



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

Evaluación a corto plazo del uso de dieta cetogénica en el  
tratamiento de pacientes pediátricos con epilepsia refractaria

PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN:  
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. CINDY DEL ROSARIO MARTINEZ ENRIQUEZ

TUTOR: DR. JUAN CARLOS GARCÍA BERISTAIN



Ciudad de México, Febrero 2022





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## Dedicatorias:

A mis padres Leo y Rosario, por inculcar en mí desde siempre ese sentimiento de superación, y sobre todo por siempre creer en mí. Sin ustedes no sería posible lo que he logrado.

A mis niños del Hospital Infantil de México, que me han permitido aprender tantas cosas, así como a mis maestros de la neurología por su paciencia, disposición para compartir sus conocimientos.

A mis hermanos del alma, Jesús y Angélica por no dejarme caer y acompañarme en las buenas y en las malas, por las risas y las lágrimas.

A Tito por endulzarme el camino de la Neurología y su cariño tan genuino y sincero.  
Infinitas gracias..

**HOJA DE FIRMAS**

---

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**



---

**DR. EDUARDO BARRAGAN PÉREZ  
TUTOR DE TESIS  
JEFE DE DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA PEDIÁTRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



---

**DIRECTOR DE TESIS  
DR. JUAN CARLOS GARCÍA BERISTAIN  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

## **INVESTIGADORES:**

Director de tesis:

Dr. Juan Carlos García Beristain  
Médico Adscrito al servicio de Neurología Pediátrica  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Asesor de tesis:

Dr. Eduardo Barragán Pérez  
Jefe de Departamento de Neurología Pediátrica  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Tutor metodológico

Dr. Eduardo Barragán Pérez  
Jefe de Departamento de Neurología Pediátrica  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Tesista:

Dra. Cindy del Rosario Martínez Enríquez  
Médico Residente de 5ª año de Neurología Pediátrica  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Investigadora asociada

Mta. Nallely López Contreras  
Adscrita al departamento de Nutrición  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

# Indice

<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>6</b>
<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>16</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>26</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>27</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>27</b>
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>28</b>
<b>OBJETIVO GENERAL .....</b>	<b>28</b>
<b>OBJETIVOS ESPECIFICOS.....</b>	<b>28</b>
<b>PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>29</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>30</b>
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	30
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	30
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	31
<b>PROCEDIMIENTOS:.....</b>	<b>31</b>
<b>DESCRIPCIÓN DE VARIABLES .....</b>	<b>32</b>
<b>RESULTADOS DEL ESTUDIO .....</b>	<b>33</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>35</b>
<b>CONCLUSIÓN .....</b>	<b>36</b>
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....</b>	<b>38</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>39</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>42</b>

## Marco Teórico

El ayuno es la primera medida registrada en la colección hipocrática contra la epilepsia. <sup>1</sup> Fue documentado en tiempos bíblicos como terapia para crisis; Marcos relato la historia de Jesús curando a un niño epiléptico, cuando los apóstoles le preguntaron por qué ellos no habían sido capaces de curar al niño: Jesús dijo “solo con oración y ayuno puede mejorar” <sup>2</sup>.

El primer uso moderno de la inanición, como tratamiento de la epilepsia fue registrado por un par de médicos parisinos: Gulep y Marie en 1911; ellos trataron a 20 niños y adultos con epilepsia y registraron que las crisis fueron menos severas, pero no fueron específicos en los detalles. <sup>1,3,4,5</sup>

La dieta cetogenica se refiere a un alto consumo de grasas, baja en carbohidratos y adecuada de proteínas, con una relación de 4:1 o 3:1. Siendo principalmente llevada con cremas, aceites y pescados. <sup>4,6,8,9,10,11</sup>

El mecanismo subyacente de la acción de la dieta cetogenica permanece no claro en la investigación en modelos animales de la epilepsia, sugiere que el mecanismo de acción es desconocido e involucra alteración en modelos mitocondriales, efectos de cuerpos cetónicos en la función neuronal, liberación de neurotransmisores, efectos antiepilépticos de los ácidos grasos, y/o estabilización de la glucosa. Los cuerpos cetónicos pueden incrementar la hiperpolarización y síntesis de GABA y disminuir la liberación de glutamato, norepinefrina, adenosina . La dieta cetogenica juega un papel en la inhibición de m TOR. <sup>2,4,6,10,12</sup>

El ácido decanoico un componente de los ácidos grasos de cadena media contribuye al control directo a través de la inhibición de receptor AMPA.<sup>5</sup>

Existen diversos tipos de dieta cetogénica :

Dieta cetogénica clásica siguiendo el protocolo de Hospital Johns Hopkins.

Relación 4:1,3:1,2:1,1:1.

Dieta cetogénica de Atkins: Creada por el Dr. Robert C. Atkins. Cardiólogo en 1970; con una relación 1:1. Desarrollo una dieta para bajar de peso que se utilizó en un niño de 7 años de edad, con epilepsia intratable debido a displasia cortical parietal izquierda, después de 3 días el niño quedó libre de crisis.<sup>12</sup>

Es actualmente una terapia alternativa, solo en casos que sería inmanejable la dieta cetogénica como en adolescentes; los triglicéridos de cadena media producen más cetonas, lo que permite un menor consumo de grasas. No es recomendable en pacientes que tomen valproato por riesgo de falla hepática.<sup>4,12</sup>

Dieta modificada de Atkins. Índice cetogénico de 0.9:1, se inicia como externo, la finalidad es incrementar las cetonas urinarias.<sup>8</sup>

Dieta con preparados comerciales. Uso de fórmulas comerciales keto cal y otras para mezclar con agua y obtener una solución nutricional equilibrada. Utilizadas para pacientes alimentados a través de gastrostomía.<sup>4</sup>

Tratamiento de índice glicémico bajo: Diseñada por Pfeider y Thiele en 2005.

Está basada en un ratio de 0:6:1; contiene 60% de grasas, 30% de proteínas y 10% de carbohidratos con un índice glicémico de menos de 50.<sup>12</sup>; siendo de los alimentos limitados: fruta, pan y féculas.<sup>4</sup>

La DC se considera un tratamiento de primera línea en la enfermedad por deficiencia de la enzima transportadora de glucosa (déficit de Glut 1) y en la enfermedad por deficiencia del complejo piruvatodeshidrogenasa.<sup>2,3,9,13</sup>



Se debe considerar en Síndrome de Dravet, Espasmos infantiles, Síndrome de Dosse, Síndrome de Lennox-Gastaut, Síndrome de Landau Kleffner y en Encefalopatía por convulsiones focales refractarias inducidas por la fiebre <sup>10,14,15</sup> ; y en estado epiléptico superrefractario puede ser efectiva. <sup>16,17</sup>

Epilepsia en adulto, glioma maligno, Alzheimer, cefalea migrañosa y enfermedad de neurona motora. <sup>18</sup>

La dieta cetogénica está totalmente contraindicada en la deficiencia de carnitina almitoiltransferasa 1 o 2, la deficiencia de carnitina translocasa, los defectos de  $\beta$ -oxidación, la deficiencia de piruvato carboxilasa y la porfiria. <sup>9</sup>

### Dieta Cetogénica Clásica

La DC clásica; la cual se usará en este protocolo es un tipo de dieta cetogénica, la cual se basa en la relación de lípidos , hidratos de carbono y proteína, que se define como cociente cetogénico y anticetogénico. Por ejemplo cuando se habla de una relación 4:1 esto quiere decir que por cada 4 gramos de lípidos se aporta 1 gramo de proteínas más hidratos de carbono; este tipo de dietas son las que presentan mayor reducción en el aporte de carbohidratos tienen. Por lo regular es necesario el cálculo de porciones de alimentos para lograr mantener esta relación. Suelen ser ideales para pacientes cuyo consumo se realiza en porciones pequeñas; independientemente del cociente cetogénico, la DC clásica permite ajustar la cantidad de proteínas necesaria de acuerdo con las características propias de cada paciente.

En el caso de nuestro protocolo, la dieta clásica será utilizada ya que así se determina en la mayoría de consensos internacionales en el manejo de epilepsia refractaria.

Se realizará un cálculo nutricional con el fin de establecer la dieta con los alimentos que el paciente acostumbre comer y se agregaran los alimentos necesarios para

conseguir los cocientes ideales , del mismo modo se proporcionará una fórmula en lata con cociente 4:1 la cual cuenta con suplementación de micronutrientes y que podría ser beneficiosa en el inicio , mantenimiento y prevención de efectos adversos nutricionales dentro del uso de la dieta. En el caso de los pacientes que se encuentren alimentados al seno materno, la lactancia se mantendrá y se complementará con la formula cetogénica por lo que será posible la instauración de dieta en estos pacientes.

### Epilepsia refractaria en pediatría

La epilepsia refractaria, también conocida como epilepsia farmacorresistente, drogoresistente o intratable; es definida como la ausencia de un control de crisis epilépticas a pesar del uso de 2 antiepilépticos a dosis adecuadas y bien tolerados (en monoterapia o combinada), elegidos de manera adecuada para el tipo de crisis a tratar. La ausencia de control de crisis es cuando se presenta mas de 1 crisis mensual en un periodo de 12 meses, sin presentar más de 3 meses libres de eventos durante este lapso de tiempo. <sup>19, 20, 21</sup>

Se calcula que aproximadamente 60-70% de los pacientes con epilepsia responderán al tratamiento; por lo tanto, entre un 30-40% serán resistentes a tratamiento. <sup>22</sup> Sin embargo, en pediatría se estima que entre 9-25% de los casos de epilepsia serán refractarios, dependiendo de la publicación. <sup>21, 23</sup>

Existen una variedad de causas de epilepsia refractaria, las cuales se encuentran resumidas en la **Tabla 1**.

**TABLA 1. Principales causas de epilepsia refractaria**

**Encefalopatías epilépticas**

- a. Encefalopatía epiléptica infantil precoz (Síndrome de Otahara)
- b. Encefalopatía mioclónica temprana
- c. Síndrome de West- Espasmos infantiles
- d. Epilepsia de la lactancia con crisis focales migratorias
- e. Encefalopatía mioclónica en los trastornos no progresivos
- f. Síndrome de Dravet
- g. Síndrome de Lennox-Gastaut
- h. Epilepsia mioclónica astática
- i. Encefalopatía epiléptica con punta onda continua durante el sueño

**Causas metabólicas**

- a. Deficiencia de piridoxina
- b. Deficiencia de biotinidasa
- c. Síndrome de deficiencia de GLUT-1
- d. Deficiencia de creatina
- e. Deficiencia de serina
- f. Acidemias orgánicas
- g. Trastornos del ciclo de la urea
- h. Aminoacidopatías
- i. Trastornos peroxisomales
- j. Hiperglicinemia no cetósica
- k. Deficiencia de cofactor de molibdeno
- l. Trastornos mitocondriales
- m. Enfermedad de Menkes
- n. Defectos de neurotransmisor GABA
- o. Trastornos congénitos de glicosilación
- p. Epilepsia mioclónica progresiva

**Casusas estructurales**

- a. Malformaciones:  
lisencefalia, heterotopias, polimicrogiria, esquizencefalia, displasia cortical, hemimegalencefalia, holoprosencefalia
- b. Síndromes neurocutáneos:  
Complejo esclerosis tuberosa, Síndrome de Sturge Weber, Hipomelanosis de Ito, Incontinencia pigmenti, Síndrome de nevo epidermal
- c. Infecciosas/inflamatorias:  
Epilepsia post-meningitis/encefalitis, Encefalitis de Rasmussen, Encefalopatía hipóxico isquémica
- d. Vasculares
- e. Tumores:  
Tumor disemбриoblástico neuroepitelial, ganglioglioma, astrocitoma de bajo grado, hamartoma hipotalámico
- f. Esclerosis mesial temporal

**Casusas genéticas**

- a. Cromosómica, sindrómicas y genes específicos

**Causas Miscelaneas**

- a. Hemiconvulsión-hemiplegia.
- b. FIRES
- c. Epilepsias autoinmunes
- d. Trastornos de tejido conectivo

El abordaje diagnóstico de la epilepsia refractaria deberá tomar en cuenta la Historia clínica (edad de inicio, descripción apropiada de los eventos, tipos de crisis y evolución, relación con fiebre, historia previa de crisis febriles, eventos no epilépticos asociados, fármacos antiepilépticos utilizados (nombres, dosis, duración apego, respuesta y efectos adversos), neurodesarrollo, comorbilidades, historia de sueño, historia pre, perinatal e historia previa e trauma o infección de sistema nervioso central. En la exploración neurológica es importante la antropometría (falta de medro, perímetro cefálico), dismorfias faciales, características neurocutáneas).<sup>21</sup>

El tratamiento en epilepsia refractaria deberá incluir una meta realista, mejorando el control y disminuyendo los efectos adversos, para con esto mejorar la calidad de vida. Incluye fármacos, evitando una politerapia irracional, es prudente combinar antiepilépticos con diferentes mecanismos de acción, evitar interacciones medicamentosas. Es importante asegurarse de la indicación apropiada, ya que ciertos medicamentos como el fenobarbital, fenitoína, carbamacepina, vigabatrina y gabapentina pueden exacerbar crisis mioclónicas o de ausencia, las benzodiazepinas empeoran las crisis tónicas y la carbamacepina y lamotrigina agravan el estado epiléptico durante el sueño. También considerar en crisis neonatales refractarias el manejo empírico con biotina, piridoxina, fosfato de piridoxal y ácido fólico. Cirugía de epilepsia en los casos que este indicado. La dieta cetogénica debe considerarse también en epilepsia refractaria. Su indicación específica es la deficiencia de GLUT1 Y deficiencia de piruvato deshidrogenasa. Estimulador del nervio vago puede ser otro tratamiento adyuvante en niños con epilepsia refractaria parcial o generalizada.<sup>21</sup>

## Epilepsia refractaria y dieta cetogénica

Sabemos que aproximadamente una tercera parte de los pacientes que padecen epilepsia y reciben tratamiento farmacológico antiepiléptico no responderán a dos o más fármacos antiepilépticos a dosis adecuadas, en niños corresponde a un 20-25%, por lo que ellos requerirán otros métodos de tratamiento. Dichas terapias no farmacológicas incluyen la cirugía de epilepsia, la estimulación del nervio vago y las diferentes formas de dieta cetogénica.

En patologías y condiciones especiales, es pertinente iniciarla de forma parenteral, como cuando los pacientes presentan FİRES o bien alguna patología gastrointestinal aguda que contraindica la vía enteral. **(Tabla 1)** Desde 2009 existen normas consensuadas con recomendaciones prácticas sobre la implementación de dieta cetogénica lo anterior realizado por el International ketogenic diet study group quien realiza una última actualización en 2018.<sup>24,25</sup> Dos grandes instituciones que participan en esta norma son: la Charlie Foundation y el Johns Hopkins Ketogenic Diet Center manteniendo para esta actualización 26 autores originales y 31 autores totales.<sup>24</sup>

Dentro de las recomendaciones más importantes está la ampliación del rango etario con la demostración residente de seguridad y eficiencia en lactantes desde las 6 semanas de vida; anteriormente no se recomendaba en menores de dos años por la supuesta dificultad para mantener la cetosis y lograr los requerimientos mínimos para el crecimiento.

Del mismo modo se recomienda la utilización de dieta cetogénica luego de haber empleado sin éxito un promedio de 2.6 antiepilépticos y en etapas más tempranas; Anteriormente se consideraba como la última opción terapéutica en los casos de epilepsia intratable con dos o más fármacos.<sup>24</sup>

Los adolescentes y adultos generalmente no habían sido considerados candidatos para dieta cetogénica debido a los datos limitados para el beneficio en estas poblaciones que existían previo al consenso de 2018. Sin embargo, ha habido un gran aumento en el interés y la investigación que sugiere resultados en el uso de terapias dietéticas para adolescentes y adultos en donde es extremadamente importante tener un seguimiento acerca del tipo de epilepsia que tiene cada uno de los pacientes. Dada su eficacia como se recomienda firmemente que la dieta cetogénica se considere como una de las primeras opciones en el tratamiento de epilepsias de difícil control.<sup>26</sup>

Los pacientes portadores de epilepsia refractaria son aquellos quienes mayormente se benefician del uso de dieta cetogénica, además hay ciertos tipos de epilepsias o síndromes electroclínicos en los cuales la dieta cetogénica se puede iniciar de forma precoz con comprobada eficacia con una reducción mayor al 70% que la respuesta promedio a la dieta cetogénica que se reporta con disminución mayor al 50% de las crisis. **(Tabla 2)**

Tabla 2. Síndromes epilépticos y cuadros para los cuales hay congruencia en que la dieta cetogénica es mas beneficiosa (más del 70%) que el promedio de respuesta del 50% (definida como una reducción en las convulsiones de más del 50%)

-Síndrome de Angelman
-Transtornos mitocondriales del complejo I
-Síndrome de Dravet
-Epilepsia con convulsiones miocónicas atónicas ( síndrome de Doose)
-Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (Glut1DS)
-Síndrome epiléptico relacionado con infecciones febriles (FIRES)
-Lactantes o niños alimentados exclusivamente con fórmulas
-Espasmos Infantiles
-Síndrome de Otahara
-Deficiencia de piruvato deshidrogenasa (PDHD)
-Estado epiléptico súper refractario
-Complejo de esclerosis tuberosa

En los pacientes que presentan epilepsia hay una reducción del 50% en las crisis en 55% de los pacientes posterior a 3 meses con dieta cetogénica, con libertad de crisis en hasta 18% de los pacientes. Hay varias condiciones específicas para las cuales se ha considerado el uso de la DC y que deben usarse en el curso del tratamiento de la epilepsia, La DC se vuelve de elección para 2 trastornos del metabolismo energético cerebral : el síndrome por deficiencia de transportador de glucosa (GLUT-1) donde el transporte de glucosa a través de la barrera hematoencefálica se ve afectado lo que puede resultar en diversas manifestaciones , retraso en el desarrollo y algunos movimientos anormales y deficiencia de piruvato deshidrogenasa (PDHD) donde el piruvato no puede metabolizarse en acetil-CoA, lo que resulta en un trastorno mitocondrial con acidosis láctica, convulsiones y encefalopatía severa.<sup>27, 28</sup>

Para 7 condiciones específicas (deficiencia GLUT-1, PDHD, epilepsia con crisis mioclónicas-atónicas, espasmos infantiles, complejo de esclerosis tuberosa, niños alimentados por gastrostomía y síndrome de Dravet) se consensó que el inicio de la

DC debería ser lo más inmediata posible en el curso de estas condiciones con epilepsia.

Como tal para algunas condiciones donde la DC se ha reportado como útil pero no claramente con una tasa de respuesta de 40-50%; por ejemplo, el síndrome de Lennox Gastaut en el que el 51% de los pacientes tenían una reducción de crisis mayor al 50%.<sup>29</sup> Esta y otras condiciones las podemos observar en la (**Tabla 3**).

*Tabla 3. Síndromes epilépticos y cuadros para los cuales la dieta ha demostrado un beneficio determinado como moderado*

Cuadros que tuvieron un beneficio moderado con la dieta cetogénica
-Deficiencia de adenilosuccinato liasa
-Encefalopatía del gen CDKL5
-Epilepsia de ausencia en la infancia
-Malformaciones corticales
-Epilepsia de la infancia con convulsiones focales migratorias
-Encefalopatía epiléptica con espigas y ondas continuas durante el sueño
-Glucogenosis tipo V
-Epilepsia mioclónica juvenil
-Enfermedad por cuerpos de Lafora
-Síndrome de Landau-Kleffner
-Síndrome de Lennox-Gastaut
-Deficiencia de fosfofructoquinasa
-Síndrome de Rett
-Panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE)



## Antecedentes

Dentro de los estudios realizados recientemente y de relevancia, se encuentra la revisión sistemática realizada por el grupo Cochrane publicado en Junio de 2020, donde se seleccionaron diversos ensayos clínicos aleatorizados o cuasi-experimentales sobre el uso de DC en epilepsia refractaria de cualquier tipo, y cuyo objetivo era el evaluar los efectos de ésta tomando en cuenta : cese de las crisis epilépticas , reducción de las crisis epilépticas (reducción del 50% o más) , efectos adversos , cognición y comportamiento , calidad de vida y tasa de deserción bajo las estrictas políticas del grupo. .

De lo anterior se lograron establecer 13 estudios con una N total de 932 de los cuales 711 eran niños de 4 meses a 18 años y 221 adultos.

En la población pediátrica estudiada, el cese de las crisis epilépticas (RR 3,16; IC del 95%: 1,20 a 8,35; P = 0,02; cuatro estudios, 385 participantes; evidencia de certeza muy baja) y la reducción de las crisis epilépticas (RR 5,80; IC del 95%: 3,48 a 9,65; P < 0,001; cuatro estudios, 385 participantes; evidencia de certeza baja) favorecieron a la DC (incluidas: DC clásica, DC de triglicéridos de cadena media (TCM) combinada, DC de TCM solamente, dieta Atkins modificada simplificada (DAMs)) en comparación con la atención habitual de los niños. No existe seguridad acerca de que estos efectos estimados sean exactos. Los efectos adversos más comúnmente informados fueron vómitos, estreñimiento y diarrea, tanto en el grupo de intervención como en el de atención habitual, pero el verdadero efecto podría ser significativamente diferente (evidencia de certeza baja).

La evidencia sugiere que las DC podrían demostrar su efectividad en niños con epilepsia resistente a los fármacos. Se identificó un número limitado de estudios, todos con tamaños muestrales pequeños.

Las dietas más apetecibles pero relacionadas, como la DAM, pueden tener un efecto similar en el control de las crisis epilépticas que la clásica DC, pero podrían estar asociadas con menos efectos adversos. Esta suposición requiere más investigación. Para los pacientes con epilepsia resistente a los fármacos o que no son aptos para una intervención quirúrgica, las DC siguen siendo una opción válida. <sup>30</sup>

Wirrell en 2018 evaluó la respuesta de pacientes menores de 12 meses quienes iniciaron el tratamiento con dieta cetogénica con un tiempo de seguimiento a 12 meses donde el 63% de los participantes mostraron eficacia sostenida en el control de las crisis durante las 12 meses, con reducción del 50% de las mismas. Se reportó como principal efecto adverso la presencia de hipoglicemia en algunos pacientes. <sup>31</sup>

Por otro lado, Prezioso en 2017 realiza una revisión sistemática para determinar la eficacia de la DC en el manejo de espasmos infantiles logrando incluir a 341 pacientes, dentro del estudio se describen 13 trabajos donde el inicio de la dieta cetogénica es en la etapa de recién nacido (menores a un mes) **Tabla 4.**

Autor	N TO	N 1 m	N 3m	N >6 m	Duración de la dieta	N Libre de crisis	>50% reducción de crisis (n)	ED vs EEGM (n)	Hombres libres de crisis (n)	Notas
Caraballo 2011	12	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	5[41.6](tot)	9 [75] (tot)	N.D.	N.D.	Tiempo variable para la evaluación de la eficacia. Período medio de seguimiento: 6 años (1-15 años)
Eun 2006	43	N.D.	35	N.D.	9.2 ± 8.2	23[53.5](tot) 15[42.9](3m) 17[68](6m)	12 [27.9] (tot) 30 [85.7] (3m) 23 [9] (6m)	7 vs 16	11 vs 12	
Hirano 2015	6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1[16.7] (3m)	5 [83.3] (3m)	2 vs 3	1 vs 0	
Hong 2010	104	N.D.	86	53 (9m) 47 (12m) 28 (24m)	Rango medio 21.6(6-156)	38[36.5] (tot) 19[18.2](3m) 29[27.8](6m) 33[31.7](9m) 31[29.8](12m) 34[32.7](24m)	66 [63.4] (3m) 67[64.4](6m) 76[73.1] (9m) 80[76.9] (12m) 80 [76.9] (24m)	12 vs 29 (6m; >90%)	22 vs 7 (6m; >90%)	**
Hussain 2016	22	N.D.	20	10(12m)	Rango medio 9.1(6.6 - 22.2)	3 [13.6] (tot)	7[35] (3m) 6[35.3] (6m) 2 [20] (12m)	N.D.	N.D.	Un paciente sin convulsiones recayó a los 6,5 meses en el dado
Kayyali 2014	20	N.D.	20	18	N.D.	3 [16.6] (6m)	14[70] (3m) 13[72.2] (6m) 13 [76.5] (12m) 8[100] (24m)	N.D.	N.D.	
Kossoff 2008	13	13	12	12	Rango medio 6 (3-42)	8 [61] (1m)	N.D.	1 vs 5 (1m)	3 vs 5 (1m)	
Lee 2013	14	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	7 [50] (tot)	11 [78.6] (tot)	N.D.	N.D.	La respuesta parcial y el momento de la eficacia no están claramente definidos
Li 2012	16	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	9 [56.2] (tot)	13 [81.2] (tot)	N.D.	N.D.	
Numis 2011	26	26	26	21	Rango medio 43.2(1.2-92.4)	9 [34.6] (1-3m)	12[46.2] (3m) 11[52.4] (6m) 12[63.2] (12m)	3 vs 5 (>50%)	11 vs 1 (>50%)	
Pires 2013	17	17	17	N.D.	N.D.	11 [64.7] (3m) 9 [56.3] (6m)	15 [88.2] (3m) 14 [87.5] (6m)	N.D.	N.D.	
Than 2005	25	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	7[28] (tot)	N.D.	N.D.	N.D.	Datos extraídos de un subgrupo de pacientes con epilepsia intratable
Ville 2015	23	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	1 [4.3] (tot)	4 [17.4] (tot)	N.D.	N.D.	Datos extraídos de un subgrupo de pacientes con encefalopatía epiléptica

**Tabla 4. Estudios de eficacia en la DC**

DC, dieta cetogénica; N.D., no declarado; E.D. Etiología desconocida ; EEGM Etiología estructural/genética/metabólica  
 \*% de pacientes entre corchetes; meses de DC entre corchetes.

\*\* Los números y porcentajes de pacientes sin convulsiones y con > 50% de reducción de las convulsiones pertenecen a un análisis por intención de tratar.

En este estudio, como en la mayor parte de los reportes, no se especifica la edad de inicio de la dieta cetogénica, sin embargo concluye que el tratamiento con ésta para espasmos infantiles es satisfactorio, requiriendo de mayores investigaciones. <sup>32</sup>

Le Pichon en 2019 realiza un pequeño estudio de cohorte donde incluyó 9 pacientes entre 1 y 13 meses con epilepsia refractaria, y quienes fueron tratados con DC manteniendo el seno materno, de lo anterior el autor determina un mantenimiento de cetosis efectivo en los pacientes, de los 9 pacientes 3 se mantuvieron libres de crisis y 4 con una reducción de más del 50% de los eventos, un paciente fué hospitalizado por deshidratación. <sup>33</sup>

Seo *et al* en 2007 (Corea) realizó un ensayo clínico aleatorizado de un solo centro con 76 niños con epilepsia refractaria, que iban desde los 4 meses hasta los 16 años. Comparó dieta cetogénica 3:1 y 4:1. Se asignaron al azar en dos grupos: grupo 4: 1 (40 participantes) y grupo 3: 1 (36 participantes) y se siguió la dieta durante tres meses. Se completó un período de control de la frecuencia de las crisis epilépticas. Después de un período de tres meses de la dieta, se recomendó que los niños sin crisis en el grupo 4: 1 cambiaran a una proporción de 3: 1, y los niños que no estaban libres de crisis en el grupo 3: 1 se cambiaron a una relación 4: 1 y reevaluada después de otros tres meses. Los síndromes epilépticos que se incluyeron fue el síndrome de Lennox-Gastaut y participantes con espasmos infantiles. El estudio tuvo como objetivo comparar la eficacia antiepiléptica y la tolerabilidad de la dieta de 3: 1 y 4: 1 de la dieta cetogénica. Este estudio evaluó una reducción en la actividad epiléptica desde el inicio y la tolerabilidad a la misma. Informó que el 55% (22/40) de los participantes estaban libres de crisis después de seguir una DC 4: 1 durante tres meses en comparación con el 35% (11/36) de los participantes después de un 3: 1. Dentro de los efectos adversos que encontró, los síntomas gastrointestinales son significativamente peores en la relación 4:1 en comparación con la relación 3: 1. <sup>34</sup>

*El-Rashidy* 2013 (Egipto) realizó un ECA de un solo centro en 40 participantes de 12 a 36 meses (media 27.13 meses) para comparar dos intervenciones dietéticas diferentes y un grupo de control (politerapia con FAE). Los participantes fueron asignados al azar en uno de tres grupos; dieta modificada de Atkins (MAD) (macronutrientes representados como un porcentaje de la energía diaria total: 10% de carbohidratos, 60% de grasas, 30% de proteínas) (15 niños), dieta líquida cetogénica clásica (4: 1) (10 niños) y un control (politerapia) (15 niños). No hubo diferencias significativas en edad o género entre los grupos. El ensayo excluyó a niños menores de un año diagnosticados con epilepsia

idiopática o con otras afecciones crónicas sistémicas. Dos niños en el grupo clásico tenían espasmos infantiles y un niño en el grupo clásico tenía encefalopatía mioclónica. Los objetivos del estudio fueron evaluar la eficacia y la tolerabilidad. Este estudio informó una reducción en la frecuencia de las convulsiones a los tres y seis meses.

Informó que el estreñimiento afectaba al 15.4% de los participantes en el grupo MAD y al 25% de los participantes en el grupo DC clásica, pero no se informó significancia. También informó que la diarrea afectaba más a los participantes MAD que a los participantes de DC Clásica (15.4% en el grupo MAD, 12.5% en el grupo clásico).

Sin embargo, informó tasas de abandono desiguales entre los grupos y no completó un análisis por intención de tratar, se calificó este estudio con alto riesgo de sesgo de deserción.<sup>35</sup>

*Kim* en Korea en el año 2016 realizó un ensayo prospectivo, aleatorizado, con sujetos de 1 a 18 años con epilepsia refractaria, donde comparó dieta modificada de Atkins (MAD) con (10 g de carbohidratos por día durante el primer mes seguido de un aumento al máximo del 10% de las necesidades totales de energía, con una restricción calórica adicional al 75% de la ingesta diaria recomendada) y Dieta cetogénica clásica (relación 4:1). Los participantes fueron estratificados por edad para ayudar a la asignación equitativa; uno a dos años, dos a seis años y seis a 18 años. Los datos de la actividad basal de las crisis epilépticas se recopilaron durante cuatro semanas antes del inicio de la dieta. 104 participantes fueron reclutados, 53 recibieron una MAD y 51 recibieron una DC por un período de seis meses. Todos los participantes reclutados fueron hospitalizados para comenzar la dieta y siguieron un protocolo de inicio sin ayuno.

Los síndromes epilépticos incluyeron el síndrome de Lennox-Gastaut (10 participantes en el MAD y 8 participantes en el grupo DC), síndrome de West (8 participantes en el MAD y 12 participantes en el grupo DC), epilepsia mioclónica astática (1 participante en cada grupo) y Síndrome de Dravet (2 participantes en el MAD y 4 participantes en el grupo DC). Los criterios de exclusión incluyeron antecedentes de terapia dietética previa, hiperlipidemia, cálculos renales o cualquier otra afección médica incompatible con la terapia dietética.

El estudio tuvo como objetivo comparar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de la dieta cetogénica clásica y MAD. Este estudio informó sobre la reducción de las convulsiones y su libertad, desgaste y efectos adversos. Se informó que el 43% (22/51) de los participantes en el DC clásica y 42% (22/53) en el grupo MAD presentaron una reducción de las crisis mayor al 50%. A los seis meses, el 39% (20/51) de los participantes en el grupo DC clásica y el 36% del grupo MAD informaron una reducción de las crisis mayor al 50% y por lo tanto, no se observó diferencia entre los grupos.<sup>36</sup>

En 2005 *Bergqvist* realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, en un solo centro ( The Children's Hospital of Philadelphia) con 48 participantes de 1 a 14 años en el cual comparó las dietas cetogénicas (DC) de inicio rápido y de inicio gradual (relación 4:1) durante tres meses. 42% de los niños incluidos en el estudio tenían parálisis cerebral. Los datos de referencia de la actividad epileptica se obtuvieron 28 días antes del inicio de la dieta. El estudio tuvo como objetivo comparar la eficacia de la DC de inicio rápido con la DC de inicio gradual. Este estudio evaluó la reducción de las crisis, la cetosis y los efectos adversos.

Al comparar ambos tipos de dieta cetogénica declaró que el 21% (5/24) de los participantes de los grupos de DC de inicio rápido y de inicio gradual estaban libres de crisis a los tres meses. Así mismo encontró que el 58% (14/24) de los participantes en la DC de inicio rápido

y el 67% (16/24) de los participantes en el grupo DC de inicio gradual tenían una reducción de la crisis mayor al 50% a los tres meses. <sup>37</sup>

Se realizó un ensayo prospectivo, aleatorizado, cruzado y controlado en 2007 por *Kossoff* con 20 participantes de entre 3 y 18 años que comparaban los límites diarios de carbohidratos de 10 g y 20 g, utilizando dieta Atkins modificada (MAD). Los participantes fueron reclutados de la clínica de epilepsia pediátrica ambulatoria del Hospital John Hopkins y asignados al azar en dos grupos: 10 g de carbohidratos MAD (10 niños) o 20 g de carbohidratos MAD (10 niños), y fueron seguidos durante un período de tres meses.

Después de este tiempo, los participantes fueron cruzados al otro grupo y seguidos durante otros tres meses. Se permitió un retorno a la cantidad anterior de carbohidratos después de dos semanas si los padres consideraban que el control de las crisis era peor. <sup>38</sup>

Los síndromes epilépticos incluidos fueron idiopáticos (15 niños), síndrome de Rett (2 niños), displasia cortical (2 niños) y complejo de esclerosis tuberosa (1 niño). Los criterios de exclusión incluyeron niños con experiencia previa de la dieta durante más de siete días, hipercolesterolemia, disfunción renal, índice de masa corporal inferior al 3% para la edad y niños con enfermedad cardíaca. El estudio tuvo como objetivo investigar el valor inicial ideal de carbohidratos en Dieta Atkins modificada. Este estudio informó la reducción de las crisis, el nivel de cetosis y la tolerabilidad. Al comparar las proporciones de carbohidratos en el grupo MAD, *Kossoff* informó una diferencia significativa ( $p = 0.03$ ) en la reducción de las convulsiones después de tres meses, entre 10 g de carbohidratos y 20 g de carbohidratos, con un 60% (6/10) de participantes en el grupo de 10 g de carbohidratos/día, con una reducción de las crisis superior al 50% en comparación con el 10% (1/10) de los participantes en el grupo de 20 g de carbohidratos / día. <sup>38</sup>

En Reino Unido en 2008 Neal llevo a cabo un ensayo prospectivo, aleatorizado, no cegado y controlado en 145 participantes de dos a 16 años que comparó DC clásica y con triglicéridos de cadena media (TCM combinada) comparada con controles durante un período de tres meses. Los participantes fueron asignados al azar. El estudio utilizó tres grupos de edad definidos para ayudar a la asignación al azar entre grupos (2 a 6 años, 7 a 11 años y 12 a 16 años). Los criterios de inclusión fueron: niños de 2 a 16 años, con crisis epilépticas diarias y más de siete crisis por semana, que no habían respondido a dos o más FAE y que no habían sido tratados previamente con una DC. Los criterios de exclusión incluyeron: hiperlipidemia, cálculos renales o síndromes de deficiencia de ácido orgánico. De los cuales 14 participantes tenían síndrome de Lennox-Gastaut y 11 tenían síndrome de West. Este estudio informó la reducción en la frecuencia de las crisis y la tolerabilidad (evaluada mediante un cuestionario a los 3, 6 y 12 meses). Fue entonces que informó que un participante de 73 (1%) estaba libre de crisis después de tres meses de haber seguido un DC (clásica y TCM). El 38% (28/73) de los participantes tuvo una reducción de las crisis del 50% después de tres meses en el grupo DC (clásico y TCM) en comparación con el 6% de los participantes en el grupo control ( $P < 0,0001$ ). Como efectos adversos los vómitos afectan significativamente a más participantes en la DC clásica (45%) en comparación con el grupo de TCM (13%).<sup>39</sup>

### **Dieta Cetogénica y Fórmulas Cetogénicas preparadas**

Existen en la literatura estudios previamente realizados con el uso de formulas cetogénicas en preparados en polvo que pueden ser utilizadas de manera total o bien como parte de la dieta cetogénica clásica o en ocasiones algunos preparados para DAM .



En este sentido, el estudio de Ashrafi en 2016 evaluó el uso de la dieta cetogénica con Ketocal; en donde se enrolaron 27 niños que mostraron una reducción de crisis significativa. En la mayor parte de la población estudiada, se observó más del 50 % en reducción de la frecuencia de las crisis semanales; de la muestra el 68.2% de los pacientes mostró una disminución del 50% o mayor en el número de crisis; el 22.7% se mantuvo libre de crisis totalmente; sin referir eventos adversos significativos en la población estudiada, siendo la constipación el más común visto en 6 de los pacientes. <sup>40</sup>

De la misma manera Karimzadeh en 2019 estudió el efecto de la DC utilizando del mismo modo Ketocal como fórmula cetogénica, incluyendo a 45 pacientes de entre 1 y 3 años de edad; concluyendo que los pacientes que permanecieron en el estudio hasta finalizar presentaron una disminución de crisis significativa por arriba del 90% posterior a 6 meses. Estableciendo que el uso de la fórmula en estos casos incrementa la oportunidad de respuesta en 7.32 veces, siendo efectiva y segura en pacientes principalmente por debajo de los 2 años de edad. <sup>41</sup>

Coppola en 2010 estudió el efecto de la DC en pacientes de 3 meses a 5 años con encefalopatía epiléptica. En este estudio se incluyeron 38 niños, los cuales iniciaron con dieta cetogénica 4:1 con la fórmula Ketocal con un tiempo promedio de uso de la dieta de 10.3 meses. En el tiempo de seguimiento los pacientes evaluados a un año de uso de DC el 28.9% de pacientes redujo en por lo menos el 50% su número de crisis , el 23.7% se mantuvo libre de crisis por completo, encontrando efectos adversos en 25 pacientes relacionados con náusea , pérdida de peso , vómito y constipación, concluyendo que la dieta cetogénica

es adecuada en el manejo de pacientes con encefalopatías epilépticas severas en este grupo de edad. <sup>42</sup>

Otro estudio en el John Hopkins en EUA en 2010, incluyó a 30 niños iniciando manejo con dieta Atkins modificada en combinación con ketocal 4:1 en fórmula , al mes de inicio de la DC el 80% de los pacientes tuvieron una reducción de por lo menos el 50% de las crisis basales y el 37% de los pacientes con una respuesta de reducción por arriba del 90% del número de crisis. Encontrando que el uso de la fórmula no influye en la cetosis urinaria, aportando una buena relación de lípidos a la dieta; concluyendo que el inicio de la DC con la fórmula en combinación con dieta Atkins modificada es eficaz en el manejo de epilepsia intratable en los pacientes pediátricos. <sup>43</sup>

En Brasil en 2017 se realizó un estudio donde se incluyó a 10 pacientes con un rango de edad de 9 meses a 16 años de edad, donde todos los pacientes concluyeron un seguimiento de 3 meses , encontrando una reducción de crisis del 50% en el 60% de los pacientes , y reducción total en el 10% de los participantes; del mismo modo para este estudio la fórmula ketocal fue utilizada, reportándose como efectos adversos : constipación , mareo e hipoactividad. Concluyendo que la DC resultó efectiva para reducir la frecuencia en el número de crisis. <sup>44</sup>

## Planteamiento del Problema

La epilepsia afecta a 50 millones de personas en el mundo , cerca del 80% de los pacientes que padecen epilepsia habitan en países pobres o en vías de desarrollo , la epilepsia se considera como una enfermedad de inicio en la infancia se estima que 4 de cada 1000 niños de entre 6 y 14 años de edad debutaran con epilepsia y en los grupos de edad que van de 0 a 1 año de edad se calcula una tasa de 95 por cada 100,000 habitantes .

Del mismo modo se estima que hasta el 30% de la población con epilepsia se encontrara clasificada como refractaria .

Es claro el uso de dieta cetogénica como una alternativa real y factible para el manejo de pacientes refractarios ,donde el control de crisis se vuelve un reto importante para los especialistas involucrados con estos pacientes y los tratamientos farmacológicos disponibles no han logrado un efecto esperado . Las fortalezas del manejo con dieta cetogénica son claros tanto en el control de crisis como en los aspectos cognitivos , lo anterior a derivado en consensos que permiten el tratamiento precoz de pacientes pediátricos .

Al momento no se cuenta en América Latina con un estudio de este tipo, por lo que la ratificación de conocimiento resulta importante en poblaciones donde las intervenciones no farmacológicas resultan muy escasas.

## Pregunta de Investigación

¿La dieta cetogénica clásica complementada con fórmula cetogénica reduce de manera significativa las crisis epilépticas en pacientes pediátricos refractarios a tratamiento médico en un curso corto de 3 meses?

## Justificación

La epilepsia es una enfermedad considerada como un problema de salud global , el inicio en la infancia obliga al conocimiento de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos que faciliten el control de las crisis lo cual se considera un reto para todos los sistemas de salud mundiales; complicándose en países en desarrollo como el nuestro, donde el acceso a medicamentos de nueva generación o procedimientos quirúrgicos funcionales implican el uso de tecnologías muy limitadas en el país, por lo que el uso de medidas como dieta cetogénica con poco uso y escaso conocimiento en América Latina obliga a la realización de estudios como el presente, con el fin de establecer las posibilidades de respuesta en control de crisis en los pacientes mexicanos, lo anterior independientemente del control de crisis podría tener impactos , sociales , económicos , emocionales en los pacientes y sus familias.

## Hipótesis

La dieta cetogénica clásica que incluya una fórmula cetogénica 4:1 logrará una reducción >50% en el número de crisis respecto al número de crisis basal posterior a 3 meses de uso.

## Objetivo general

- Establecer la respuesta en la reducción de crisis epilépticas a través del uso de dieta cetogénica clásica que incluye una fórmula cetogénica 4:1 en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria.

## Objetivos específicos

- Describir los efectos adversos más frecuentes asociados a la dieta cetogénica clásica en pacientes con epilepsia refractaria.

## Plan de análisis estadístico

Estadística descriptiva: Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y porcentajes, las cuantitativas (de acuerdo con la distribución de los datos) en medidas de tendencia central (media o mediana) y dispersión (desviación estándar o rangos intercuartilares).

Se utilizó el programa STATA y la prueba de Wilcoxon para comparar la diferencia entre cada grupo. Se consideró estadísticamente significativo los valores de  $p < 0.05$ .

## Material y Métodos

### Diseño del estudio

Se realizará un estudio retrospectivo descriptivo en pacientes con epilepsia refractaria que hayan recibido dieta cetogénica clásica como tratamiento y acudan a la consulta externa del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido de Septiembre de 2019 a Febrero de 2020.

### Universo de estudio

Pacientes entre 2 meses y 17 años con epilepsia refractaria con al menos 2 crisis motoras por semana; en el periodo comprendido entre septiembre de 2019 a Febrero de 2020.

### Criterios de inclusión

- 1.- Pacientes quienes cuenten con epilepsias refractarias bajo los diagnósticos de :  
Espasmos infantiles (Sx de West) , Síndrome de Otahara , Síndrome de Aicardi ,  
Displasia corticales , Epilepsias no determinadas, Síndrome de Lennox- Gastaut.
2. Pacientes quienes recibieran dieta cetogénica como tratamiento siendo esta complementada con formula cetogénica 4:1 en polvo durante el periodo de seguimiento
3. Pacientes quienes cumplan con criterios de refractariedad considerados por la ILAE :  
2 o más farmacos antiepilépticos que sean adecuados para su tipo de crisis , síndrome epiléptico y que se encuentran a dosis adecuadas.

3.- Pacientes quiénes cuenten con 2 o más crisis motoras por semana.

#### Criterios de exclusión

1 .- Pacientes quienes no puedan ser alimentados por vía enteral por diversas circunstancias o que no cuenten con sonda de alimentación o gastrostomía.

2.- Pacientes quienes cuenten con padecimientos como: Deficiencia de carnitina deficiencia de carnitin palmitotransferasa , deficiencia de carnitina traslocasa, defectos de la beta – oxidación , deficiencia de acil deshidrogenasa de cadena media, deficiencia de acil deshidrogenasa de cadena corta , deficiencia de acildeshidrogenasa de cadena larga, deficiencia de 3- hidroxiacil-CoA de cadena larga, deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA de cadena media, deficiencia de piruvato carboxilasa, porfiria.

3. Pacientes en desnutrición moderada y severa.

#### Procedimientos:

Se revisaron expedientes de pacientes niños o niñas de entre 1 y 7 años de edad a quienes se indicó DC por al menos tres meses como coadyuvante en el tratamiento de Epilepsia refractaria y que habían tenido mas de 2 FAE sin respuesta favorable. Los niños (n=18), fueron atendidos en la consulta externa del Hospital Infantil de México las áreas de nutrición y neurología pediátrica entre septiembre de 2019 a Febrero de 2020.

2) Se buscaron datos para evaluar la efectividad y efectos secundarios de la DC que se había aplicado en todos los casos (DC Clásica), dicha dieta fue vigilada bajo el protocolo domiciliario.



3) Se evaluó el porcentaje de reducción de eventos epilépticos al mes, a los tres meses y al año de la DC en los 18 casos.

## Descripción de variables

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICION OPERACIONAL</b>	<b>CLASIFICACIÓN METODOLÓGICA</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>
<i>EDAD CRONOLÓGICA</i>	Tiempo de vida a partir del nacimiento	Cuantitativa Discontinua	Edad en años
<i>SEXO</i>		Cualitativa Nominal	Masculino Femenino
<i>TIPO DE EPILEPSIA/ SÍNDROME EPILÉPTICO</i>	Clasificación de la ILAE	Cualitativa	Síndrome de Lennox Gastaut Síndrome de West Síndrome de Dravet Síndrome de FIRES Otras Epilepsias generalizadas
<i>CONTROL DE CRISIS EPILÉPTICAS</i>	Reducción de al menos 50% del número de crisis	Cualitativa Dicotómica	Sí/ No
<i>NÚMERO DE FAES</i>	Cantidad de fármacos antiepilépticos con los cuales se trata a un paciente	Cuantitativa	1 2-3 >3
<i>EVENTOS ADVERSOS LEVES</i>	Aquellos signos o síntomas que se presenten durante el tiempo de la investigación que NO interfieran con las actividades habituales y no requieren la suspensión de la dieta en la evaluación.	Cualitativa	mareo, cefalea, vómito, mareo, nauseas, constipación, hipoglicemia, dolor abdominal o algún otro que NO interfieran en las actividades habituales del paciente.
<i>EFFECTOS ADVERSOS SEVEROS</i>	Cualquier ocurrencia médica desafortunada que a cualquier dosificación tenga como resultado: Muerte, amenaza de la vida, hospitalización o prolongación de la misma, anomalía congénita/defecto de nacimiento o invalidez/discapacidad persistente o significativa.	Cualitativa	mareo, cefalea, vómito, mareo, nauseas, constipación, hipoglicemia, dolor abdominal o algún otro que tenga como resultado cualquier evento de los arriba mencionados.

## Resultados del estudio

La muestra del estudio fue un total de 18 pacientes que acudieron a la consulta externa del Hospital Infantil de México Federico Gómez. La edad promedio fue de 3.9 años (DE+ 2.3 años). De este total, el 66.7% fueron hombres y el 33.3% mujeres.

En la Gráfica 1. Se muestra el porcentaje de cada edad. Llamando la atención la variedad de los grupos etarios, predominando los lactates y preescolares entre 1-3 años en un 50.1%. Se identificó al 100% de los pacientes con diagnóstico de Epilepsia Refractaria de acuerdo con la última clasificación de la ILAE, todos con politerapia.

En cuanto a los diagnósticos, 61.1% de los pacientes contaban con diagnóstico de Síndrome de Lennox Gastaut, 22.2% con síndrome de West, 5.6% con síndrome de FARES, 5.6% con Síndrome de Dravet y 5.6% con otras epilepsias. (Tabla 1).

Para la variable de etiología de la epilepsia, 83.3% contaban con diagnóstico de epilepsia generalizada, mientras que un 16.6% epilepsia focal.

Se encontró que previo al inicio de DC, la media de las crisis semanales de los pacientes fue de 39 crisis (DE +22.9 crisis). El tipo de crisis más común crisis tónicas (10 pacientes), clónicas (8 pacientes), ausencias atípicas (7 pacientes), drops heads (7 pacientes) y espasmos infantiles (4 pacientes).

Por otro lado, en cuanto al tratamiento farmacológico, el uso de fármacos previo a tratamiento con DC arrojó una media de 3.5 fármacos (DE +0.5 [3-4]). No se realizaron intervenciones farmacológicas por lo menos los primeros 3 meses de la DC.

Ningún paciente se había sometido a una cirugía de epilepsia antes de comenzar la dieta cetogénica.

Durante el seguimiento de tres meses de los pacientes estudiados, el 94.4% de ellos presentaron buen apego a la dieta, se monitorizaron mediante toma de cetonas en orina de manera semanal por tira reactiva realizado por los cuidadores; el 72.2% mostraron cetosis adecuadas después de las 4 semanas de iniciada la dieta cetogénica. Actualmente el 94.4% continúa con buena cetosis.

Ninguno de ellos presentó efectos adversos graves; el más común fue el estreñimiento en un 36.8%, seguido de vómito en 10.5%, el 47% ninguno. En cuanto al control de crisis, el 73.6% presentó reducción del 50% o más, con libertad de crisis en 11.1% de los pacientes.

La media de crisis previo al inicio de la DC fue de 38.6 crisis por semana (+-22.9 [IC: 27.2-50.0] ), con una media posterior a 3 meses de iniciada la DC de 12.2 crisis por semana (+-14.8 [IC: 4.8-19.6]  $p < 0.002$  . Lo cual resulta en una reducción significativa posterior a 3 meses de tratamiento con DC .

## Discusión

Diferentes estudios han permitido evaluar la eficacia de la DC en niños con epilepsia refractaria, sin embargo, son limitados en América Latina.

Actualmente la evidencia parece señalar un mayor beneficio en ciertos tipos de epilepsia entre las que se encuentran la deficiencia de transportador de glucosa cerebral, Síndrome de Dravet, Síndrome de Lennox Gastaut, Síndrome de West.

En nuestro estudio puede observarse una respuesta satisfactoria al manejo con DC con un porcentaje de reducción de crisis superior del 50% o más, en más del 70% de los pacientes, especialmente con Síndrome de West y Síndrome de Lennox Gastaut; las respuestas más pobres se observaron en pacientes con epilepsias de etiología genética como Síndrome de Dravet.

Freeman y col reportaron un estudio prospectivo para evaluar la efectividad de la DC en el control de crisis, tolerabilidad y apego en 150 niños de 1- 16 años con seguimiento a 3, 6 y 12 meses. Observaron que el promedio de crisis al mes era de 318 a pesar de tomar 5.7 medicamentos. A los tres meses de la dieta el 83% de los niños se mantenían con ella y el 59% presentaron reducción del número de crisis. Lo que nuestro estudio superó, ya que en nuestro caso el 94% de los pacientes tuvieron adherencia y tolerabilidad de la dieta, así como respuesta positiva en la reducción de crisis en el 73.6% en este mismo lapso. Puede ser interesante la consideración si al complementar con una fórmula cetogénica esto realmente fue un factor que modificó y mejoró el apego lo cual abre la posibilidad de en algún punto realizar algún estudio de percepción de los padres al proporcionar la dieta de esta manera.

Raimann y cols evaluó la respuesta de la DC en niños entre 6 meses y 17 años, y observó que al año de estar en dieta, 24% estaba sin crisis; nuestro estudio mostró en sólo tres meses de seguimiento el 11.1% de los pacientes libres de crisis; por lo cual sería de gran relevancia realizar el seguimiento de éstos a largo plazo.

Referente a efectos secundarios de la DC es importante señalar que coincidimos con la mayoría de los autores *Dodson et al*, *Dressler et al*, *Wibisono et al*, quienes describen con mayor frecuencia efectos adversos leves como constipación o estreñimiento o alteraciones gastrointestinales (náusea, cólico, distensión, etc.), todos siendo transitorios y pudiéndose resolver con intervenciones médicas.

Un área muy importante que definitivamente se tendrá que evaluar con nuevos estudios y que justo al realizar este trabajo percibimos , fue la necesidad de poder contar con evaluaciones en áreas neuropsicológicas , lenguaje y sueño que nos permitan el poder conocer la respuesta de la dieta no solo bajo la capacidad de reducción de crisis sustentada en está población , si no poder conocer mejorías cognitivas , de lenguaje y sueño que varios de los pacientes y sus familiares reportaron durante el estudio, lo anterior bajo un marco científico de calidad que permita estructurar información de alta competencia médica.

El manejo de la epilepsia refractaria debe replantear la posibilidad de intervenciones no farmacológicas en este caso como lo es la DC sobre todo como lo pudimos observar en este trabajo en una población de edad pequeña donde independientemente de intentar a toda costa el control de las crisis epilépticas , no se pueden dejar de lado factores a vigilar como eventos adversos , interacción farmacológica , alteraciones bioquímicas en el seguimiento que durante la realización de este proyecto no se presentaron.

## Conclusión

Con los resultados obtenidos podemos concluir que la DC es una alternativa efectiva y segura en el manejo de epilepsia refractaria en niños. La realización de este estudio surge debido a la limitada experiencia en nuestro país y LATAM.

De acuerdo con los objetivos planteados, el estudio ha sido exitoso al permitir establecer con evidencia estadística que la DC reduce significativamente el número de crisis, incluso pudiendo presentar libertad de crisis en algunos de los pacientes, siendo segura con una frecuencia baja de efectos adversos leves; que con intervenciones médicas pueden resolverse.

Es prioritario considerar el inicio inmediato de la DC, ante un paciente con los primeros datos de refractariedad, siendo segura bajo un manejo multidisciplinario incluso en poblaciones de lactantes.

Los expertos en el manejo de la epilepsia en niños debemos abrir nuestro campo de oportunidad de tratamiento a la DC incluso en las primeras etapas de la vida sobre todo en aquellos pacientes en quienes la integración diagnóstica de algún síndrome epiléptico caracterizado por encefalopatía del mismo origen en quienes se conoce la historia natural de la enfermedad junto con el difícil control de crisis y comorbilidades asociadas, de ahí la necesidad de en un futuro se pudieran realizar estudios del tipo ensayos clínicos aleatorizados que permitan aún más la consolidación de esta información en poblaciones cada vez más pequeñas bajo la oportunidad que actualmente se tiene de poder estructurar dietas de manera más sencilla, con cetosis más estable y con suplementación de micronutrientes a través de fórmulas pre-diseñadas.



## Referencias Bibliográficas

1. Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008;49:3-5. Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic diet. *Can J Neurol Sci*. 2013;40(2):158-67.
2. Sampaio LPB. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(10):842-8.
3. Armeno M, Caraballo R, Vaccarezza M, Alberti MJ, Ríos V, Galicchio S. Consenso nacional sobre dieta cetogénica. *Rev Neurol*. 2014;59:213-23.
4. Blanco M, Gascón J. en: *Guía de la Sociedad Andaluza de Epilepsia*. 2015. 337-339.
5. Douglas R, Darryl C. De Vivo. The Ketogenic Diet Revisited: Back to the Future. *Epilepsia* 1997; 38(7):743-749.
6. Yifan Zhang, Jingwei Xu, Kun Zhang, Wei Yang, Bingjin Li. The Anticonvulsant Effects of Ketogenic Diet on Epileptic Seizures and Potential Mechanisms. *Current Neuropharmacology* 2018;16: 66-70.
7. Elles Van Der Louw, Vanessa Aldaz, Jessica Harvey, Marian Roan, Dorine Van Den Hurk, J Helen Cross, et al. Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2019: 2-9. DOI: 10.1111/dmcn.14306
8. Zupac-Kania B, Zupanc ML. Long-term management of the ketogenic diet: Seizure monitoring, nutrition, and supplementation. *Epilepsia*. 2008;49(Suppl. 8):23-6.
9. Ruiz Herrero J, Cañedo Villarroya E, García Peñas JJ, García Alea B, Gómez Fernández B, Puerta Macfarland LA, et al. Safety and effectiveness of the prolonged treatment of children with a ketogenic diet. *Nutrients*. 2020(12):306-21.
10. Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 7;11:CD001903.
11. D'Andrea Meira I, Romão TT, Pires do Prado HJ, Krüger LT. Ketogenic diet and epilepsy: What we know so far. *Front Neurosci*. 2019(13):1-8.
12. Boison D. New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(2):187-92.
13. van der Louw E, Aldaz V, Harvey J, Roan M, van den Hurk D, Cross JH, et al. Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: a clinical practice guide. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(1):48-56.
14. Le Pichon JB, Thompson L, Gustafson M, Abdelmoity A. Initiating the ketogenic diet in infants with treatment refractory epilepsy while maintaining a breast milk diet. *Seizure*. 2019;69:41-3
15. Lemmon ME, Terao NN, Ng YT, Reisig W, Rubenstein JE, Kossoff EH. Efficacy of the ketogenic diet in Lennox-Gastaut syndrome: a retrospective review of one institution's experience and summary of the literature. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(5):464-8.
16. García-Peñas JJ. Epilepsia, cognición y dieta cetogénica. *Rev Neurol*. 2018;66(Supl 1):71-5
17. Appavu B, Vanatta L, Condie J, Kerrigan JF, Jarrar R. Ketogenic diet treatment for pediatric super-refractory status epilepticus. *Seizure*. 2016;41:62-5.



18. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.
19. Ramos-Lizana J, Aguilera-López P, Aguirre-Rodríguez J, Cassinello-García E. Early prediction of refractory epilepsy in childhood. *Seizure*. 2009;18(6):412-6.
20. Aneja S, Jain P. Refractory epilepsy in children. *Indian J Pediatr*. 2014;81(10):1063-72.
21. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2018;59:2179-93.
22. Pablos-Sánchez T, Oliveros-Leal L, Núñez-Enamorado N, Camacho-Salas A, Moreno-Villares JM, Simón-De las Heras R. Experiencia en el tratamiento con dieta cetogénica de la epilepsia refractaria en la edad pediátrica. *Rev Neurol*. 2014;58:55-62.
23. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al.; Charlie Foundation; Matthew's Friends; Practice Committee of the Child Neurology Society. 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.
24. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al.; Charlie Foundation, Practice Committee of the Child Neurology Society; Practice Committee of the Child Neurology Society; International Ketogenic Diet Study Group. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*. 2009;50(2):304-17
25. Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP. A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(2):421-4.
26. Arsov T, Mullen SA, Rogers S, Phillips AM, Lawrence KM, Damianno JA, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol*. 2012;72(5):807-15.
27. Klepper J, Leiendecker B. Glut1 deficiency syndrome and novel ketogenic diets. *J Child Neurol*. 2013;28(8):1045-8.
28. Lemmon ME, Terao NN, Ng YT, Reisig W, Rubenstein JE, Kossoff EH. Efficacy of the ketogenic diet in Lennox-Gastaut syndrome:
29. Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 6. Art. No.: CD001903. DOI: 10.1002/14651858.CD001903.pub5.
30. Wirrell, E., Eckert, S., Wong-Kisiel, L., Payne, E., & Nickels, K. (2018). Ketogenic Diet Therapy in Infants: Efficacy and Tolerability. *Pediatric Neurology*, 82, 13-18.
31. Prezioso, G., Carlone, G., Zaccara, G., & Verrotti, A. (2017). Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: A systematic review. *Acta Neurologica Scandinavica*, 137(1), 4-11.
32. Le Pichon, J. B., Thompson, L., Gustafson, M., & Abdelmoity, A. (2019). Initiating the ketogenic diet in infants with treatment refractory epilepsy while maintaining a breast milk diet. *Seizure*, 69, 41-43. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.03.017>

33. Seo JH, Lee YM, Lee JS, Kang HC, Kim HC. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid: nonlipid ratios - comparison of 3:1 with 4:1 diet. *Epilepsia* 2007;48(4):801-5.
34. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. A randomised trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(5):1109-17.
35. El-Rashidy OF, Nassar MF, Abde-Hamid IA, Shatla RH, Abdel- Hamid HM, Gabr SS, et al. Modified Atkins diet vs classic ketogenic formula in intractable epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica* 2013;128(6):402-8.
36. Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR, Cnaan A, Stallings VA. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia* 2005;46(11):1810-9.
37. Kossoff EH, Turner Z, Bluml RM, Pyzik PL, Vining EP. A randomized, crossover comparison of daily carbohydrate limits using the modified Atkins diet. *Epilepsy & Behavior* 2007;10(3):432-6.
38. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. A randomised trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(5):1109-17.
39. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. A randomised trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(5):1109-17.
40. Ashrafi, M., Hosseini, S., Zamani, G., Mohammadi, M., Tavassoli, A., Badv, R., Heidari, M., Karimi, P. and Malamiri, R., 2021. The Efficacy Of The Ketogenic Diet In Infants And Young Children With Refractory Epilepsies Using A Formula-Based Powder.
41. P, K., T, M. and HR, M., 2021. Effects Of A Formula-Based Ketogenic Diet On Refractory Epilepsy In 1 To 3 Year-Old Patients Under Classic Ketogenic Diet. [online] PubMed. Available at: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31645869/>> [Accessed 5 January 2021].
42. Coppola, G., Verrotti, A., Ammendola, E., Operto, F., Corte, R., Signoriello, G. and Pascotto, A., 2021. Ketogenic Diet For The Treatment Of Catastrophic Epileptic Encephalopathies In Childhood.
43. Kossoff, E., Dorward, J., Turner, Z. and Pyzik, P., 2021. Prospective Study Of The Modified Atkins Diet In Combination With A Ketogenic Liquid Supplement During The Initial Month.
44. Sampaio, L., Takakura, C. and Manreza, M., 2021. The Use Of A Formula-Based Ketogenic Diet In Children With Refractory Epilepsy.
45. García Beristain, J. and Barragán Pérez, E., 2020. 50 Preguntas Clave En Dieta Cetogénica En Epilepsia Infantil. 1st ed. Ciudad de México: Juan Carlos Garcia Beristain, Eduardo Javier Barragan Pérez, pp.26,27,28.

## Anexos

Gráfica 1.  
Porcentaje de edad de pacientes con epilepsia refractaria que recibieron dieta cetogénica.

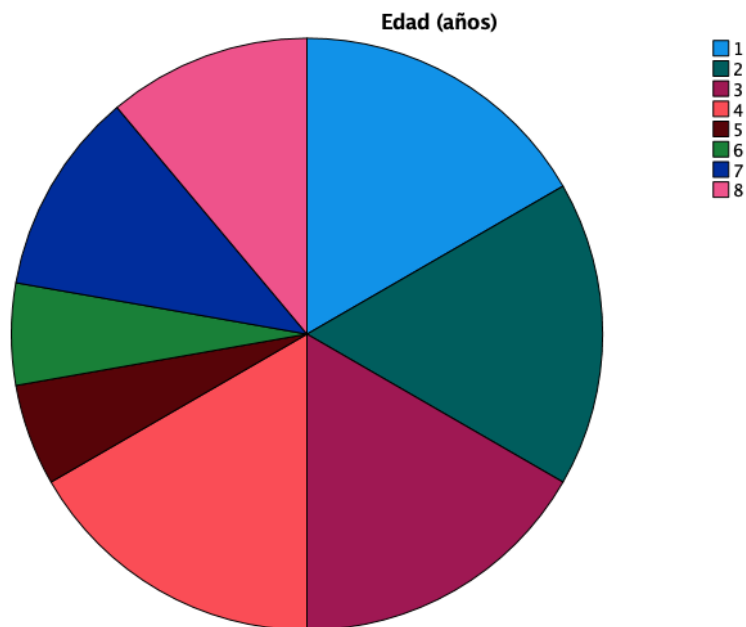
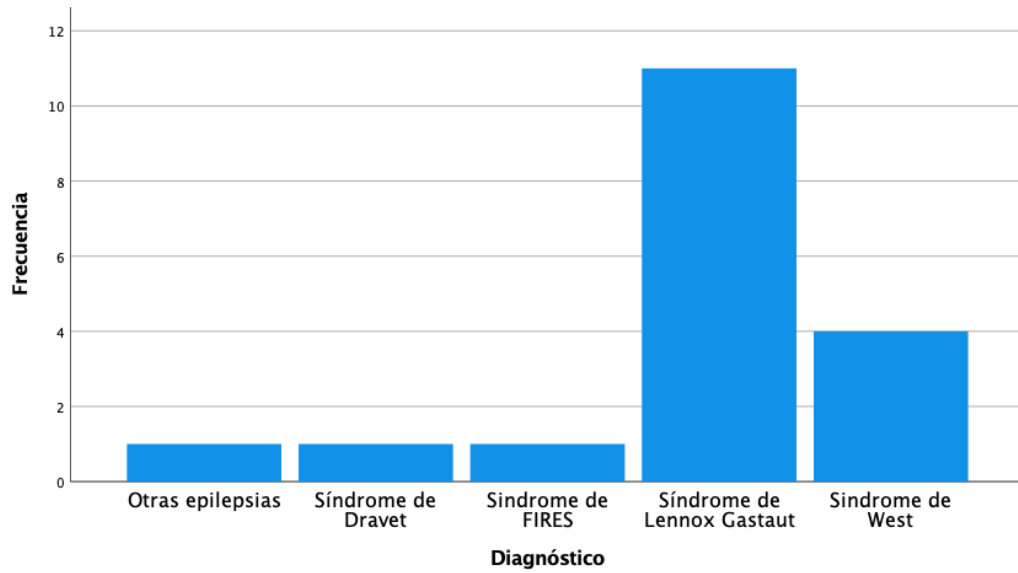


Tabla 1. Diagnósticos y porcentajes

<i>Diagnóstico</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Síndrome de Lennox Gastaut</i>	11	61.1
<i>Síndrome de West</i>	4	22.2
<i>Síndrome de Dravet</i>	1	5.6
<i>Síndrome de FIRES</i>	1	5.6
<i>Otras epilepsias</i>	1	5.6



Gráfica 2. Frecuencia de los tipos de epilepsia que presentaron los pacientes.