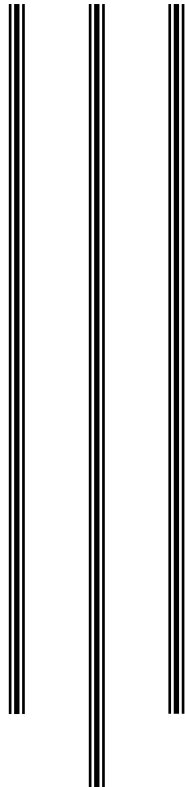




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
 FACULTAD DE MEDICINA  
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



Efectividad de la dieta cetogénica en  
 pacientes pediátricos con epilepsia  
 refractaria, seguimiento a 6 meses.

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
 ESPECIALISTA EN :

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

**P R E S E N T A:**

**Dra. Adela Monserrat Jardón  
 Aguilar**

**TUTORES:**

**Dr. Juan Carlos García Beristain  
 Dr. Eduardo Javier Barragán Pérez**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**FEBRERO 2023**





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.

**HOJA DE FIRMAS**

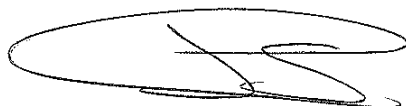


---

**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**

## **Dedicatorias**

A mis padres por su apoyo incondicional, amor, paciencia por creer en mí, e inspirarme a alcanzar mis metas, porque ningún sueño es imposible cuando ustedes están a mi lado.

A mi hermana por estar siempre ahí, por ser la luz que ilumina mi día y que me recuerda que siempre hay alguien que estará ahí para mí.

A mi abuelita Adela por apoyarme, echarme porras e intervenir ante Dios para tener la mente clara en los momentos que mas lo necesitaba. Esto con ayuda e intervención de mis abuelos Raúl, Alfonso y Luz.

A todos mis maestros de la neurología por compartir sus conocimientos, su paciencia e inspirar en mí el espíritu de seguir aprendiendo e innovando.

# **Efectividad de la dieta cetogénica en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria, seguimiento a 6 meses**

## **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. Adela Monserrat Jardón Aguilar

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

## Índice

<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>6</b>
<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>15</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>23</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>24</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>24</b>
<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>25</b>
<b>OBJETIVO GENERAL .....</b>	<b>25</b>
<b>OBJETIVOS ESPECIFICOS.....</b>	<b>25</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>26</b>
DISEÑO DEL ESTUDIO .....	26
CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	27
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	27
<b>PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>28</b>
<b>DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....</b>	<b>28</b>
<b>RESULTADOS DEL ESTUDIO .....</b>	<b>29</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>30</b>
<b>CONCLUSIÓN .....</b>	<b>33</b>
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....</b>	<b>35</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>36</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>41</b>

## Marco Teórico

### Historia

La epilepsia es una de las condiciones neurológicas más frecuentes, en 2015 se reportaron alrededor de 470,000 niños en Estados Unidos, con una prevalencia estimada a nivel mundial de 0.9%<sup>1</sup>, de los cuales la mayoría tendrán un buen pronóstico con necesidad de 1 a 2 fármacos antiepilépticos (FAEs), pero cerca del 30% de estos pacientes no se mantendrán libre de crisis<sup>2</sup>presentando lo que es definido como epilepsia farmacorresistente.

La epilepsia farmacorresistente se puede definir como la falla de dos ensayos tolerados y apropiadamente escogidos y usados de fármacos antiepilépticos sea como monoterapias o en combinación para lograr una ausencia sostenida de convulsiones <sup>3</sup>

Dentro de las opciones terapéuticas en la epilepsia refractaria se encuentra la cirugía, la implantación del estimulador vagal, estimulación cerebral profunda, la dieta cetogénica y ensayos con fármacos antiepilépticos adicionales<sup>4</sup>

### Historia de la dieta cetogénica

El ayuno es una estrategia terapéutica que se usa desde tiempos remotos, siendo la única terapéutica encontrada contra la epilepsia en la colección de Hipócrates. Posteriormente 5 siglos después fue documentado en los tiempos Bíblicos; Marcos relata la curación de un niño epiléptico con el ayuno: "Y se lo trajeron; y cuando el espíritu vio a Jesús, sacudió con violencia al muchacho, quien cayendo en tierra se revolcaba, echando espumarajos...Cuando el entró en casa, sus discípulos le preguntaron aparte: ¿Por qué nosotros no pudimos echarla fuera? Y les dijo: Este género con nada puede salir, sino con oración y ayuno".

Al término de la Primera guerra mundial Macfadden reclamo que el ayuno de 3 días a 3 semanas podría aliviar casi cualquier enfermedad incluyendo epilepsia. El Dr. Conlkin comenzó a asistir a MacFadden y adopta su método. En 1921 el Dr. Geyelin documenta la mejora cognitiva que ocurre con el ayuno. De manera paralela en los inicios de 1920 los Dres. Cobb y Lennox comenzaron a estudiar los efectos del ayuno como tratamiento de la epilepsia, percibiendo una mejora a los 2 o 3 días.<sup>5</sup>

En 1921 se hicieron dos observaciones, la primera por Woodyatt que noto que la acetona y el B-hidroxibutirato aparecían en sujetos que se sometían a la inanición y a una dieta con baja proporción de carbohidratos y alta en grasas. De manera simultanea el Dr. Wilder en la clínica Mayo propuso que los beneficios del ayuno se podían obtener por otros medios; reportando pacientes tratados con la llamada “dieta cetogénica(DC)” .Para lo cual el Dr. Peterman calculo la dieta de una forma similar a lo que se hace actualmente, con adecuada respuesta, sin embargo con el descubrimiento de la difenilhidantoina en 1938 se dejó de lado el uso de la DC ante los nuevos antiepilépticos.<sup>5</sup>

Sin embargo, la DC continuó implementándose en el Hospital Johns Hopkins, bajo la dirección del Dr. Livingston, posteriormente por el Dr. John Freeman y su dietista Millicent Kelley con un promedio de menos de 10 pacientes bajo dieta cetogénica por año. El resurgimiento de la DC se pudo llevar a cabo cuando el niño Charlie, hijo de un productor de Hollywood Jim Abrahams , con epilepsia refractaria, acude al Hospital Johns Hopkins donde posterior a iniciar la dieta se mantiene sin convulsiones, lo que lo hizo crear la Fundación Charlie, la cual dio gran difusión a la DC, llevandolos a redactar un libro y una película acerca de la DC para los padres y médicos. Lo que llevo a iniciar un estudio multicéntrico en 1996, con un seguimiento de 150 pacientes con reporte del 7% sin crisis y 20% con un decremento del 90%.<sup>6</sup>



## Mecanismo de acción

Aún no ha sido totalmente dilucidado su mecanismo de acción, se ha demostrado que los cuerpos cetónicos y los ácidos grasos poliinsaturados cursan un rol principal en el efecto anticonvulsivo.

Después de días de seguimiento de la DC se depletan los almacenamientos de glucosa, y con la abundancia de ácidos grasos, el metabolismo cambia a la oxidación de ácidos grasos, sin embargo los mismos no cruzan la barrera hematoencefálica(BHE), por lo que se activan otros mecanismos. Generando altos niveles de acetil Coa , la matriz mitocondrial hepática convierte este exceso en acetoacetato que es descarboxilado en acetona y enzimáticamente convertido en B-hidroxibutirato. Estos pueden pasar la BHE y son alternativas energéticas. <sup>7</sup> Esto lleva a que ingrese a la célula llevando eventualmente a la producción de ATP. <sup>8</sup>

Influyendo en el metabolismo cerebral, mejorando notablemente la producción de energía lo que incrementa la habilidad de las neuronas para manejar los cambios metabólicos desafiantes, mejorando la función neuronal y la supervivencia ante eventos estresantes. Otro mecanismo propuesto es la activación de los canales de ATP-sensibles a potasio, lo que lleva a hiperpolarización de la neurona<sup>8,9</sup>Otro canal afectado es el canal de dos poros de potasio(K2P) los cuales son canales que son activados para continuar el eflujo de potasio a través de la membrana celular, favoreciendo la hiperpolarización<sup>9</sup>.

Otras hipótesis es que a través de la leptina, la cual se halla incrementada en la DC , se modula y suprime la actividad epiléptica. Además otro mecanismo es la disminución del pH intracelular tanto neuronal como de las células de la glía lo que incrementa la adenosina, disminuyendo la transmisión excitatoria.<sup>7</sup>

De igual manera actúa nivel de los neurotransmisores, entre ellos el ácido gamma-aminobutírico el cual es el principal neurotransmisor inhibitorio, esto por la regulación al alza

de la acido-glutámico descarboxilasa que induce la síntesis de GABA, aunque también se ha visto que puede inhibir su degradación.<sup>9</sup> A nivel del glutamato no se ha revelado exactamente la influencia de la DC, sin embargo, algunos estudios han demostrado una disminución del mismo. <sup>10</sup>De igual manera se de un aumento de agmatina la cual es una aminoguanidina, que se produce a partir de la L-arginina , esta molécula se encuentra principalmente en el hipocampo, con una función inhibitoria principalmente en los receptores NMDA, adrenalina e histamina<sup>9</sup>.

Además de los cuerpos cetónicos los ácidos grasos poliinsaturados (AGPIs) también son responsables del mecanismo antiepiléptico de la DC , activando los receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPAR) los cuales son un grupo de factores de transcripción nuclear, que regulan los procesos tales como estrés oxidativo, inflamación, diferenciación celular, desarrollo, metabolismo y producción de energía; lo cual lleva a mejorar las reservas energéticas, la estabilidad sináptica y restringir la hiperexcitabilidad<sup>9,11</sup>

Además de que la activación de los PPAR también bloquean los canales de sodio dependientes de voltaje y los canales de calcio, activan los canales K<sub>2</sub>P y mejora la actividad de la Na/K ATPasa lo cual puede reducir la excitabilidad neuronal. De otra manera media la muerte neuronal a través de la inhibición de factores pro-apoptóticos tales como la caspasa-3, así como la permeabilidad mitocondrial. <sup>9</sup>

#### Indicaciones de dieta cetogénica

La DC puede ser efectiva desde la infancia hasta la edad adulta. Por mucho tiempo se pensaba que sería difícil mantener la cetosis y mantener los requerimientos para el crecimiento por lo que se encontraba indicada a partir de los 2 años, en un estudio donde los pacientes iniciaron la DC en edades menores de 1.5 años, teniendo la mayoría de estos pacientes el diagnóstico de espasmos infantiles, síndrome de Lennox Gastaut, epilepsias parciales y síndrome de Ohtahara, hubo un adecuado control de crisis, mostrando una

mayor respuesta para espasmos infantiles, entre los efectos adversos reportados destacan litos renales, deficiencia del crecimiento, niveles elevados de colesterol y triglicéridos, que no hicieron necesario la interrupción del manejo, por lo que esto lo hace incluso una población ideal para el inicio de la DC.<sup>12,13</sup> Además de ser una estrategia que se puede prolongar en la edad adulta, con pocos efectos adversos, siendo un tratamiento promisorio para la epilepsia refractaria en adultos de igual forma.<sup>16</sup>

A nivel mundial se encuentra el grupo internacional de estudio de la dieta cetogénica (International ketogenic diet study group), integrado principalmente por el Hospital Johns Hopkins, así la fundación Charlie, las cuales cuentan con una guía acerca del manejo clínico óptico de los pacientes que reciben terapias dietéticas para la epilepsia, con una última actualización en 2018. Dentro de sus recomendaciones actuales se recomienda considerar la DC como una opción más temprana para la epilepsia de difícil control, ya que anteriormente se consideraba como una última opción en niños con epilepsia refractaria. Se listan a continuación las condiciones donde se sugiere considerar una intervención temprana:

1. Síndrome de deficiencia de Glut1
2. Deficiencia de piruvato deshidrogenasa
3. Epilepsia con crisis mioclónica-astáticas
4. Espasmos infantiles
5. Complejo de esclerosis tuberosa
6. Niños con gastrostomía
7. Síndrome de Dravet.

Entre las cuales destacan el síndrome de deficiencia de Glut1 y la deficiencia de piruvato deshidrogenasa, dos entidades en las que se considera la DC es el tratamiento de elección. Ya que los cuerpos cetónicos sirven como un bypass para los defectos metabólicos existentes en dicha patología, por lo que funcionan como fuente de energía. En estos casos es de elección la DC clásica, la cual se sugiere mantener por el mayor tiempo posible, en

caso de poca tolerancia , donde sea difícil mantener la DC clásica a largo plazo; en escolares, adolescentes y adultos se considera de elección la dieta Akins modificada.<sup>14,15</sup>

El grupo internacional de estudio de dieta cetogénica considera las entidades candidatas a recibir dieta cetogénica a aquellas que han demostrado una posibilidad de 40 al 50% de reducción de al menos 50% de las crisis, clasificándolas en dos grupos de acuerdo a la respuesta que tienen a la DC, siendo el primer grupo aquellas entidades donde tienen una respuesta mayor al 70% en la reducción de al menos el 50% de las crisis. Tabla 1.

Síndrome de Angelman
Desordenes del complejo mitocondrial 1
Síndrome de Dravet
Síndrome de Doose
Síndrome de deficiencia de Glut1
Síndrome de epilepsia relacionada a infecciones febriles(FIRES)
Espasmos infantiles
Síndrome de Ohtahara
Deficiencia de piruvato deshidrogenasa(PHDP)
Estado epiléptico suprarrefractario
Complejo de esclerosis tuberosa

**Tabla 1. Síndromes con una respuesta mayor al 70% en la reducción de al menos el 50% de las crisis.**

El segundo grupo son aquellas otras condiciones que pueden responder de manera moderada, en un ratio no mejor que el 40-50%, las cuales no son claramente indicaciones para inicio de dieta cetogénica, pero en las que se ha visto una moderada eficacia. Tabla 2

Deficiencia de adenilosuccinato liasa
Encefalopatía CDKL5
Ausencias infantiles
Malformaciones corticales
Epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias
Glucogenosis tipo V
Epilepsia mioclónica juvenil
Enfermedad de cuerpos de Lafora

Síndrome de Landau-Kleffner
Síndrome de Lennox Gastaut
Deficiencia de fosfofructocinasa
Síndrome de Rett
Panencefalitis subaguda esclerosante

**Tabla 2. Síndromes con una respuesta moderada del 40 al 50% en la reducción de al menos el 50% de las crisis.**

Siendo contraindicada de forma absoluta en algunos desordenes especificados, especialmente en aquellos con alteraciones del metabolismo de la grasa, tales como la deficiencia de carnitina, deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa, deficiencia de traslocasa de carnitina, defectos de la B-oxidación, deficiencia de piruvato descarboxilasa, porfiria. Por lo que en pacientes que se sospeche de errores innatos del metabolismo, se deberá realizar un estudio previo al inicio de la DC.

Contando con otras contraindicaciones relativas tales como: inhabilidad de mantener adecuada nutrición, focos quirúrgicos identificados por neuroimagen y EEG, poca cooperación del padre, uso concurrente de Propofol.<sup>13</sup>

#### Tipos de dieta

Hay cuatro tipos grandes de dieta cetogénica disponibles, siendo las dos primeras creadas la clásica con triglicéridos de cadena larga (LCT) y los triglicéridos de cadena media (MCT), siendo la LCT la dieta que ha sido usada de forma más clásica.<sup>13</sup>

Los otros tipos de dieta cetogénica disponibles son la dieta Atkins modificada (MAD) y la dieta de bajo índice glucémico.

Las características de las dietas con sus pros y contras se resumen en la Tabla 3.<sup>17</sup>

Dieta	Composición	Pros	Contras
Clásica	Típicamente ratio 3-4-1 En una 4:1 90% grasa, 4% carbohidratos, 6% proteínas	Los padres saben exactamente cuanto de cada alimento ofrecer. Muy consistente, pequeña variación en cetonas. Fácil de ajustar como nutriólogo. Requiere menos registro por parte de los padres	Dificultad para ajuste de acuerdo al apetito del niño El niño debe comer todo en su plato Proteína limitada. Más tiempo para preparar las comidas
triglicéridos de cadena media	Puede ser cualquier ratio . En una ratio 4:1 10% LCT 60% MCT, 20% carbohidrato, 10% proteína	Provee mayor proteína Mayores tamaños de proteína, lo que permite mayor volumen	Involucra pesar y medir comida Tiempo para prepara los alimentos Efectos secundarios gastrointestinales
Atkins modificada	Ratio 1.1:1 aproximada 65% grasa, 10% carbohidratos, 25% proteína	Gran flexibilidad para ajustar el alimento a las variaciones de apetito. Provee mayor proteína Menos pesar, medir y más rápida preparación	Sin guías firmes para las cantidades de grasa Requiere experimentación para adecuar la grasa para asegurar la cetosis adecuada. Mayor variabilidad en la producción de cetonas. Requiere un registro mayor para ajuste en la dieta.
Bajo índice glucémico	0.6:1 ratio 60% grasa, 10% carbohidrato, 30% proteína	Mayor flexibilidad para ajustar el alimento a las variaciones de apetito. Provee mayor proteína Mayor cantidad de proteína y volumen Menos pesar, medir y más rápida preparación	Requiere conocimiento de las comidas que tienen menor índice glucémico. Requiere un registro mayor para ajuste de la dieta.

Tabla 3. Composición y pros/contras de los diferentes tipos de dieta cetogénica. Tomado de Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic diet. Can J NeurolSci. 2013 Mar;40(2):158-67.

En el caso de la DC clásica las grasas suelen provenir de LCT, los cuales se obtienen predominantemente de alimentos estándar, en el caso de la MCT las grasas se obtienen de aceites, los cuales contienen mayores cetonas por caloría de energía que en la LCT. Esto provee una menor necesidad de grasa, permitiendo una mayor ingesta de carbohidratos. Sin embargo, no hay evidencia de diferente eficacia entre la MCT y la DC clásica. <sup>13,18</sup>

### *Dieta cetogénica clásica*

Es calculada en ratio de gramos de grasa a gramos de proteína+ carbohidratos , El ratio más común es 4 gramos de grasa a 1 gramo de proteína+ carbohidrato, conocida como 4:1, siendo el 90% de calorías de grasa, las cuales provienen predominantemente de LCT, Pudiendo usar un ratio más bajo para incrementar las proteínas o los carbohidratos, siendo más apropiado este ratio para el inicio en infantes, los cuales suelen iniciar en un ratio 2:1, progresando de forma paulatina, sin embargo en los casos que la dieta inicial es de 4:1 se ha demostrado una eficacia antiepiléptica mayor, y en la mayoría de los casos se mantuvo incluso cambiando a un ratio 3:1. <sup>13,19</sup>

### *Dieta de triglicéridos de cadena media*

Es usada por el 40% de los centros que entraron al consenso de la dieta cetogénica, con una obtención de energía de 60% de los MCT. Con una eficacia similar a la DC clásica, sin embargo, dentro de sus principales efectos adversos se encuentra el dolor abdominal en algunos niños. Para mejorar la tolerancia se modificó usando un 30% de la energía de los MCT y 30% de LCT , aunque los aceites de MCT también se han usado como suplemento en la DC clásica para mejorar la cetosis.

### **Formulas basadas en lípidos**

La dieta de igual manera se puede ofrecer en una formula basada en lípidos, la cual es beneficiosa para los niños, sobre todo en aquellos niños que son alimentados por gastrostomía, siendo fácil de administrar, manteniendo la cetosis, incluso con un mejor control de crisis, que las descritas para niños con alimentación típica sólida, así como con un mejor apego a la misma. Con una mejor tolerancia, tanto por el sabor, así como con

mejores efectos adversos, siendo más fácil de calcular para el nutriólogo, además de que presentan un gran conveniente ya que algunas de estas fórmulas se encuentran adicionadas con vitaminas y minerales. <sup>20,21</sup>

En el mercado se encuentra disponible la formula a base de polvo con relación 4:1 Ketocal© la cual ha mostrado mejoría en las crisis epilépticas a los 2 meses de iniciada la dieta, con una mejor adherencia a la DC, dentro de sus efectos adversos se ha reportado reflujo gastroesofágico, estreñimiento e hipercolesterolemia, sin que sea razón para discontinuar la dieta. <sup>22,23</sup>

#### *Dieta Atkins Modificada(MAD)*

Es una dieta alta en grasas, baja en carbohidratos, parecida a la dieta cetogénica clásica, con un ratio entre 1 a 1.5 :1, con un consumo inicial de carbohidratos de 10-15 gramos .Se basa en una proporción de 60% grasas, 30% proteínas y 10% carbohidratos, sin limitación en las proteínas, los líquidos o calorías. Ha sido demostrado que es efectiva en la epilepsia refractaria, con un nivel de eficacia similar a la DC clásica, sin embargo, los niños menores de 2 años suelen tener una mayor probabilidad de libertad de crisis <sup>13,24,25</sup>

#### *Dieta de bajo índice glucémico*

Fue diseñada con la hipótesis que niveles estables de glucosa juegan un rol en el mecanismo de la dieta cetogénica. Permite la ingesta de 40 a 60 gramos de carbohidratos por día, pero con alimentos con bajo índice glucémico, siendo reportada particularmente útil en niños con Síndrome de Angelman <sup>13,26</sup>

## Antecedentes

Se han realizado recientemente varias revisiones sistémicas acerca de la efectividad a corto y largo plazo de la dieta cetogénica.



Una de las últimas revisiones realizadas fue la de Cochrm, en donde el objetivo fue evidenciar los efectos de la dieta cetogénica para la población con epilepsia refractaria. Se revisaron ensayos aleatorizados controlados, con un total de 13 estudios, comparando dieta cetogénica vs cuidado habitual y otros 7 donde se comparó un tipo de dieta cetogénica vs otro tipo, el objetivo principal de la revisión fue evaluar los efectos de la DC, siendo los indicadores: cese de crisis, reducción de crisis, efectos adversos y mejora en la cognición.

En dicha revisión se evidencio en aquellos niños que recibieron DC clásica que alrededor del 55% de los pacientes experimentaron libertad de crisis(100% de reducción en crisis) con una dieta clásica 4:1 después de 3 meses de iniciada la dieta, el 85% alcanzo una reducción de crisis (Reducción del 50% o más en la frecuencia de crisis). Mientras que con dieta Atkins modificada cerca del 25% de los niños se encontraron libre de crisis, y el 60% presentaron una reducción de crisis.

Evidenciando que los efectos adversos que han sido mayormente reportados fueron vomito, estreñimiento y diarrea, solamente dos estudios reportaron perdida de peso. <sup>27</sup>

Por otro lado en 2013 Radhika Dhamija realizo una revisión acerca de la dieta cetogénica donde resume la eficacia de algunos estudios que usaron varias formas de dieta cetogénica y su eficacia <sup>28</sup>. (Tabla 4).

<b>Dieta cetogénica tradicional</b>		
Estudio	Número de pacientes	Respuesta
Kinsman et al 1992	58 niños(> 2 FAEs y múltiples tipos de crisis)	67% reducción>50% a los 6 meses
Vining et al 1998	51 niños(> 10 crisis por semana)	50% reducción>50% a los 6 meses
DiMario et al 2001	24 niños ( múltiples tipo de crisis )	54% reducción>50% a los 6 meses
Kang 2005	199 niños(>=4 crisis /mes y >0 3 FAEs)	58% reducción>50% a los 6 meses
Neal et al 2009	73 niños( crisis diarias y >= 2 FAEs)	25% reducción>50% a los 6 meses
Dressler 2010	50 niños(>=2 FAEs)	50% reducción>50% a los 6 meses
Thamongkol 2012	64 niños y 4 adultos(falla >= FAEs)	48% reducción>50% a los 3 meses
<b>Dieta de triglicéridos de cadena media</b>		

Huttlenlocher 1971	12 niños(>= 2 FAEs)	>50% reducción>50% a los 6 meses
Mak et al 1999	13 niños (>= 2 FAEs y múltiples tipos de crisis)	>70% reducción>50% a los 6 meses
Neal et al 2009	72 niños( crisis diarias >= 2 FAEs)	20% reducción>50% a los 6 meses
<b>Dieta de bajo índice glucémico</b>		
Pfeifer et al 2005	20 pacientes(>= 3 FAEs)	50% reducción>90% a los 6 meses
Muzykewicz 2009	76 niños(>= 3 FAEs)	54% reducción >50% a los 6 meses
Coppolla 2011	15 pacientes( 4 crisis /mes y >03 FAEs)	40% reducción del 75-90% a los 12 meses
<b>Dieta Atkins modificada</b>		
Kossoff et al 2006	20 niños(>3 crisis/semana y falla >=2 FAEs)	65% reducción > 50% a los 6 meses 35% reducción > 90%
Kossoff et al 2008	30 adultos(>1 crisis /semana y falla >= 2 FAEs)	33% reducción> 50% a los 6 meses
Weber et al 2009	20 niños(>1 crisis/semana y falla >= 2 FAEs)	40% reducción>50% a los 3 meses
Chen et al 2012	87 niños(>=2 FAEs)	55% reducción> 50% a los 6 meses. 385 reducción >50% a los 12 meses
Kin et al 2012	20 niños(>=2 FAEs)	45% reducción > 50%

Tabla 4. Modificado de Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic diet. Can J Neurol Sci. 2013 Mar;40(2):158-67.

En 2011 Kang realizó una comparación a corto y largo plazo en espasmos infantiles con un grupo de 16 pacientes, con inicio de dieta a los 13.5 meses (+/-20.5), alcanzando la libertad de crisis a los 7 días, desapareciendo la hipsarritmia al mes de iniciada la dieta. Con seguimiento a los 13-18 meses después de la discontinuación de la dieta, con una recaída en el 15.8% de los pacientes, tales pacientes presentaron Síndrome de Lennox Gastaut.<sup>29</sup>

En 2020 Sourbron realizó una revisión y metaanálisis donde se revisaron 7 publicaciones, con un total de 472 niños y adolescentes, con una reducción de frecuencia de crisis (mayor al 50%) entre el 35-56.1% en el grupo donde se realizó intervención, comparado entre el 6-18.2% en pacientes en el grupo control (RR=5.1(95% CI 3.18-8.21, p<0.001).<sup>30</sup>

En 2020 Sondhi et al. realizaron un estudio con 158 pacientes, los cuales se encontraban con dieta cetogénica clásica, dieta Atkins modificada y bajo índice glucémico, con un corte a las 24 semanas de iniciada la intervención con una mediana en el cambio de la frecuencia

de crisis del 66% para la DC clásica, Atkins modificada del 45%, bajo índice glucémico del 54%, similar para las 3 intervenciones con una diferencia entre dieta cetogénica y dieta Atkins modificada del 21% , con reporte de efectos adversos en el 56.4% de los pacientes con DC clásica , 56.9% en dieta Atkins modificada y en bajo índice glucémico del 33%.<sup>31</sup>

En 2021 Mónica Cabrera y colaboradores realizaron un estudio para comparar la eficacia de la dieta cetogénica clásica y la dieta Atkins modificada, en donde se incluyeron 57 pacientes con Dieta Atkins modificada y 19 con dieta cetogénica clásica, observando que en ambos casos fueron igualmente eficaces con una reducción de crisis del 80% de los pacientes aproximadamente. Con una mayor adherencia a la dieta Atkins que la dieta clásica, con reporte de 21% de efectos adversos en la dieta Atkins y el 52.6% en dieta cetogénica clásica.<sup>32</sup>

En 2017 Rezai y colaboradores realizaron un metaanálisis, con estudios realizados entre 2003 y 2016, cumpliendo con los criterios de inclusión un total de 75 artículos, se valoro la eficacia de la DC con una reducción > 50 y > 90% de crisis, con múltiples puntos de corte a los meses 1,3,6 ,12 y 24. De dichos estudios se usaron 10 para realizar una agrupación de la eficacia de la dieta, identificando una reducción >50% de las crisis en el 53% de los pacientes al tercer mes, 46% al 6to mes. En el caso de la dieta Atkins modificada el porcentaje de respuesta medida de igual forma en una reducción > 50%, fue de 52% de los pacientes al tercer mes, 45% al sexto mes.<sup>33</sup>

En 2018 Se llevo a cabo en la India por Neena Baby y su grupo un estudio acerca de la eficacia y tolerabilidad de la dieta cetogénica en 74 niños con epilepsia refractaria, con niños con una media de inicio de la dieta a los 4.2 años, con mas de 5 crisis al día en 54 de los casos, continuando la DC por un periodo de 10.43 meses. Reportando una reducción de crisis mayor al 50% en 59.4% de los casos, en el 33.7% se obtuvo una reducción de más del 90% y el 8.1% se mantuvo libre de crisis. Con cuatro niños que se retiraron del estudio por efectos adversos mayores.<sup>34</sup>

Neal en el 2009 en Reino Unido llevo a cabo un estudio donde dio tratamiento con dieta cetogénica clásica y dieta con triglicéridos de cadena media, a un total de 145 pacientes, con un seguimiento de crisis después de los 3, 6 y 12 meses. Iniciando el estudio 61 niños dieta clásica y 64 MCT, sin diferencias estadísticamente significativas comparando ambas dietas en la reducción de crisis respecto a su basal; a los 3 meses la DC clásica tuvo una reducción de crisis en el 66.5% de los pacientes, en MCT se obtuvo una reducción de crisis en el 68.9% de los pacientes; a los 6 meses en DC clásica tuvieron una reducción de crisis el 48.5% de los pacientes, mientras que con MCT 67.6%, a los 12 meses hubo una reducción de crisis en el 40.8% de los pacientes con DC clásica, en tanto con MCT tuvieron reducción el 53.2% , todos con una  $p > 0.05$ . Dentro de los efectos adversos reportados fueron vómito, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, disminución de energía, hambre, y problemas del gusto.<sup>35</sup>

#### Formula láctea

Karimzadeh en 2019 realizo un estudio en Irán enrolando 45 niños con epilepsia refractaria, llevando un grupo control con solo dieta cetogénica y otro con dieta cetogénica basada en formula (Ketocal©), con seguimiento al mes, 3 meses y 6 meses, con un porcentaje de pacientes que disminuyo sus crisis a menos de 50% del basal en los pacientes en el grupo control al mes del 16.7%, a los 3 meses del 8.3% y a los 6 meses del 8.3%, en los pacientes con DC con Ketocal© se obtuvo la misma reducción al mes de 58.7%, a los 3 meses de 71.4% y a los 6 meses del 10% , siendo significativamente mayor en el grupo que se administraba Ketocal©. Así como también se encontró una mayor estancia en el estudio en los pacientes que se administraba Ketocal© al mes de iniciada la intervención con un 19% vs 75%, a los 3 meses 9.5 vs 54.2% y a los 6 meses 9.5 vs 41.7%, siendo la principal causa de exclusión del estudio la intolerabilidad de la dieta por presencia de efectos adversos, los cuales se presentaron en la primer semana en el grupo control.<sup>36</sup>

En 2021 se llevo a cabo un estudio acerca de una fórmula basada en triglicéridos de cadena media, donde se enrolaron 26 pacientes, 13 pacientes recibían una formula cetogénica estándar antes de cambiar a la formula con MCT, y 13 iniciaron directamente con esta fórmula. Con adecuada tolerancia, sin tener que discontinuar la terapia o realizar un cambio en la formula. Con una respuesta a la dieta de 96% aproximadamente en ambos grupos. Encontrándose sin crisis a los 3 meses posterior al inicio del tratamiento el 20%. Siendo el efecto adverso más frecuente reportado el estreñimiento.<sup>37</sup>

En 2017 en Brasil, Sampaio realizo un ensayo con 10 pacientes con epilepsia refractaria. Iniciando la DC en un ratio 2:1 , en la segunda semana se introdujo un ratio 3:1 con formula en polvo en 2 de las comidas y en la cuarta semana se incrementó a un ratio 4:1 continuando con fórmula en 2 de las comidas. Estos pacientes tenían entre 9 meses a 16 años. Posterior a los 3 meses de iniciado se evaluó la respuesta a la DC (reducción mayor al 50% de las crisis) la cual fue del 60% , encontrándose 1 paciente(10%) libre de crisis, con los siguientes efectos adversos reportados: estreñimiento, mareo e hipoactividad. Reportando 8 pacientes mejoría en la atención y la actividad. <sup>38</sup>

En Korea se llevo a cabo un estudio para evaluar la utilidad de fórmula líquida cetogénica, que está compuesta principalmente de aceite de oliva y soya, con un ratio de 4:1, llevando a cabo un estudio prospectivo en 28 niños con epilepsia refractaria, que fueron suplementados con leche cetogénica , la cual aportaba al menos el 50% de las calorías de la dieta. Se observo que todos los pacientes ganaron peso y talla, sin complicaciones mayores, tolerando adecuadamente la dieta el 85.7%, siendo reportado por los cuidadores ser una fórmula de preparación fácil. En cuanto a la reducción de las crisis el 57.1% de los pacientes reportaron una reducción mayor al 90% , con un deseo de continuar la dieta cetogénica del 85.7% de los familiares. <sup>39</sup>

Coppola en 2009 llevo a cabo un estudio donde valoro la eficacia y tolerabilidad de la dieta cetogénica en niños menores de 5 años, afectados por encefalopatías catastróficas,

incluyendo 38 niños, entre las edades de 3 a 5 años. Los niños empezaron una dieta 4:1 con Ketocal sola o soportada alrededor del 80% de su ingesta diaria de calorías. Con un tiempo promedio bajo la dieta de 10.3 meses. El 95% permaneció a los 3 meses, 73.7% por 6 meses y el 52.7% por 12 meses . Al seguimiento a los 12 meses 28.9% tenía una reducción mayor al 50% y el 23.7% se encontraba sin crisis. Los efectos adversos fueron reportados en el 65.8% que incluían mareo, estreñimiento, pérdida de peso, vomito, reflujo gastroesofágico, fiebre e hiperlipidemia.<sup>23</sup>

Weijenberg y colaboradores llevaron a cabo un estudio prospectivo, observacional en pacientes de 2 a 14 años, en la cual se inicio la dieta con una formula liquida a base de Ketocal 4:1, tomada oralmente o por tubo. Después de 6 semanas se agregaron alimentos solidos, el principal parámetro a medir fue la reducción de más del 50% de las crisis. Con un total de 16 pacientes, con respuesta inicial a los 14 días. Con una respuesta en cuanto a reducción de crisis (>50% de las crisis) de solo el 25% de los pacientes a las 4 semanas. A pesar de la poca respuesta, otra de las razones para continuar con la DC líquida fue la necesidad de menor medicación de emergencia y la mejora de la alerta, la función cognitiva (medida como la adquisición de hitos del desarrollo tales como empezar a hablar o caminar).<sup>40</sup>

Kossoff y su grupo de estudio en 2021 realizaron un estudio prospectivo, con dieta Atkins modificada con las proporciones ya establecidas previamente, pero con la suplementación con Ketocal©. Se enrolaron 30 pacientes, en los cuales al primer mes de seguimiento el 80% de los pacientes se encontraban con una reducción mayor del 50% de crisis, de los cuales el 37% tenían una reducción mayor al 90%, inclusive el 10% se encontraba libre de crisis. <sup>41</sup>

En nuestro protocolo se llevará a cabo con una dieta cetogénica clásica en el ratio de 3-4:1, complementado con una formula en polvo: Ketocal©, la cual es una fórmula de 1 kcal/ml. La cual es una fórmula con un ratio 4:1 complementado entre otros, con fibra para ayudar

al estreñimiento, el cual es uno de los principales efectos adversos reportados con la DC. La cual se encuentra complementada con aminoácidos, así como minerales tales como sodio, potasio, calcio, fosforo, magnesio; y vitaminas tales como vitamina A,D,E,K,C,tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B6, B12, ácido fólico, hierro, zinc, manganeso, cobre, colina, inositol, con una osmolaridad de 170 mOsmol/kg H<sub>2</sub>O.<sup>46</sup>

## Planteamiento del problema

La epilepsia es una de las enfermedades con mayor incidencia a nivel mundial, con una prevalencia estimada de 0.9% , estos pacientes el 70% aproximadamente responderá al manejo farmacológico con uno o dos fármacos antiepilépticos, sin embargo el 30% se encuentra en la denominada epilepsia refractaria sin respuesta a los tratamientos convencionales.

Una alternativa para el manejo de estos pacientes es la dieta cetogénica, la cual es una opción terapéutica que ha tenido un repunte en su uso desde hace 20 años y que se ha visto tiene una eficacia mayor al 50% para el control de crisis. Además de que se ha demostrado que además presenta un efecto beneficioso a nivel de la cognición, siendo una alternativa para el manejo en epilepsia refractaria indicada en pacientes desde la etapa de lactancia y como una alternativa cada vez con indicaciones mas tempranas.

No contamos con América Latina con un estudio de este tipo, y contamos con una cohorte a la que se le ha indicado dieta cetogénica desde hace más de 6 meses, ya habiendo tenido una valoración previa a los 3 meses, pretendiendo seguir con este seguimiento a largo plazo para identificar la efectividad y la seguridad de la dieta cetogénica.



## Pregunta de investigación

¿Cuál es la efectividad del tratamiento con dieta cetogénica a 6 meses de inicio de la misma en cuanto a disminución en el número de crisis motoras en el paciente pediátrico con epilepsia refractaria, así como sus efectos adversos?

## Justificación

Existe en la literatura evidencia de la efectividad de la dieta cetogénica en el manejo de algunos tipos de epilepsia, los grupos menos estudiados son los pediátricos probablemente debido a lo difícil de la instauración de la dieta y del apego a la misma, por lo que en pediatría constituye un reto para el clínico y para la familia ya que estos procesos son altamente discapacitantes para el paciente, impactando en su calidad de vida, así como en la de los cuidadores. En países como Estados Unidos, Argentina, el uso de dieta cetogénica ha logrado normarse en pacientes pequeños justo al inicio del tratamiento de sus epilepsias, lo cual ha permitido avances en cuanto al manejo de la epileptogénesis así como en el campo cognitivo, sueño y emocional, lo cual se refleja en una mejor calidad de vida del paciente de forma integral para cada uno de los pacientes, con un reflejo económico social, relacionado con internamientos, reinserción, campos escolares y laborales.

Se espera en la población pediátrica con epilepsia refractaria el poder utilizar intervenciones no farmacológicas en este caso la dieta cetogénica, para el control de crisis epilépticas, los cuales pueden reducir el número de fármacos antiepilépticos que consumen, así como un menor número de visitas al servicio de urgencias y días de estancia hospitalaria. Así como

el inicio de una intervención no farmacológica en nuestro país donde no se cuenta con la disponibilidad de todos los fármacos antiepilépticos y donde la necesidad del control de las crisis epilépticas es fundamental para el cuidado del neurodesarrollo y sus comorbilidades.

## Hipótesis

La dieta cetogénica clásica que incluya una fórmula cetogénica 4:1 logrará una reducción mayor al 50% en el número de crisis respecto al número de crisis basal posterior a 6 meses de uso en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria a tratamiento farmacológico.

## Objetivos

### General

Determinar la respuesta a los 6 meses en cuanto a la reducción de crisis epilépticas motoras a través del uso de dieta cetogénica complementada con fórmula keto en polvo en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria.

### Específicos

1. Realizar una comparación en cuanto a la respuesta respecto a la reducción de crisis epilépticas motoras a través del uso de dieta cetogénica a los 3 y 6 meses
2. Establecer los síndromes epilépticos con mejor respuesta a la dieta cetogénica.
3. Describir los efectos adversos más frecuentes asociados a la dieta cetogénica a largo plazo.

## Material y métodos

### Diseño del estudio

Se revisaran expedientes de pacientes de entre 6 meses a 17 años de edad de pacientes atendidos en la consulta externa del Hospital Infantil de México por las áreas de nutrición y neurología pediátrica y neurología pediátrica entre septiembre de 2019 a Diciembre de 2021. quienes se indico dieta cetogénica clásica complementada con fórmula en base polvo Ketocal®, con una relación 3-4-1, ,por al menos 6 meses como coadyuvante en el tratamiento de epilepsia refractaria que habían tenido más de 2 FAEs a dosis indicada e indicados para el tipo de epilepsia, sin respuesta favorable. , dicha dieta fue vigilada bajo el protocolo domiciliario. En la cual se llevaron a cabo mediciones de cetonas en orina con tiras reactivas de manera bisemanal. Con controles en la consulta externa inicialmente semanales, posteriormente con controles mensuales y por último trimestrales, con control metabólico realizando pruebas de función hepática, función renal, examen general de orina, así como perfil de lípidos

Se realizará un estudio descriptivo, ambilectivo en pacientes con epilepsia refractaria en tratamiento con dieta cetogénica, que acudan a la consulta externa del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el periodo de septiembre de 2019 a diciembre de 2022.

Se valorará el porcentaje de reducción de eventos epilépticos a los 6 meses, clasificándolos como libre de crisis a aquellos pacientes que han tenido una reducción del 100% de sus crisis, buena respuesta a aquellos que presentan una reducción <70% , moderada respuesta a los que presenten una reducción del 50 al 70% y respuesta leve a aquellos que presenten reducción menor del 50%.

Se buscarán datos para evaluar la efectividad, realizando una comparación entre el número inicial de crisis , a los 3 y 6 meses. Así como identificar los efectos secundarios de la dieta cetogénica.

#### Universo de estudio

Pacientes entre 6 meses y 17 años de edad con epilepsias refractarias con al menos 2 crisis motoras por semana y los cuales iniciaron tratamiento con DC desde hace 6 meses.

#### Criterios de inclusión

1. Pacientes que recibieron dieta cetogénica como tratamiento, siendo complementada con fórmula cetogénica 4:1 en polvo durante el periodo de seguimiento
2. Pacientes que cumplan con criterios de refractariedad considerados por la ILAE : 2 o más fármacos antiepilépticos que sean adecuados para su tipo de crisis, síndrome epiléptico y que se encuentren a dosis adecuadas.
3. Pacientes que cuenten con 2 o más crisis motoras por semana.

#### Criterios de exclusión

1. Pacientes que no puedan ser alimentados por vía enteral o que no cuenten con sonda de alimentación o gastrostomía
2. Pacientes quienes cuenten con padecimientos como deficiencia de carnitina, deficiencia de carnitina 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.

## Plan de análisis estadístico

Estadística descriptiva: Las variables cualitativas se expresaran en frecuencias absolutas y porcentajes, las cuantitativas en medidas de tendencia central y dispersión. Realizando una prueba paramétrica . T-Student.

## Descripción de variables

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	CLASIFICACIÓN METODOLÓGICA	ESCALA DE MEDICIÓN
<b>EDAD CRONOLÓGICA</b>	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento	Cuantitativa Discontinua	Edad en años
<b>SEXO</b>	Características biológicas que definen a los seres humanos como hombre o mujer.	Cualitativa Nominal	Masculino Femenino
<b>TIPO DE EPILEPSIA/ SÍNDROME EPILÉPTICO</b>	Clasificación de la ILAE	Cualitativa	Síndrome de Lennox Gastaut Síndrome de West Síndrome de Dravet Síndrome de FIRES Síndrome de Angelman Otras Epilepsias generalizadas
<b>CONTROL DE CRISIS EPILÉPTICAS</b>	Reducción de al menos 50% del número de crisis	Cualitativa Dicotómica	Sí/ No
<b>NÚMERO DE CRISIS EPILÉPTICAS</b>	Cantidad de crisis epilépticas que se presentan a la semana	Cuantitativa Discontinua	Número de crisis cuantificadas por semana el cual debera de ser mayor de 2.
<b>EVENTOS ADVERSOS LEVES</b>	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 , nauseas , estreñimiento, hipoglicemia, dolor abdominal o algún otro que NO interfieran en las actividades habituales del paciente.
<b>EFFECTOS ADVERSOS SEVEROS</b>	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	Cefalea, vómito, mareo , nauseas , estreñimiento, hipoglicemia, dolor abdominal o algún otro que tenga como resultado cualquier evento de los arriba mencionados.

## Resultados

Fueron un total de 28 pacientes analizados que acudieron a la consulta externa del Hospital Infantil de México, con diagnóstico de epilepsia refractaria bajo la definición de la ILAE, con falla al tratamiento con 2 o más fármacos antiepiléptico; bajo una dieta cetogénica clásica con un índice 3-4:1 suplementado con fórmula Ketocal©. Con una cohorte inicial de 29 pacientes con un seguimiento actual de 28 pacientes (96%), con una única perdida debido a fallecimiento de la paciente. La edad promedio fue de 3.75 años ,en etapa de lactante del 35.7%, preescolares 35.7%, escolares 25%, adolescentes 3.5%.(Grafica1). Con un porcentaje de mujeres del 64% y 36% hombres.

En los que hubo adecuado control, y apego a la dieta cetogénica, manteniendo controles bisemanales de cetonas en orina manteniendo niveles  $>8$  mmol/L.

En cuanto a los diagnósticos el 50% tienen el diagnóstico de Síndrome de Lennox Gastaut, el 21% con diagnóstico de Síndrome de West, el 14% epilepsia focal estructural no síndrónica, y el resto FIRES, epilepsia genética generalizada, síndrome de Angelman y síndrome de Dravet con un caso cada una respectivamente (3.5%). (Grafica 2)

Se estableció un promedio inicial de crisis del grupo de 62.8 (DE +- 86.7 [1-350]) crisis por semana. A los 3 meses de iniciada la dieta el promedio de crisis del grupo disminuyo a 37.67 (DE +-77.04[0-350]), con un intervalo de confianza de 95%, lo cual resulta significativo. A los 6 meses se promediaron 35.7 crisis semanales(DE+-82.1[0-350]) en la muestra , lo cual de la misma forma que a los 3 meses se mantiene como una reducción significativa. Comparando la respuesta a los 3 meses vs los 6 meses, hubo una disminución de 1.97 crisis semanales, sin ser estadísticamente significativo..(Tabla 1,2 y3.)

Presentando libertad de crisis, establecido como mantenerse 3 meses sin crisis motoras el 39.2% , con buena respuesta( reducción del  $\geq 70$ ) el 21%, con respuesta moderada

(reducción  $\geq 50$  a 70%) el 17%, respuesta leve (reducción  $< 50\%$ ) del 8% y sin respuesta el 10% , 3 pacientes(10%) aumentaron el número de crisis semanales. Siendo a nivel global la reducción de crisis  $\geq 50\%$  del 77%. (Grafica 3).

Con la siguiente respuesta de acuerdo con los diagnósticos :Reducción  $\geq 50\%$ -70% en síndrome de Lennox Gastaut del 7%.Con una reducción  $> 70\%$  en síndrome de Lennox Gastaut del 64%, en síndrome de West del 66% y en epilepsia focal estructural del 50%. El resto de los diagnósticos contamos con un único paciente respectivamente, por lo que no es valorable esta respuesta. (Grafica 4).

No se reportaron efectos adversos en el 65%, de los pacientes que presentaron efectos adversos ninguno reportado como efectos adverso grave. Presentando el 7% vómito y el 28% estreñimiento, únicamente un paciente reportando ambos efectos adversos.( Grafica 5).

## Discusión

La dieta cetogénica ha demostrado ser una intervención eficaz y segura en el manejo de la epilepsia refractaria, con un incremento en el interés a nivel mundial de la misma en las últimas 2 décadas, sin embargo con poca investigación en la población latina.

En el metaanálisis realizado por Rezai y colaboradores, se observó una reducción en el número de crisis del 53% de las crisis epilépticas al tercer mes y 46% al 6to mes, igualmente Neal en Reino Unido reportó a los 3 meses en los pacientes con DC clásica una reducción del 66.5% de las crisis a los 3 meses y un 48.5% de las crisis a los 6 meses. Y en el caso de estudios donde la dieta se basó en fórmula cetogénica Sampaio evaluó la respuesta los 3 meses con una libertad de crisis del 10% y una reducción mayor al 50% del

60%, de igual manera Karimzadeh reporto una reducción de crisis mayor al 50% a los 6 meses 10%, con una respuesta previa a los 3 meses de 71.4%. De acuerdo a lo anterior expuesto nos mantenemos cerca del promedio de eficacia con lo reportado en la literatura mundial. Sin embargo en nuestro estudio hemos observado que en cuanto al mantenimiento de control de crisis a los 6 meses es mayor que lo reportado a nivel mundial, donde suele decaer el porcentaje de respuesta a los 6 meses respecto a los 3 meses. Respecto a lo reportado en la literatura podemos establecer un mejor apego a la DC probablemente debido a la complementación con formula en polvo lo cual facilita la preparación y el mantenimiento adecuado de niveles de cetonas en orina , es interesante el observar como la reducción más significativa en cuanto a número de crisis es a los 3 meses de iniciada la dieta cetogénica , misma respuesta que se mantiene a lo largo de los 6 meses de seguimiento , siendo llamativo que a partir del 3er mes de iniciada la DC y a los 6 meses no se muestra una reducción significativa de crisis lo cual nos hace suponer que los pacientes considerados como buenos respondedores tendrán una respuesta significativa tan pronto a los 3 meses de iniciada la dieta cetogénica y que este descenso en crisis parece mantenerse estable a lo largo de 6 meses .

En cuanto a la libertad de crisis se ha reportado en la revisión hecha en Cochrane una libertad de crisis en el 55% de los pacientes, y el 85% alcanzo una reducción de crisis mayor al 50%; en la India por Neena un 8.1% de libertad de crisis a los 3 meses en el 55% de los pacientes, y el 85% alcanzando una reducción de crisis mayor del 50% , en la revisión realizada por Radhika se ven tasas de respuesta desde 25 a 75% en reducción de crisis mayores al 50% a los 6 meses . En nuestra serie encontramos una libertad de crisis del 39.2% , con una reducción de crisis > 50% del 77% , teniendo mayor respuesta en cuanto a disminución de crisis (reducción> 50% ) que lo reportado por la literatura, teniendo una respuesta intermedia en cuanto a lo reportado por la literatura en cuanto a la libertad de crisis.



Tenemos conocimiento de que dentro de los síndromes incluidos en nuestro estudio , los que presentan una mayor respuesta a la dieta cetogénica son el Síndrome de Angelman, espasmos infantiles, FIRES, en las que de acuerdo a la literatura tuvimos una respuesta mayor del 50% en la reducción de crisis; sin embargo en nuestra población la gran mayoría son pacientes con diagnóstico de Síndrome de Lennox Gastaut, en los que la literatura reporta una respuesta del 40-50% en reducción de las crisis , difiriendo de lo encontrado en nuestra población donde presentaron una reducción mayor del 50% el 71% de nuestros pacientes.

La DC ha sido una intervención que previamente estaba restringida para niños mayores de 2 años de edad, actualmente se conoce que puede ser una intervención segura y eficaz en el control de crisis. Observando en nuestra población que los dos grupos mas grandes fueron los niños en etapa de lactante, así como en etapa preescolar, sin presentar ningún efecto adverso grave, y sin interferir en el crecimiento y ganancia ponderal, por lo que consideramos es una estrategia útil y que debe ser considerada como manejo temprano en epilepsias que ya se conocen respondedoras a dieta cetogénica tales como Síndrome de West.

Dentro de los efectos adversos, se reporta estreñimiento y vomito, muy parecido a lo encontrado por diversos autores, los cuales no reportan efectos adversos graves y en su gran mayoría reportan estreñimiento o alteraciones gastrointestinales. Tales efectos adversos han sido transitorios y que se han podido resolver con el manejo médico.

Otra área de interés importante y que valdría la pena evaluar con nuevos estudios, es la mejora en el área cognitiva; sugiriendo realizar evaluaciones neuropsicológicas, así como valorar la adquisición de hitos del desarrollo, principalmente en el lenguaje y en el motor grueso, ya que gran parte de los familiares nos lo reportaron como una respuesta secundaria posterior al inicio de la dieta cetogénica, sin contar con valoraciones objetivas de lo expuesto anteriormente.

Por lo que en el manejo de la epilepsia refractaria, nos debemos plantear la posibilidad de realizar intervenciones no farmacológicas más tempranas, sobre todo en padecimientos que se conocen respondedores a dieta cetogénica, vigilando la respuesta, los efectos adversos, la tolerancia a la dieta, así como una vigilancia metabólica periódica.

## Conclusión

Con los resultados obtenidos se concluye que la dieta cetogénica es una intervención efectiva y segura, que reduce significativamente (arriba de 50%) el número de crisis motoras, con mínimos efectos adversos. Contábamos con un seguimiento a corto plazo donde se había demostrado la eficacia y efectividad, requiriendo un estudio a mayor plazo para valorar la permanencia de la respuesta a esta intervención. Siendo de los pocos estudios que se han llevado a cabo en nuestro país y a nivel de América Latina. Con los resultados reportados podemos concluir que podemos establecer la reducción de crisis mas rápida durante los primeros 3 meses de inicio de la DC, misma reducción que se mantiene de manera estable hasta los 6 meses de uso , estableciendo también que de los 3 a los 6 meses de uso continuo de DC no logramos observar una mayor reducción significativa en cuanto al número de crisis , por lo que nuestro trabajo establece que los primeros 3 meses de dieta cetogénica son fundamentales para poder entender la respuesta que el paciente tendrá al tratamiento lo cual puede facilitar de manera clara la toma de decisiones, el mantenimiento de tratamiento a largo plazo, así como posteriormente la reducción de tratamiento farmacológico.

Así mismo contamos con una población con pacientes en etapa de lactante donde se han realizado pocos estudios por el temor a la detención del crecimiento, el riesgo de desnutrición, así como los efectos adversos, abriendo una oportunidad para el seguimiento de los pacientes con inicio de dieta cetogénica de forma temprana en epilepsias refractarias en las que se conoce su historia natural catastrófica con buena respuesta a la dieta cetogénica, y valorar como afecta a su crecimiento, desarrollo y efectos adversos a largo plazo.

## Cronograma de actividades

ACTIVIDAD / MES 2022-2023	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO
DISEÑO DE PROTOCOLO								
REVISIÓN DE BIBLIOGRAFÍA								
ANÁLISIS DE DATOS								
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS								
PRESENTACIÓN DE TESIS								

## Referencias bibliográficas

1. Kumar G. Evaluation and management of drug resistant epilepsy in children, *Curr Prob Pediatr Adolesc Health Care*, 51(7):101035, 2021
2. Kwan P, Brodie MJ . Early identification of refractory epilepsy *N Engl Med*, 334(5):314-9, 2000
3. Kwan P., Arzimanoglou A. , et al. Definition of drug resistant epilepsy:Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51(6):1069–1077, 2010
4. González E, Sullivan J. Advances in the treatment of drug-resistant pediatric epilepsy. *Semin Neurol*. 2020 Apr;40(2):257-262.
5. Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008 Nov;49 Suppl 8:3-5.
6. Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The ketogenic diet:one decade later. *Pediatrics*. 2007 Mar; 119(3):535-43.
7. Walczyk T, Wick JY. The Ketogenic Diet:Making a Comeback. *Cosnult Pharm*.2017 Jul 1;32(7):388-396.
8. Barzegar M, Afhan M, Tarmahi V, Behtari M, Rahimi Khamaneh S, Raeisi S. Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *Nutr Neurosci*.2021 Apr;24(4):307-316.
9. Yellen G. Ketone bodies, glycolysis, and KATP channels in the mecanismo of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008 Nov;49 Suppl 8 (Suppl 8):80-2
10. Melo TM, Nehlig A, Sonnewald U. Neuronal-gliial interactions in rats fed a ketogenic diet. *Neurochem Int*. 2006 May-Jun;48(6-7):498-507.
11. Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia*.2007 Jan;48(1)43-58.

12. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Groppe G, Muhlechner A, Samuelli S, Grabner V, Abraham K, Benninger F, Feucht M. The ketogenic diet in infants—Advantages of early use. *Epilepsy Res.* 2015 Oct;116:53-8.
13. Kossoff EH, Charlie Foundation, Practice committee of the child neurology society, international ketogenic diet study group, et. Al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the international ketogenic diet study group. *Epilepsia.* 2009 Feb;50(2):304-17.
14. Klepper J, Akman C et. Al. Gut 1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open.* 2020 Aug 13;5(3):354-365.
15. Chida R, Shimura M, Nishimata S, Kashiwagi Y, Kawahima H. Efficacy of ketogenic diet for pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Pediatr Int.* 2018 Nov;60(11):1041-1042.
16. Liu H, Yang Y, Wang Y, Tang H, Zhang F, Zhang Y, Zhao Y. Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies. *Epilepsia Open.* 2018 Feb 19;3(1):9.17
17. Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic diet. *Can J Neurol Sci.* 2013 Mar;40(2):158-67.
18. Neal EG, Chaffee H, Schwartz RH, et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1109-1117-
19. Seo JH, Lee YM, Lee JS, Kang HC, Kim HD. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid: nonlipid ratios—comparison of 3:1 with 4:1 diet. *Epilepsia* 2007 Apr;48(4):801-5.
20. Hosain SA, La VEGA-Talbott M, Solomon GE. Ketogenic diet in pediatric epilepsy patients with gastrostomy feeding. *Pediatr Neurol.* 2005 Feb;32(2):81:3.
21. Kossoff EH, McGrogan JR, Freeman JM. Benefits of an all-liquid ketogenic diet. *Epilepsia.* 2004 Sep ;45(9):1163
22. Ashrafi MR, Hosseini SA, Zamani GR, Mohammadi M, Tavassoli A, Badv RS, Heidari M, Karimi P, Malamiri RA. The efficacy of the ketogenic diet in infants and young children with refractory epilepsies using a formula-based powder. *Acta Neurol Belg.* 2017 Mar;117(1):175-182.
23. Coppola G, Verrotti A, Ammendola E, Operto FF, Cortese RD, Signorile G, Pascotto A. Ketogenic diet for the treatment of catastrophic epileptic encephalopathies in childhood. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010 May;14(3):229-34

24. Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, Lee JS, Kim JT, Kim HD, Kang HC. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2016 Jan;57(1):51-8.
25. Poorshiri B, Barzegar M, Tahmasebi S, Shiva S, Raeisi S, Ebadi Z. The efficacy comparison of classic ketogenic diet and modified Atkins diet in children with refractory epilepsy: a clinical trial. *Acta Neurol Belg*. 2021 Apr;121(2):483-487.
26. Grocott OR, Herrington KS, Pfeifer HH, Thiele EA, Thibert RL. Low glycemic index treatment for seizure control in Angelman syndrome: A case series from the Center for Dietary Therapy of Epilepsy at the Massachusetts General Hospital. *Epilepsy Behav*. 2017 Mar;68:45-50.
27. 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.
28. Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic diet. *Can J Neurol Sci*. 2013 Mar;40(2):158-67.
29. Kang HC, Lee YJ, Lee JS, Lee EJ, Eom S, You SJ, Kim HD. Comparison of short-versus long-term ketogenic diet for intractable infantile spasms. *Epilepsia*. 2011 Apr;52(4):781-7.
30. Sourbron J, Klinkenberg S, van Kuijk SMJ, Lagae L, Lambrechts D, Braakman HMH, Majoie M. Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Childs Nerv Syst*. 2020 Jun;36(6):1099-1109.
31. Sondhi V, Agarwala A, Pandey RM, Chakrabarty B, Jauhari P, Lodha R, Toteja GS, Sharma S, Paul VK, Kossoff E, Gulati S. Efficacy of Ketogenic Diet, Modified Atkins Diet, and Low Glycemic Index Therapy Diet Among Children With Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2020 Oct 1;174(10):944-951
32. Cabrera AM, Fain H, Fain B, Muniategui J, Buiras VM, Galicchio S, Cacchia PA, Retamero M, Ocampo RP, Porto MB. Tratamiento de la epilepsia refractaria. Comparación entre la dieta cetogénica clásica y la de Atkins modificada en cuanto a eficacia, adherencia y efectos indeseables [Treatment of refractory epilepsy. A comparison between classic ketogenic diet and modified Atkins diet in terms of

- efficacy, adherence, and undesirable effects]. *Nutr Hosp*. 2021 Dec 9;38(6):1144-1148. Spanish.
33. Rezaei S, Abdurahman AA, Saghadzadeh A, Badv RS, Mahmoudi M. Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Neurosci*. 2019 May;22(5):317-334.
  34. Baby N, Vinayan KP, Pavithran N, Grace Roy A. A pragmatic study on efficacy, tolerability and long term acceptance of ketogenic diet therapy in 74 South Indian children with pharmaco-resistant epilepsy. *Seizure*. 2018 May;58:41-46.
  35. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross JH. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1109-17.
  36. Karimzadeh P, Moosavian T, Moosavian HR. Effects of a Formula-Based Ketogenic Diet on Refractory Epilepsy in 1 to 3 Year-Old Patients under Classic Ketogenic Diet. *Iran J Child Neurol*. 2019 Fall;13(4):83-90.
  37. Wheeler CE, Temkit M, Wilfong AA, Vanatta L, Jarrar R. Efficacy and tolerability of a whey-based, medium-chain triglyceride-enhanced ketogenic formula in children with refractory epilepsy: A retrospective study. *Seizure*. 2021 Oct;91:29-33.
  38. Sampaio LPB, Takakura C, Manreza MLG. The use of a formula-based ketogenic diet in children with refractory epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017 Apr;75(4):234-237.
  39. Yun Jin Lee, Hoon-Chul Kang et.al. Usefulness of liquid ketogenic milk for intractable childhood epilepsy. *European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*, 2010 , e203-e207.



40. Weijenberg A, van Rijn M, Callenbach PMC, de Koning TJ, Brouwer OF.  
Ketogenic Diet in Refractory Childhood Epilepsy: Starting With a Liquid  
Formulation in an Outpatient Setting. *Child Neurol Open*. 2018 May 29;5:
41. Kossoff EH, Dorward JL, Turner Z, Pyzik PL. Prospective study of the modified  
atkins diet in combination with a ketogenic liquid supplement during the initial  
month. *J Child Neurol*. 2011 Feb;26(2):147-51.
42. Nutrica.KetoCal 4:1 A nutritionally complete, powdered feed, very high in fat and  
low in carbohydrate, enriched with fiber and LCs. Published May 2016.

## Anexos

	<i>Promedio</i>	<i>Desviación estandar</i>	<i>IC 95%</i>	
<i>Crisis Iniciales</i>	62.85714	86.70713	29.2353	96.47866
<i>Crisis a 3 meses</i>	37.67857	77.04354	7.804204	67.5594
<i>Diferencia</i>	25.17857			<i>P=0.0019</i>
<i>Reducción</i>	40%			

IC: Intervalo de Confianza

Tabla 1. Promedio global de crisis semanales al inicio de la dieta cetogénica y a los 3 meses de iniciado el tratamiento. Se muestra la diferencia entre ambas mediciones, con el porcentaje de reducción de crisis, demostrando significancia estadística ( $P=0.0019$ ) a los 3 meses de inicio de la DC .

	<i>Promedio</i>	<i>Desviación estandar</i>	<i>IC 95%</i>	
<i>Crisis iniciales</i>	62.85714	86.70713	29.2353	96.47866
<i>Crisis a 6 meses</i>	35.71429	82.1236	3.870078	67.55849
<i>Diferencia</i>	27.14286			<i>P=0.0255</i>
<i>Reducción</i>	43.18%			

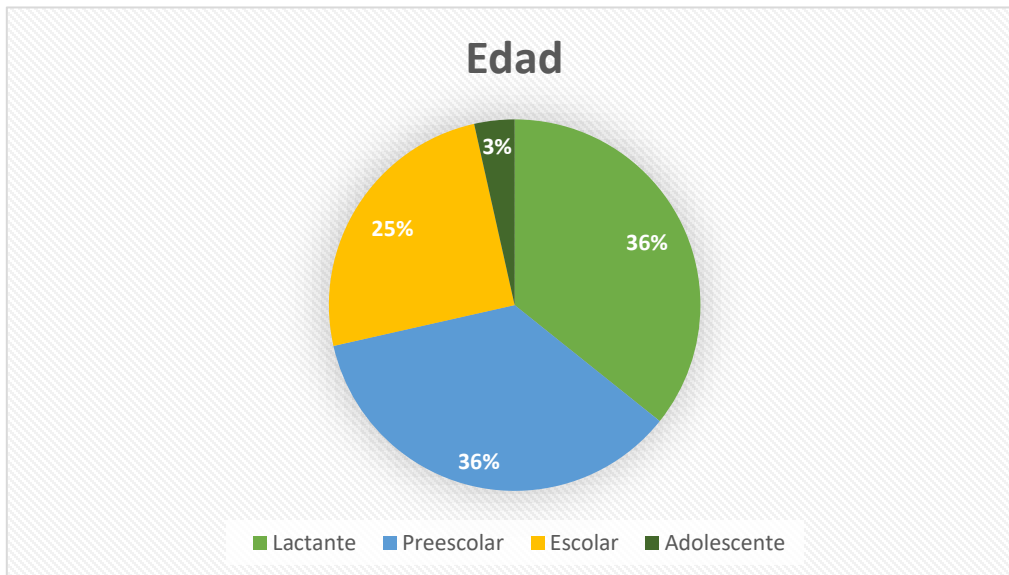
IC: Intervalo de Confianza

Tabla 2. Promedio global de crisis semanales al inicio de la dieta cetogénica y a los 6 meses de iniciado el tratamiento. Se muestra la diferencia entre ambas mediciones, con el porcentaje de reducción de crisis, demostrando significancia estadística ( $P=0.0255$ ) a los 6 meses de inicio de la DC .

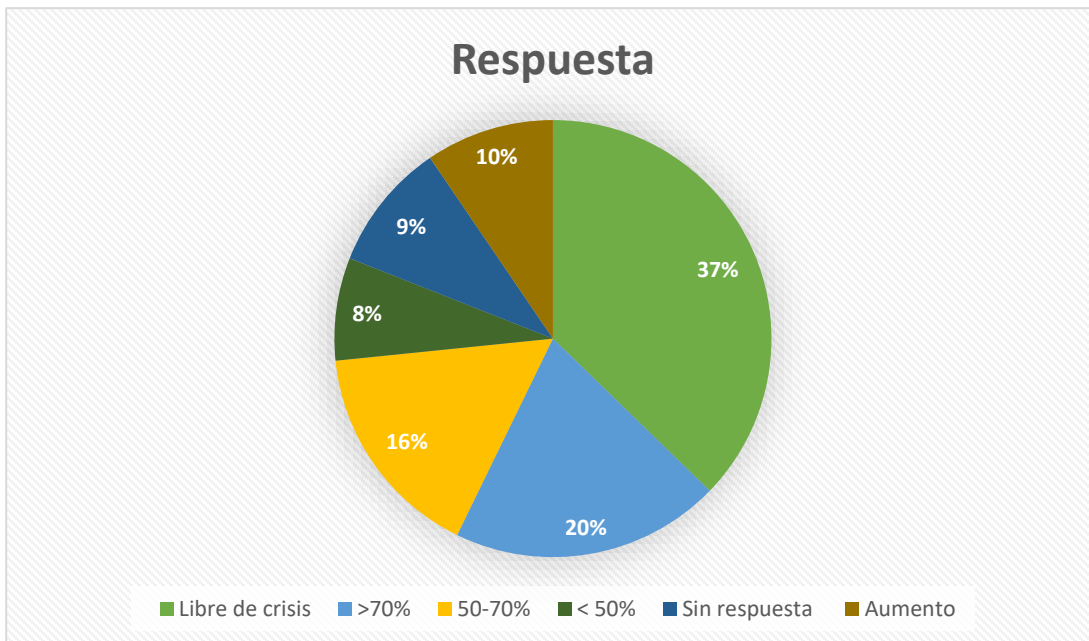
	Promedio	Desviación estandar	IC , 95%
Crisis a 3 meses	37.67857	77.04354	7.804204
Crisis a 6 meses	35.71429	82.1236	3.870078
Diferencia	1.964286		$P=0.3726$
Reducción	5.2%		

IC: Intervalo de Confianza

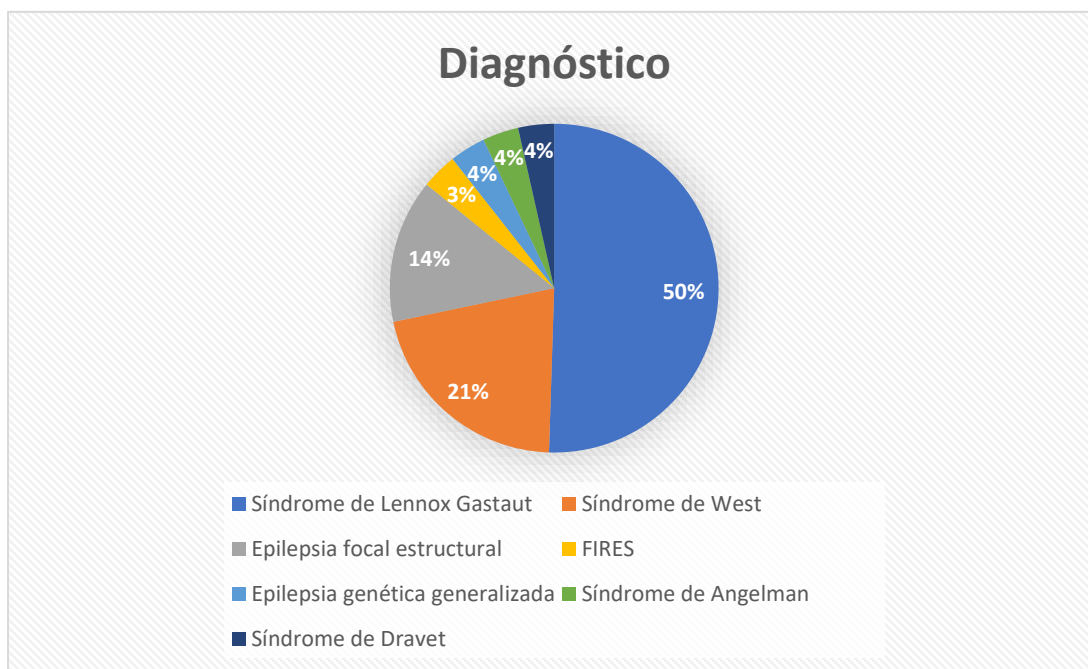
Tabla 3. Promedio global de crisis semanales a los 3 y a los 6 meses de iniciado el tratamiento. Se muestra la diferencia entre ambas mediciones, con el porcentaje de reducción de crisis, sin significancia estadística  $P=0.3726$  entre los 3 y 6 meses de iniciada la dieta cetogénica



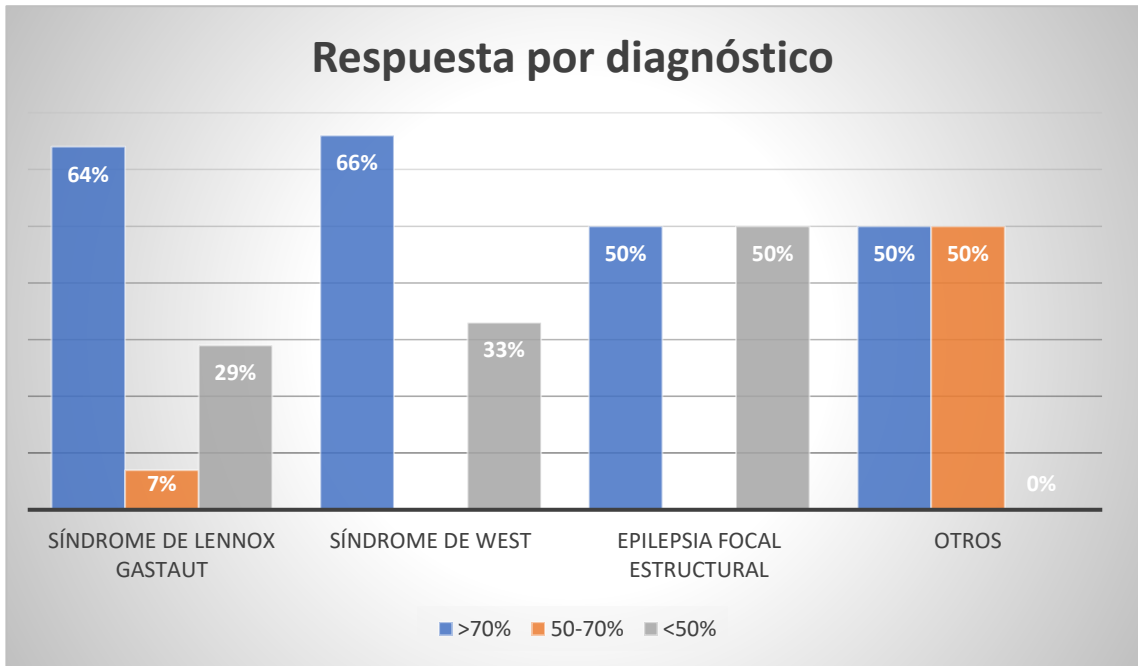
Gráfica 1. Porcentaje de grupos de edad de pacientes que recibieron dieta cetogénica



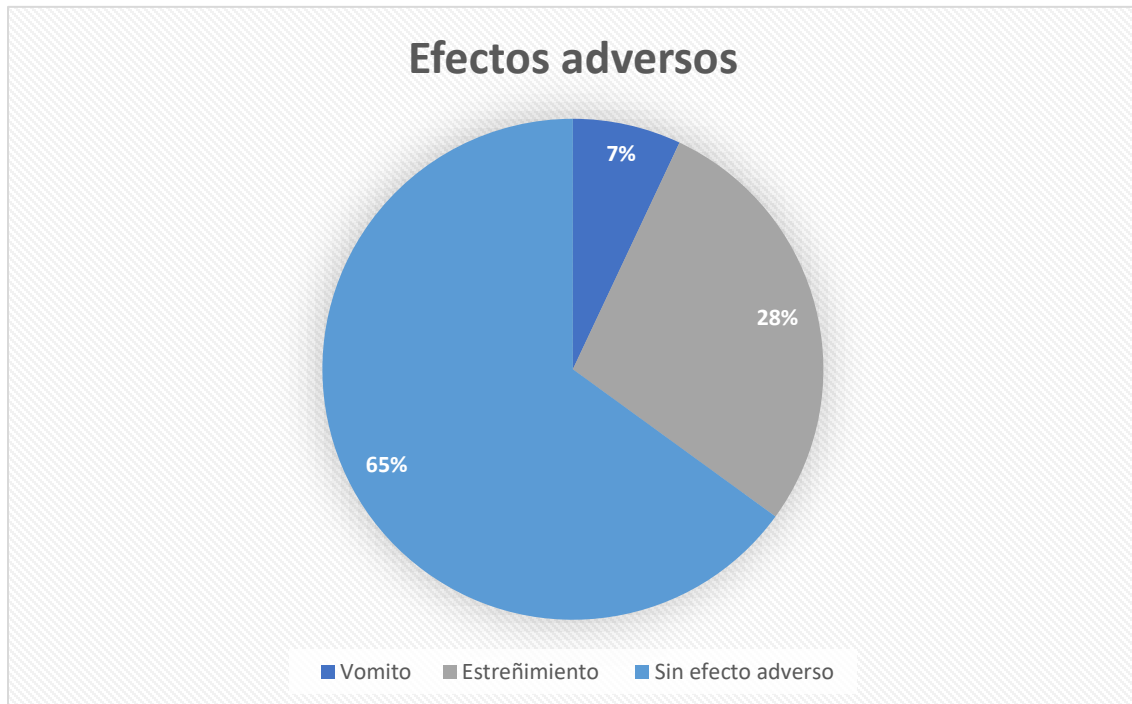
Gráfica 2. Porcentaje de reducción en número de crisis semanales.



Gráfica 3. Porcentaje de los diagnósticos que presentan los pacientes.



Gráfica 4. Porcentaje de reducción en número de crisis que presentaron de acuerdo al diagnóstico.



Gráfica 5. Porcentaje de efectos adversos presentados.