la epilepsia.

A pesar de que la dieta cetogénica parece tener gran eficacia en el control de crisis convulsivas, la revisión de Cochrane (Levy R, Cooper P. Ketogenic diet for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD001903. DOI: 10.1002/14651858.CD001903) encontró que no hay ensayos clínicos controlados aleatorizados que lo comprueben como tal—la mayoría de los estudios son observacionales, algunos prospectivos, que sugieren un efecto en los ataques convulsivos—y que apoyen el uso de la DC en el tratamiento de la epilepsia.

En un estudio previo realizado en nuestro hospital: Hospital Infantil de México Federico Gomez 2007 por Guerra D. sobre la tolerancia de la DC clásica de forma ambulatoria en 11 pacientes se concluyó que es una opción viable y eficaz en el control de las crisis y que el mayor inconveniente fue el mal apego a la dieta, por lo que nuestro estudio actual modifica la utilización de los triglicéridos de cadena larga (utilizados en la dieta cetogénica clásica) e introduce los triglicéridos de cadena media, con lo que se espera la mejor tolerancia y los menores efectos adversos, permitiendo la mayor administración de hidratos de carbono y consiguiendo mayor cetosis en menor tiempo. Por lo que se realizará la valoración de la efectividad de la dieta cetogénica con y sin triglicéridos de cadena media administrada de forma ambulatoria en pacientes pediátricos con diagnóstico de epilepsia refractaria a tratamiento.

4. Planteamiento del problema

¿Existe una diferencia en la efectividad de la Dieta Cetogénica con Triglicéridos de Cadena media y sin Triglicéridos de Cadena Media administrada de forma ambulatoria en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

5. Justificación:

La epilepsia a nivel mundial tiene una prevalencia de 5 a 10 por cada 1 000 habitantes²¹ siendo uno de los principales desórdenes neurológicos que lo convierte en un problema de salud pública. El 15% resultan refractarios, a pesar de los tratamientos farmacológicos, provocando

un retraso en el desarrollo de habilidades y evitando su reintegración a su medio y generando mayor costo. Un tratamiento coadyuvante, como lo es la dieta cetogénica, puede ayudar a reducir costos para estos pacientes así como mejorar el control de las crisis epilépticas y la calidad de vida de estos pacientes. Así mismo se espera aportar una nueva alternativa terapéutica de un menor costo para los pacientes, lo cual es imprescindible en los países latinoamericanos en vías de desarrollo.

6. Objetivos:

6.1 Objetivo general:

Evaluar la efectividad de la Dieta Cetogénica con y sin Triglicéridos de Cadena Media administrada de forma ambulatoria en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. (*Anexo 2 diagnóstico de epilepsia refractaria*)

6.2 Objetivo s específicos:

- Determinar el cambio en las características clínicas de la epilepsia a través de la frecuencia y duración de las crisis convulsivas.
- Establecer el número y porcentaje de pacientes que responden / no responden a la DC (criterios de Huttenlocher) (*Anexo 3 criterios de Huttenlocher*)
- Describir los efectos adversos de la DC con y sin TCM.

7. Hipótesis:

La dieta cetogénica con triglicéridos de cadena media tiene mejor efectividad que la dieta cetogénica sin triglicéridos de cadena media, administrado de forma ambulatoria, como terapia adicional en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria.

8. Diseño del estudio:

8.1 Tipo de estudio:

Estudio piloto

Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego.

un retraso en el desarrollo de habilidades y evitando su reintegración a su medio y generando mayor costo. Un tratamiento coadyuvante, como lo es la dieta cetogénica, puede ayudar a reducir costos para estos pacientes así como mejorar el control de las crisis epilépticas y la calidad de vida de estos pacientes. Así mismo se espera aportar una nueva alternativa terapéutica de un menor costo para los pacientes, lo cual es imprescindible en los países latinoamericanos en vías de desarrollo.

6. Objetivos:

6.1 Objetivo general:

Evaluar la efectividad de la Dieta Cetogénica con y sin Triglicéridos de Cadena Media administrada de forma ambulatoria en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. (*Anexo 2 diagnóstico de epilepsia refractaria*)

6.2 Objetivo s específicos:

- Determinar el cambio en las características clínicas de la epilepsia a través de la frecuencia y duración de las crisis convulsivas.
- Establecer el número y porcentaje de pacientes que responden / no responden a la DC (criterios de Huttenlocher) (*Anexo 3 criterios de Huttenlocher*)
- Describir los efectos adversos de la DC con y sin TCM.

7. Hipótesis:

La dieta cetogénica con triglicéridos de cadena media tiene mejor efectividad que la dieta cetogénica sin triglicéridos de cadena media, administrado de forma ambulatoria, como terapia adicional en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria.

8. Diseño del estudio:

8.1 Tipo de estudio:

Estudio piloto

Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego.

9. Material y métodos:

9.1 Lugar y duración:

Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el departamento de Neurología y en asociación con el departamento de Nutrición. De Marzo del 2007 a Abril del 2008.

9.2 Población:

Se estudiaron aquellos pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia refractaria que ingresaron al departamento de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

9.3 Unidades de observación:

Pacientes del Departamento de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico reciente de epilepsia refractaria que iniciaron tratamiento adicional con DC.

9.4 Métodos de muestreo:

Pacientes que ingresaron al departamento de Neurología del Hospital Infantil de México con el diagnóstico de Epilepsia refractaria de reciente diagnóstico, que cumplieron con los criterios de inclusión y firmaron la carta de consentimiento.

Se realizó una prueba piloto ya que no existen estudios longitudinales para la valoración de la efectividad de la DC con TCM y sin TCM administrados de forma ambulatoria en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria, en base a los resultados, se realizó el cálculo del tamaño de muestra.

9.5 Tamaño de muestra:

Se incluyeron un total de 22 pacientes para contar con una n= de 11 pacientes por cada grupo.

Grupo 1	Pacientes pediátricos con epilepsia refractaria que recibieron DC con TCM
Grupo 2	Pacientes pediátricos con epilepsia refractaria que recibieron DC con TCL

9.6 Criterios de selección:

9.6.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos
- Edad entre 2 años a 16 años
- Diagnóstico de epilepsia refractaria
- Firma de la carta de consentimiento informado por parte de los padres o tutores

9.6.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes previamente tratados con dieta cetogénica.
- Pacientes con desnutrición de segundo o tercer grado.
- Enfermedades de causa degenerativa o metabólica.
- Pacientes que curse con una enfermedad sistémica que impida la administración de la dieta.

9.6.3 Criterios de eliminación:

- Falta de apego estricto a la dieta cetogénica.
- No acudir a más de dos citas consecutivas de evaluación.
- Más de dos eventos de diarrea prolongada o modificaciones metabólicas (clínica o por estudios de laboratorio) con más de dos desviaciones estándar de los valores normales.

9.7 Descripción de variables:

9.7.1 Variable independiente:

Dieta cetogénica:

Categoría: cualitativa

Escala de medición: ordinal

Unidad de análisis: dicotómica (con TCM y con TCL)

Definición operacional: La dieta cetogénica es aquella que otorga altas cantidades de lípidos y proteínas y que favorece la aparición de cetosis, se considera la dieta cetogénica tipo A (con triglicéridos de cadena media) y la tipo B (con triglicéridos de cadena larga), la misma fue administrada de forma aleatoria.

9.7.2 Variable dependiente:

Crisis convulsivas

Categoría: cuantitativa.

Escala de medición: numérica

Unidad de análisis: porcentaje y número de crisis por semana

Definición operacional: se consideró como el número de eventos o fenómenos de origen epiléptico que se presentaron durante un periodo de tiempo determinado. Para su medición se utilizaron los criterios de Huttenlocher de respuesta anticonvulsiva y se consideró como respuesta eficaz cuando se encontró una reducción en el número de crisis igual o mayor del 50%.

Efectos adversos

Categoría: cualitativa.

Escala de medición: nominal.

Unidad de análisis: dicotómica (presente o ausente).

Definición operacional: se consideró la presencia de efectos adversos que se presentaron durante un periodo de tiempo determinado.

Tolerancia Gastrointestinal de la DC

Categoría: cuantitativa.

Escala de medición: numérica.

Unidad de análisis: número de veces que se presenta una alteración gastrointestinal/semana e intensidad de ésta.

Definición operacional: número de alteraciones gastrointestinales secundarios a la dieta cetogénica (o posiblemente el medicamento) que reducen la ingestión alimentaria o producen malestar alguno al paciente.

9.8 Descripción operativa:

Se incluyeron a todos los pacientes de la consulta externa de neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de epilepsia refractaria, que cumplieran con los criterios de inclusión, independientemente del tipo de epilepsia, siendo evaluados durante el periodo de marzo del 2007, realizando un seguimiento previo de dos semanas el cual incluía la historia clínica pediátrica y neurológica, así como un examen físico general y neurológico,

durante tal periodo se evaluaron las características clínicas de las crisis convulsivas y el manejo antiepiléptico.

Una vez seleccionados y con el consentimiento informado de los padres o tutores, el servicio de Neurología (cegados para el tipo de dieta que recibieron) enviaron a los pacientes al Departamento de nutrición, donde se les dieron las indicaciones pertinentes sobre la administración y preparación de la dieta (estando cegados al tipo de epilepsia y tratamiento farmacológico del paciente), ellos asignaron de forma aleatoria el tipo de DC: con triglicéridos de cadena media (Grupo A) y sin triglicéridos de cadena media (Grupo B). Posterior a lo cual, se inicio el seguimiento por parte del departamento de neurología a través de un calendario de crisis para ver el número y características de las mismas, la realización de un electroencefalograma de control convencional que se practicó de forma inicial y entre las seis y ocho semanas, así como la valoración clínica que se llevo a cabo de forma semanal de iniciada la dieta. Al mismo tiempo la valoración por el departamento de nutrición contempló el seguimiento antropométrico, bioquímico, clínico y dietético.

Al concluida las ocho semanas de seguimiento por los servicios de Nutrición y Neurología, se realizó un corte en nuestro estudio y se evaluó el grado de respuesta y los efectos adversos encontrados posterior al manejo de la DC en ambos grupos, para luego llegar a los resultados.

9.8.1 Descripción de la dieta cetogénica:

La dieta cetogénica para pacientes con epilepsia refractaria busca imitar las condiciones del metabolismo en ayuno. Generalmente se inicia con un ayuno prolongado pero en este caso no fue necesario, evitando así la hospitalización y el riesgo que esto conlleva^{16,17}.

La composición de la dieta cetogénica debe encontrarse en una relación de 1 gramo de proteínas e hidratos de carbono (juntos) por cada 4 gramos de lípidos¹² ya que a nivel plasmático son requeridos tres o cuatro moléculas de ácido acetoacético por cada molécula de glucosa para obtener los resultados deseados². Esta tasa cetogénica de 4:1 no se dará inmediatamente sino que la dieta iniciará en una proporción 1.1:1 y se progresará semanalmente hasta alcanzar la tasa cetogénica más elevada o una cetosis de 4 cruces.

Es necesario considerar tanto un aporte de proteína suficiente y correcto como energético para que no se dé lugar a la desnutrición ya que el metabolismo a partir de lípidos favorece la depleción muscular al usar las reservas de proteína muscular como sustrato energético y así se puede ver afectado el desarrollo y el crecimiento infantil².

Las recomendaciones proteínicas se hacen de acuerdo a la edad ajustada a la talla, sexo y peso del paciente pediátrico. El requerimiento energético también se puede calcular por edad y peso corporal mientras el paciente sea menor a 11 años ya que a partir de esta edad se recomienda realizar el cálculo por la talla y peso sin importar tanto la edad. (*Anexo 4 requerimientos nutricionales*)

En el caso de los pacientes pediátricos en dieta cetogénica sin triglicéridos de cadena media el origen de los lípidos debe ser de todos los tipos de ácidos grasos dando mayor prioridad a los mono-insaturados y poli-insaturados—tanto para reducir los efectos adversos de los ácidos grasos saturados y asegurar la ingestión de ácidos grasos esenciales.

Para los pacientes pediátricos con dieta cetogénica con triglicéridos de cadena media se les dará un aceite que puede ser usado para mezclar con otros alimentos por lo que su sabor no es detectable. Es necesario recordar que 1 g de TCM aportan 8.3 kcal y no 9 como los lípidos, según los valores de Atwater y que la tolerancia máxima de éstos son 20 mL por toma. Una vez establecido el requerimiento energético, se deberá calcular la dieta cetogénica. (*Anexo 5 Composición de la DC*)

La prescripción tradicional de la dieta cetogénica limita la cantidad de agua que se ingiere para aumentar la concentración de cuerpos cetónicos. A pesar de que esta prescripción sea controversial, los líquidos se verán restringidos 65 mL/kg de peso corporal o máximo 1 mL/kcal ya que la restricción excesiva de líquidos evita el transporte correcto de los cuerpos cetónicos.

Asimismo, la dieta cetogénica, junto con el tratamiento farmacológico, puede traer deficiencias nutrimentales de vitaminas y minerales. Los problemas de deficiencias se evitarán por medio de la suplementación de un multivitamínico por vía oral.

La dieta cetogénica será administrada a cada paciente de acuerdo a sus necesidades de apoyo nutricional. La dieta cetogénica será calculada por equivalentes y se podrá administrar por vía oral o por vía enteral (sonda de succión o gastrostomía) por medio de licuados.

9.9 Instrumento de medición:

1. Hoja de recolección de datos por el servicio de Neurología (datos generales, diagnóstico, número de crisis convulsivas semanales, efectos adversos, fármacos antiepilépticos)
2. Disminución en el **número de crisis epilépticas reportadas** en un diario de epilepsia. Se correlacionará con el apego a la dieta así como la tasa cetogénica de la dieta y la cetosis alcanzada.
3. **Electroencefalograma:** La actividad del EEG será registrada en forma bipolar, de acuerdo al sistema 10-20 Internacional para la colocación de electrodos (Jasper, 1958). Cada uno de estos electrodos es referido a un electrodo neutro contralateral, colocado en auricular 1 y 2 (A1 y A2 respectivamente).
4. Las **características antropométricas**, metabólicas y la determinación de los cuerpos cetónicos (periódicamente) de los pacientes por parte del servicio de nutrición.
5. La recolección de **Efectos Adversos**, permitirán identificar los problemas más comunes en relación a la dieta cetogénica y compararlos tanto con la clínica como los laboratorios.

El protocolo requiere de un grupo de profesionales de la salud para poderse llevar a cabo así como la recolección de datos requiere de determinado equipo antropométrico y neurológico.

9.10 Consideraciones éticas

El estudio implicó una investigación con riesgo mínimo. Posterior a una información exhaustiva y dirigida a los padres se consiguió el consentimiento informado, donde se explico con detalle el procedimiento de estudio y en qué consiste. (*Anexo 8, carta de consentimiento*)

Los efectos adversos serios deben ser reportados en las primeras 24 horas (el tiempo inicia cuando se entera el investigador) por vía telefónica con el coordinador del estudio. Se deben obtener datos mínimos y reportarse de inmediato con la Dra. Silvia Marca. [*Anexo 6, Reporte Mínimo de Efectos Adversos*]

Neurología también valorará los efectos adversos por medio de un cuestionario [*Anexo 7, Efectos Adversos Neurológicos*]. Se reportarán los eventos probables leves y moderados cada mes, y los probables serios dentro de las siguientes 24 hrs. Las valoraciones serán realizadas por los

médicos del Departamento de Neurología del HIM y se limitarán a realizar el examen físico neurológico y el interrogatorio de efectos secundarios, desconociendo el tipo de dieta que se encuentre consumiendo el paciente. Se mantendrá un registro de la asistencia de los pacientes a sus valoraciones. Los pacientes que no puedan continuar en el estudio por cumplir criterios de eliminación serán agrupados y posteriormente sometidos a un Análisis de Intención de Tratamiento para determinar los factores que influyeron en su eliminación.

9.11 Análisis estadístico:

Se utilizó el paquete estadístico para ciencias sociales (SPSS, del inglés Statistical Package of Social Science) para Windows. Se llevó a cabo los siguientes análisis de las dos fases de la investigación: Se realizó estadística descriptiva para analizar la distribución de datos mediante tablas de frecuencia, medidas de tendencia central y de dispersión, se aplicaron pruebas paramétricas y no paramétricas para la comparación de grupos.

10. Resultados:

Durante el periodo estudiado, se enviaron 25 pacientes a nutrición para inicio de DC, dos de los cuales fueron rechazados por bajo peso y un paciente se retiró voluntariamente del protocolo, por causas desconocidas.

Los 22 pacientes restantes, iniciaron la dieta entre el periodo de marzo 2007 a abril 2008, 55% correspondieron al sexo masculino (12 pacientes) y 45% al sexo femenino (10 pacientes), fueron designados aleatoriamente en dos grupos: los que recibieron DC con TCM (grupo A) y los que recibieron DC sin TCM (Grupo B).

Los tipos de crisis convulsivas identificadas fueron: crisis parciales (22.5%), generalizadas (13.5%) y mixtas (64%); los diagnósticos epilépticos fueron similares en ambos grupos, Grupo A: 2 pacientes con síndrome de Lennox - Gastaut (19%), 3 pacientes con síndrome de West (27%), 2 pacientes con epilepsia parcial criptogénica (19%), 3 pacientes con epilepsia parcial sintomática (27%) y 1 pacientes con epilepsia generalizada (9%); Grupo B: 2 pacientes con síndrome de Lennox - Gastaut (19%), 2 pacientes con síndrome de West (18%), 3 pacientes con epilepsia parcial criptogénica (27%), 3 pacientes con epilepsia parcial sintomática (27%) y 1 pacientes con epilepsia generalizada (9%).

médicos del Departamento de Neurología del HIM y se limitarán a realizar el examen físico neurológico y el interrogatorio de efectos secundarios, desconociendo el tipo de dieta que se encuentre consumiendo el paciente. Se mantendrá un registro de la asistencia de los pacientes a sus valoraciones. Los pacientes que no puedan continuar en el estudio por cumplir criterios de eliminación serán agrupados y posteriormente sometidos a un Análisis de Intención de Tratamiento para determinar los factores que influyeron en su eliminación.

9.11 Análisis estadístico:

Se utilizó el paquete estadístico para ciencias sociales (SPSS, del inglés Statistical Package of Social Science) para Windows. Se llevó a cabo los siguientes análisis de las dos fases de la investigación: Se realizó estadística descriptiva para analizar la distribución de datos mediante tablas de frecuencia, medidas de tendencia central y de dispersión, se aplicaron pruebas paramétricas y no paramétricas para la comparación de grupos.

10. Resultados:

Durante el periodo estudiado, se enviaron 25 pacientes a nutrición para inicio de DC, dos de los cuales fueron rechazados por bajo peso y un paciente se retiró voluntariamente del protocolo, por causas desconocidas.

Los 22 pacientes restantes, iniciaron la dieta entre el periodo de marzo 2007 a abril 2008, 55% correspondieron al sexo masculino (12 pacientes) y 45% al sexo femenino (10 pacientes), fueron designados aleatoriamente en dos grupos: los que recibieron DC con TCM (grupo A) y los que recibieron DC sin TCM (Grupo B).

Los tipos de crisis convulsivas identificadas fueron: crisis parciales (22.5%), generalizadas (13.5%) y mixtas (64%); los diagnósticos epilépticos fueron similares en ambos grupos, Grupo A: 2 pacientes con síndrome de Lennox - Gastaut (19%), 3 pacientes con síndrome de West (27%), 2 pacientes con epilepsia parcial criptogénica (19%), 3 pacientes con epilepsia parcial sintomática (27%) y 1 pacientes con epilepsia generalizada (9%); Grupo B: 2 pacientes con síndrome de Lennox - Gastaut (19%), 2 pacientes con síndrome de West (18%), 3 pacientes con epilepsia parcial criptogénica (27%), 3 pacientes con epilepsia parcial sintomática (27%) y 1 pacientes con epilepsia generalizada (9%).

En cuanto al número de antiepilépticos que recibían al inicio de la DC fue; Grupo A: 4 pacientes recibían 3 antiepilépticos (36%), 7 pacientes recibían 4 antiepilépticos (64%). Grupo B: 2 pacientes recibían 2 antiepilépticos (18%), 6 pacientes recibían 3 antiepilépticos (55%) y 3 pacientes recibían 4 antiepilépticos (27%).

Los cuerpos cetónicos identificados en orina posterior a la DC fueron positivos en 4 pacientes (46%) en el Grupo A y en 3 pacientes (28%) en el Grupo B.

Al inicio de la DC el promedio en el número de crisis por día fue 17 y posterior a las 8 semanas de seguimiento fue 7 en el Grupo A y en el Grupo B fue 20 al inicio y 10 al concluir con el estudio.

Las características clínicas de la epilepsia posterior a 8 semanas de iniciada la DC fueron: disminución en el número de crisis convulsivas de 61% en el Grupo A y 46.1% en el Grupo B, la duración de las crisis también disminuyeron proporcionalmente en ambos grupos. Además se observó que en el Grupo A la mayor disminución fue en el tipo de crisis generalizadas 68% y las parciales disminuyeron en 54%, en el Grupo B las crisis generalizadas disminuyeron 48.3% y las crisis parciales disminuyeron 43.9%. Cabe mencionar que en el Grupo A se encontró 1 paciente con incremento del número de crisis del tipo parciales de 8% del total, 3 pacientes tuvieron control del 100%. En el Grupo B no se observó control del 100% y en 4 pacientes no existieron cambios en la frecuencia de las crisis.

Para establecer el número y porcentaje de pacientes que responden o no responden a la DC se utilizaron los criterios de Huttenlocher para ambos grupos; Grupo A: 1 paciente con muy buena respuesta (9%), 6 pacientes con buena respuesta (55%), 3 pacientes con regular respuesta (27%) y 1 paciente con respuesta negativa (9%). Grupo B: 5 pacientes con buena respuesta (45.5%), 5 pacientes con regular respuesta (45.5%) y 1 paciente con ausencia de respuesta (9%).

Siendo la eficacia (control de crisis más del 50%) en 7 pacientes (64%) en el Grupo A y en 5 pacientes (45.5%) en el Grupo B; en la tabla de resultados se presentan los diagnósticos que respondieron de manera eficaz con la aplicación de la DC en ambos grupos.

Del total de pacientes que presentaron efectos adversos 8 pacientes (73%) correspondieron al grupo B y 6 pacientes (55%) al Grupo A. Los efectos adversos observados en el Grupo A fueron: vómitos en 2 pacientes (18%), rechazo a la dieta en 2 pacientes (18%), bajo peso en 1 paciente (9%), dolor abdominal y diarrea en 1 paciente (9%), ninguno en 5 pacientes (46%). Grupo B: vómitos en 1 paciente (9%), rechazo a la dieta 3 pacientes (27.5%), constipación en 2 pacientes (18%), dolor abdominal y diarrea en 2 pacientes (18%), ninguno en 3 pacientes (27.5%).

Se utilizaron pruebas paramétricas y no paramétricas para las diferencias entre ambos grupos, sin embargo en ninguna hubieron resultados significativos, por lo que no se expresan dichos hallazgos.

11. Discusión:

Los resultados de nuestro trabajo confirman que la DC es beneficiosa en el tratamiento de las epilepsias refractarias infantiles. Actualmente existen estudios que demuestran que la hospitalización inicial no es necesaria para su administración. En nuestra experiencia con la administración ambulatoria nos encontramos con grandes barreras socioculturales que fueron superadas tras una explicación clara y un seguimiento semanal y directo con los pacientes y los tutores. Al comparar nuestros resultados con los obtenidos en el protocolo realizado por Guerra García DG y col. en 2007 con pacientes del Hospital Infantil de México, en el cual se administró la DC clásica (grupo B) de forma ambulatoria, encontrando 10 pacientes de los cuales 5 pacientes presentaron disminución de las crisis en 73%, en 4 pacientes no hubieron cambios en la frecuencia de crisis y 1 paciente presentó incremento de crisis al doble de lo habitual. Consideramos que esto se debe a que en los pacientes seguidos de forma ambulatoria no se encontraban totalmente capacitados en la dieta y que la dieta utilizada era la clásica que según nuestra experiencia la tolerancia a la misma es menor que la DC con TCM, la disminución en el porcentaje de crisis fue mayor en las crisis generalizadas (atónicas-mioclónicas) en ambos grupos y la eficacia fue mayor en los pacientes que utilizaron la DC con TCM, si bien existen controversias sobre la indicación en epilepsia sintomática (Livingston) en nuestra experiencia se observaron resultados beneficiosos en este grupo de pacientes, consideramos de todos modos, que nuestro número de pacientes es insuficiente para

obtener conclusiones definitivas. Así mismo los efectos adversos observados en ambos grupos fueron leves y superables, no ameritando internación, ni administración de otros fármacos.

Creemos, dados todos los beneficios observados, que los centros de epilepsia infantil deberían considerar la posibilidad de utilizar este tratamiento en los niños con epilepsias refractarias.

12. Conclusiones:

La DC ha demostrado ser eficaz en los estudios científicos previos y en nuestro estudio con la administración de TCM en la DC hemos encontrado una adecuada tolerancia y ha demostrado ser más eficaz que la DC sin TCM. Es importante destacar, que en países en vías de desarrollo puede ser un tratamiento alternativo bastante alentador por su eficacia y su tolerancia.

El hecho de poder ofrecer un tratamiento que se administre de forma ambulatoria, sin la necesidad de la hospitalización, reduce aún más los costos y los riesgos, facilitando que esta opción pueda ofrecerse a un mayor número de pacientes.

Consideramos que la DC con TCM administrada de forma ambulatoria constituye una opción viable y efectiva en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria.

13. Recomendaciones:

- Es importante la creación de un equipo multidisciplinario (pediatra, neurólogo, experto en nutrición infantil) para el control de estos pacientes y para la educación de las familias en la dieta. Si en todo tratamiento resulta importante la participación de los padres, en este tipo de dieta, tan restrictiva y compleja, es especialmente trascendente la aceptación y concienciación de los mismos para el éxito.
- Deberían estudiarse los efectos secundarios a largo plazo en pacientes tratados con dieta cetogénica durante la infancia.
- Dados los beneficios observados, creemos que la dieta cetogénica sigue formando parte del arsenal terapéutico en las epilepsias refractarias.
- El ensayo de la dieta durante un período corto puede permitir valorar los resultados y planificar otras terapéuticas frente a epilepsias refractarias.

obtener conclusiones definitivas. Así mismo los efectos adversos observados en ambos grupos fueron leves y superables, no ameritando internación, ni administración de otros fármacos.

Creemos, dados todos los beneficios observados, que los centros de epilepsia infantil deberían considerar la posibilidad de utilizar este tratamiento en los niños con epilepsias refractarias.

12. Conclusiones:

La DC ha demostrado ser eficaz en los estudios científicos previos y en nuestro estudio con la administración de TCM en la DC hemos encontrado una adecuada tolerancia y ha demostrado ser más eficaz que la DC sin TCM. Es importante destacar, que en países en vías de desarrollo puede ser un tratamiento alternativo bastante alentador por su eficacia y su tolerancia.

El hecho de poder ofrecer un tratamiento que se administre de forma ambulatoria, sin la necesidad de la hospitalización, reduce aún más los costos y los riesgos, facilitando que esta opción pueda ofrecerse a un mayor número de pacientes.

Consideramos que la DC con TCM administrada de forma ambulatoria constituye una opción viable y efectiva en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria.

13. Recomendaciones:

- Es importante la creación de un equipo multidisciplinario (pediatra, neurólogo, experto en nutrición infantil) para el control de estos pacientes y para la educación de las familias en la dieta. Si en todo tratamiento resulta importante la participación de los padres, en este tipo de dieta, tan restrictiva y compleja, es especialmente trascendente la aceptación y concienciación de los mismos para el éxito.
- Deberían estudiarse los efectos secundarios a largo plazo en pacientes tratados con dieta cetogénica durante la infancia.
- Dados los beneficios observados, creemos que la dieta cetogénica sigue formando parte del arsenal terapéutico en las epilepsias refractarias.
- El ensayo de la dieta durante un período corto puede permitir valorar los resultados y planificar otras terapéuticas frente a epilepsias refractarias.

ANEXOS:

1. Unidades Dietéticas de la DC del Hospital Johns Hopkins

Tasa	Unidades Energética	Contenido de Grasa por unidad	Hidratos de Carbono y proteína por unidad
2:1	22	2 g	1 g
3:1	31	3 g	1 g
4:1	40	4 g	1 g
5:1	45	5 g	1 g

2. Criterios de Huttenlocher de respuesta anticonvulsiva

- Excelente control: control completo de las crisis
- Muy buen control: disminución de más del 90% de las crisis
- Buen control: disminución del 50-90% en el número de las crisis
- Control regular: <50% de disminución en el número de las crisis
- Ausencia de efecto: sin cambio en el número de las crisis
- Negativo: aumento del número de las crisis

3. Diagnóstico de Epilepsia Refractaria

Se considerará el diagnóstico de epilepsia refractaria en todos aquellos pacientes en los cuales no se logra control de crisis convulsivas a pesar de tenerse un diagnóstico correcto y haber utilizado al menos tres antiepilépticos de primera línea a dosis adecuadas por un periodo adecuado de tiempo.

Debe tomarse en cuenta las características de las crisis, su repercusión en la calidad de vida y elementos subjetivos del afectado y su entorno, más que el número total de crisis por unidad de tiempo.

En general, se considera que cuando no haya respuesta a dos fármacos antiepilépticos (FAE) de elección en monoterapia y una combinación de dos FAE de primera línea, en la dosis máxima

tolerada y apropiados al tipo de crisis y síndrome epiléptico y con niveles séricos dentro de rangos terapéuticos, puede considerarse a un paciente como refractario a FAE. El tiempo de tratamiento debe ser el necesario para demostrar que los FAE no son eficaces y habitualmente los pacientes que no se controlan en los dos primeros años, tienen poca probabilidad de conseguirlo con ulteriores ensayos terapéuticos durante un tiempo más prolongado.

4. Cálculo Requerimientos Nutricios

Edad (años)		Energía (kcal/Kg) ²⁶	Proteína (g/Kg de peso corporal/día) ²⁷
1 a 3		102	1.2
4 a 6		90	1.2
7 a 10		70	1
11 a 14	Hombres	55	1
	Mujeres	47	
15 a 18	Hombres	45	0.9
	Mujeres	40	

Es posible realizar los cálculos energéticos a partir de la Ecuación de Schoefield Modificada²⁸ como sigue:

Sexo	REE
Masculino	$(0.082 * \text{peso}) + (0.545 * \text{estatura}) + 1.736$
Femenino	$(0.071 * \text{peso}) + (0.677 * \text{estatura}) + 1.553$

Nota: Peso en Kilogramos y estatura en metros

5. Cálculo Dieta Cetogénica

- Determinar la cantidad de TCM a dar: 60% del VET (no dar más de 20 mL)
- Determinar kcal que no provienen de TCM
- Establecer kcal a partir de la ingestión proteínica de acuerdo a la edad y peso corporal
- Estimar kcal máximas que provienen de hidratos de carbono
- Estimar kcal máximas que provienen de proteínas e hidratos de carbono
- Estimar kcal mínimas que s darán en forma de lípidos excluyendo TCM.

Para asegurar y controlar la composición de la dieta se requiere que el factor de Wilder et al. sea igual o mayor a tres y se calcula de la siguiente forma:

$$\frac{\text{cetogénico}}{\text{anticetogénico}} = \frac{0.9G + 0.46P}{HC + 0.1G + 0.58P} \quad 19$$

6. Reporte Mínimo de Efectos Adversos

- Nombre y lote del medicamento que está tomando
- Iniciales del paciente (edad y sexo)
- Descripción de los hechos (lo más completo posible)
- Atribución del evento adverso
- Acciones tomadas
- Medicamentos o terapia concomitante

Dra. Silvia Raquel Marca Gonzáles

Investigador

TEL. oficina: 52289917 Ext. 1540 y 1124 consulta externa

Celular: 5514902229

7. Efectos Adversos y Tolerancia a Dieta Cetogénica

Efecto Adverso	Ocurrencia		Intensidad
	Fecha	# Veces que ocurrió	
<i>Cólico</i>			
<i>Dolor Abdominal</i>			
<i>Nausea</i>			
<i>Vómito</i>			
<i>Reflujo</i>			
<i>Constipación</i>			
<i>Flatulencia</i>			
<i>Diarrea</i>			

La intensidad se mide del 0 al 10, siendo el cero nada, el 5 de intensidad moderada y el 10 de intensidad aguda

8. Carta Consentimiento

A quien corresponda:

Sufrir crisis epilépticas tristemente determina la calidad de vida y muchas veces se espera que los medicamentos ayuden en el control de éstas para poder llevar una vida *normal*. Tristemente, existen casos en que los medicamentos no surten efecto alguno o los efectos deseados y dicha calidad de vida se ve gravemente alterada. En la Biblia y otros documentos históricos se ha propuesto que el ayuno y la oración son de gran ayuda para el control de las crisis epilépticas y fue hasta 1920 que se indicó la dieta cetogénica como tratamiento de la epilepsia que no responde a los medicamentos. La dieta cetogénica es aquella que tiene un alto contenido de lípidos (Grasas) y muy bajo contenido de proteínas e hidratos de carbono; ésta imita la situación que ocurre en el cuerpo durante el ayuno favoreciendo así que se controlen las crisis epilépticas.

Por medio de la presente le hacemos saber nuestro interés en saber como la dieta cetogénica y una variación de ésta ayudan a disminuir o incluso eliminar las crisis convulsivas por lo que solicitamos su consentimiento para la participación de su hijo(a) en nuestro estudio. Nosotros pretendemos determinar el efecto de la dieta cetogénica clásica y de la dieta cetogénica con triglicéridos de cadena media en la disminución de crisis convulsivas así como la tolerancia a dichas dietas.

Para la realización de este estudio, se cuenta con la ayuda y respaldo del Hospital Infantil Federico Gómez donde se nos permitió seleccionar niños, como su hijo(a), de entre 2 y 16 años que presentan epilepsia refractaria (previamente diagnosticada por el departamento de Neurología de este mismo hospital) y que no han sido tratados previamente con la dieta cetogénica, no fueron sometidos a cirugía, no sufren de desnutrición ni epilepsia de causa degenerativa ni ninguna otra enfermedad donde esté contraindicada la dieta cetogénica.

Al participar en este estudio usted acepta que a su hijo(a) se le dará una dieta y que la seguirá al pie de la letra así como asistir a las consultas de seguimientos de nutrición semanales durante el primer mes y a las consultas necesarias de Neurología. Asimismo, usted se compromete a llenar los formatos que se le entregaran donde tendrá que indicar el número de crisis epilépticas que sufre su hijo(a) en un día y los afectos adversos que presenta a causa de la dieta.

Al ser partícipe de nuestro estudio puede existir riesgo para la salud de su hijo por lo que se tendrá un seguimiento muy cercano (una de las razones por la que usted deberá llenar los formatos previamente mencionados). Dentro de los problemas que su hijo(a) puede presentar son cansancio generalizado (letargo); alteraciones gastrointestinales como son cólicos, dolor abdominal, náusea, vómito, reflujo, estreñimiento, flatulencia y diarrea. Asimismo, el llevar una dieta cetogénica por sí sola y/o en combinación con los medicamentos pueden traer complicaciones metabólicas como triglicéridos y colesterol elevado, cálculos renales, acidosis metabólica y deshidratación.

Le recordamos que su participación es totalmente voluntaria y que dado a que no hay patrocinio no habrá remuneración y mucho menos tendrá un costo para quien se haga partícipe. Si usted se abstiene de participar la atención que recibe en el Hospital Infantil Federico Gómez no se verá afectada y no habrá repercusiones de ninguna índole ni por los médicos ni el hospital. Por otro lado, si decide colaborar todos sus datos serán estrictamente confidenciales y en los resultados únicamente se publicarán los datos de la muestra y no de la de ningún participante en específico. Asimismo, nos ponemos a su disponibilidad para cualquier duda o problema que se enfrente al ser parte del estudio y para entregarle a usted personalmente resultados y cualquier información que resulte de éste.

Gracias por su atención y esperamos contar con su participación.

Si Acepto Participar en el Estudio:

_____ **Responsable/Tutor**

Responsables del Estudio:

_____ *Nutrición*

_____ *Neurología*

9. Tablas de resultados:

FRECUENCIA POR SEXO:

	GRUPO A	GRUPO B
M	7	5
F	4	6

FRECUENCIA POR DIAGNÓSTICO:

<i>DIAGNÓSTICO</i>	<i>GRUPO A</i>	<i>GRUPO B</i>
Lennox - Gastaut	2	2
Síndrome de West	3	2
Epilepsia parcial criptogénica	2	3
Epilepsia parcial sintomática	3	3
Epilepsia generalizada	1	1

TIPO DE CRISIS EN CADA GRUPO:

<i>TIPO DE CRISIS</i>	<i>GRUPO A</i>	<i>GRUPO B</i>
Generalizadas	18%	9%
Parciales	36%	9%
Mixtas	46%	82%

NÚMERO DE ANTIEPILEPTICOS AL INICIO DE LA DC:

NRO AE	GRUPO A	GRUPO B
2	0	2
3	4	6
4	7	3

IDENTIFICACIÓN DE CUERPOS CETÓNICOS EN AMBOS GRUPOS:

<i>CUERPOS CETÓNICOS</i>	<i>GRUPO A</i>	<i>GRUPO B</i>
Positivo	46%	28%
Negativo	54%	72%

RESPUESTA CLÍNICA A LA DC: NÚMERO DE CRISIS CONVULSIVAS POR SEMANA

	basal	1ra sem	2da sem	3ra sem	4ta sem	5ta sem	6ta sem	7ma sem	8va sem
Grupo A	118	110	92	78	60	45	50	52	48
Grupo B	139	134	112	82	94	76	68	68	69

RESPUESTA ANTICONVULSIVA SEGÚN LOS CRITERIOS DE HUTTENLOCHER:

	GRUPO A	GRUPO B
EXCELENTE	0	0
MUY BUEN	1	0
BUEN	6	5
REGULAR	3	5
AUSENCIA	0	1
NEGATIVO	1	0

EFICACIA DE LA DIETA CETOGÉNICA

TIPO DE DC	SI	NO
GRUPO A	7	4
GRUPO B	5	6

EFEKTOS ADVERSOS:

	GRUPO A	GRUPO B
NINGUNO	5	3
VÓMITOS	2	1
RECHAZO AL TIPO DE DIETA	2	3
BAJO PESO	1	0
CONSTIPACIÓN	0	2
DOLOR ABDOMINAL Y DIARREA	1	2

DIAGNOSTICO * HUTTENLOCHER * DIETA Crosstabulation

DIETA			HUTTENLOCHER					Total
			MUY BUEN CONTROL	BUEN CONTROL	CONTROL REGULAR	AUSENCIA DE EFCTO	NEGATIVO	
TCM	DIAGNOSTICO	SXLENOXG	0	1	0		1	2
		SWEST	1	0	2		0	3
		EPCRIPT	0	1	1		0	2
		EPSINT	0	3	0		0	3
		EPILGRAL	0	1	0		0	1
		Total	1	6	3		1	11
TCL	DIAGNOSTICO	SXLENOXG		1	1	0		2
		SWEST		0	2	0		2
		EPCRIPT		0	2	1		3
		EPSINT		3	0	0		3
		EPILGRAL		1	0	0		1
		Total		5	5	1		11

DIAGNOSTICO * EFICACIA * DIETA Crosstabulation

DIETA			EFICACIA		Total
			SI	NO	
TCM	DIAGNOSTICO	SXLENOXG	1	1	2
		SWEST	1	2	3
		EPCRIPT	1	1	2
		EPSINT	3	0	3
		EPILGRAL	1	0	1
		Total	7	4	11
TCL	DIAGNOSTICO	SXLENOXG	1	1	2
		SWEST	0	2	2
		EPCRIPT	0	3	3
		EPSINT	3	0	3
		EPILGRAL	1	0	1
		Total	5	6	11

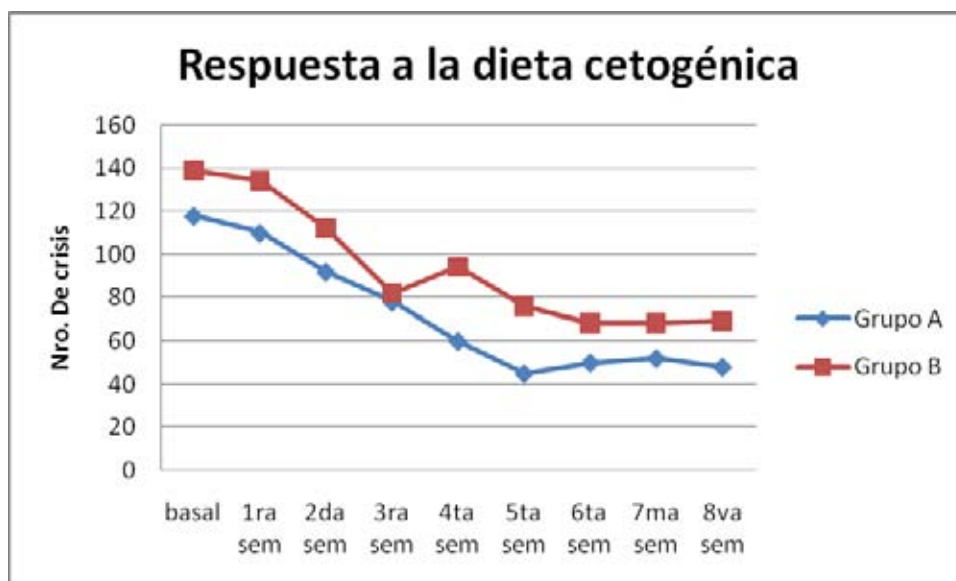
TIPO DE EA * HUTTENLOCHER * DIETA Crosstabulation

DIETA			HUTTENLOCHER					Total
			MUY BUEN CONTROL	BUEN CONTROL	CONTROL REGULAR	AUSENCIA DE EFCTO	NEGATIVO	
TCM	TIPO DE EA	NINGUNO	0	4	0		1	5
		VOMITOS	1	0	1		0	2
		INTOLERANCIA	0	1	1		0	2
		BAJO PESO	0	0	1		0	1
		DOLOR ABDOMINAL-DIARREA	0	1	0		0	1
		Total	1	6	3		1	11
TCL	TIPO DE EA	NINGUNO		3	0	0		3
		VOMITOS		1	0	0		1
		INTOLERANCIA		1	1	1		3
		CONSTIPACION		0	2	0		2
		DOLOR ABDOMINAL-DIARREA		0	2	0		2
		Total		5	5	1		11

TIPO DE EA * EFICACIA * DIETA Crosstabulation

DIETA			EFICACIA		Total
			SI	NO	
TCM	TIPO DE EA	NINGUNO	4	1	5
		VOMITOS	1	1	2
		INTOLERANCIA	1	1	2
		BAJO PESO	0	1	1
		DOLOR ABDOMINAL-DIARREA	1	0	1
Total			7	4	11
TCL	TIPO DE EA	NINGUNO	3	0	3
		VOMITOS	1	0	1
		INTOLERANCIA	1	2	3
		CONSTIPACION	0	2	2
		DOLOR ABDOMINAL-DIARREA	0	2	2
Total			5	6	11

TABLA COMPARATIVA DE LA RESPUESTA A LA ADMINISTRACIÓN DE DIETA CETOGÉNICA



14. Bibliografía:

1. Alva E. Manual de Epilepsia Para el Pediatra y el Médico General. México: Trillas, 2006: 11-34.
2. Walberg S, Iannaccone S. Epilepsy. En: Walberg S (ed). Pediatric Nutrition. New York: Oxford University Press, 1993: 99-101.
3. Rivera Cervantes MC. Modelo De Inducción De Crisis Convulsivas, Por Administración Sistémica De Sustancias Que No Pasan Barrera Hematoencefalica. Tesis, Universidad de Colima: Colima, Col.: 1996: 9-16
4. Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant Mechanisms of the Ketogenic Diet. *Epilepsia* 2007; 48(1): 43-58
5. Geyelin HR. Fasting as a method for treating epilepsy. *J Am Osteopath Assoc* 1921; 99:1037-1039
6. Wilder RM. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bull* 1921; 2:3007
7. Mackay MT, Bicknell-Royle J, Nation J, Humphrey M, Harvey S. The ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *J Paediatr Child Health* 2005; 41: 353-357
8. Greene A, Mariana T, Todorova and Thomas N. Perspectives on the metabolic management of epilepsy through dietary reduction of glucose and elevation of ketone bodies. *J. Neurochem.* 2003; 86, 529-537
9. Hartman A, Gasior M, Eileen P and cols. The neuropharmacology of the ketogenic diet. *Pediatr Neurol* 2007;36:281-292
10. Bertoli S, Carinali S, Veggiotti P, Tagliabue A. Nutritional and pharmacological management of childhood epilepsy: ketogenic diets and AEDs. *Curr. Med. Chem.-Immun.,Endoc. & Metab. Agents* 2005; 5:113-123
11. Shaw V, Lawson M, (eds). *Clinical Paediatric Dietetics*. 2a ed. United Kingdom: Blackwell Scieince Ltd, 2001:3-18, 222-232
12. Bertoli, S., Cardinali, S., Veggiotti, P., Tagliabue, A., Nutritional and Pharmacological Management of Childhood Epilepsy: Ketogenic Diets and Common AEDs. *Curr. Med. Chem.-Immun., Endow. & Metab. Agents*, 2005, 5, 113-123
13. Bach AC, Bambina VK. Medium-chain triglycerides: an update. *Am J of Clin Nut* 1982;36:950-962
14. Wanton GJ, Anton HN. Cellular and physiological effects of Medium-chain triglycerides. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 2004; 4:847-857
15. Hartman AL, Eileen PG. Clinical aspects of ketogenic diet. *Epilepsies* 2007; 48(1):31-42
16. Dong Wok Kim, Hon Chula Kang, Jung Chafe Park, Heung Dong Kim, Benefits of No fasting Ketogenic Diet Compared with Initial Fasting Ketogenic Diet. *PEDIATRICS* Vol. 114 No. 6 December 2004

17. Rizzo S, Fingered AM, Musket M, Gambia AA. Is hospitalization really necessary during the introduction of the ketogenic diet?. *J of Child Neurology* 2007; 22(1):33-37
18. Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, Ensley-Green A. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: Short-term clinical effects. *Dev Med Child Neurol* 1989;31:145-151
19. Mucilage
20. Lyczkowski DA, Heide H, Pfeifer, GS, Thiele E. Safety and Tolerability of the Ketogenic Diet in Pediatric Epilepsy: Effects of Valproate Combination Therapy. *Epilepsies* 2005; 46(9):1533-1538, 2005
21. Engel J.(ed). *Epilepsy : Global Issues for the Practicing Neurologist*. New York, NY: Demos Medical Publishing, Incorporated, 2005: 1-15. Despoiled en: [URL:http://site.ebrary.com/lib/uisantafemx/Doc?id=10118502&ppg=13](http://site.ebrary.com/lib/uisantafemx/Doc?id=10118502&ppg=13)
22. Corona T, Campillo-Serrano C, López M, Mateos GJH, Soto-Hernández HL. Las Enfermedades Neurológicas. *Gac Méd Méx* 2002; 138(6):533-546
23. Dawson-Sanders B, Trapp RG. *Bioestadística médica, 2ª. Edición. Manual Moderno, 1999: 343*
24. Bertoli S, Cardinali S, Veggiotti P, Trenton C, Test Olin G, Tableau A. Evaluation of nutritional status in children with refractory epilepsy. *Nutrition Journal* 2006;5:14
25. Lee R, Nyman D. *Nutritional Assessment. 2ª Edition, EUA: McGraw-Hill International Edition, 1996: 224-228, 249-254,256-258,295-302.*
26. Carlson SE, Barnes LA.: *Macronutrients Requirements for Growth. En: Walker WA and Watkins YB.: Nutrition in Pediatrics: Basic Science and Clinical Application. BC Decker Inc. Publisher 1997: 81-90.*
27. USA. Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Institute of Medicine. National Academy Press. Washington, D.C. 2002-2005.*
28. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum. Nut. Clin. Nut* 1985; 39(Supply.):5-41.
29. Valdivia I, Abadal G. Epilepsia de difícil control en pediatría. Nuevas drogas antiepilépticas. *Rev. Cubana Pediatr.*2005; 77:3-4.
30. French JA. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II. Treatment of refractory apilepsy.*Neurology.*2004;62:1261-73.
31. Cuellar R, Molinera M. tratamiento de los niños con epilepsia de difícil control. *Rev Neurol.*2003;37(4):371-5.
32. Sanchez JC, Altuzara A, Mercadé JM. Guía terapéutica en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia 2005:IV. Principios generales de politerapia antiepiléptica y estrategias terapéuticas en epilepsia refractaria.*Rev Neurol.*2005; 40:743-50.