



Universidad de la República, Facultad de Medicina, Centro Hospitalario Pereira Rossell

# **Dieta cetogénica en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria en el Centro Hospitalario Pereira Rossell**

Protocolo de investigación de monografía de pregrado de la carrera Doctor en Medicina  
Ciclo de Metodología Científica II-2021, grupo 15

## **Autores:**

Melanie Demirdjian<sup>1</sup>

Aline Franco<sup>1</sup>

Florencia Gutierrez<sup>1</sup>

Romina Icardi<sup>1</sup>

Micaela Melendrez<sup>1</sup>

Victoria Trinidad<sup>1</sup>

## **Tutores:**

Alfredo Cerisola<sup>2</sup>

Lucia Cibils<sup>2</sup>

Melania Rosas<sup>2</sup>

<sup>2</sup> Policlínica de Neuropediatria del Centro Hospitalario Pereira Rossell,  
Montevideo, Uruguay

<sup>1</sup> Estudiantes cursando Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina,  
Universidad de la República, Montevideo, Uruguay, 2021

**Versión 1. Montevideo, 2021**

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

Resumen	4
Introducción	5
Marco teórico	5
Objetivos	11
Metodología:	11
-Población	11
-VARIABLES de estudio	12
-Efectividad	12
-Efectos secundarios	12
-Aspectos éticos	13
Resultados:	13
-Implementación de la demografía, dieta y diagnósticos observados	13
-Evaluación de eficacia	15
-Efectos adversos	15
-Seguimiento	17
Discusión	17
Conclusiones	18
Referencias bibliográficas	19
Anexos	20

## **INDICE DE FIGURAS**

Tabla 1: Características demográficas, dietéticas y diagnósticos clínicos/etiológicos observados 14

Gráfico 1: Porcentaje de reducción de frecuencia de crisis 15

Tabla 2: Respuesta a la dieta cetogénica 16

## **RESUMEN**

La dieta cetogénica (DC) es un tratamiento no farmacológico utilizado como un método alternativo para el manejo de la epilepsia refractaria. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la eficacia de la dieta cetogénica en pacientes con epilepsia refractaria, sobre el control de crisis y el desempeño neurocognitivo. Los objetivos secundarios fueron evaluar la variación en el número de fármacos antiepilépticos, las razones para suspender la dieta y los efectos adversos. La metodología utilizada fue un análisis descriptivo retrospectivo de historias clínicas de pacientes pediátricos con epilepsia refractaria, bajo tratamiento con dieta cetogénica en un período comprendido entre abril 2014 y abril 2021. En el total de los pacientes (n=11) la dieta utilizada fue la clásica. En este estudio la edad media de inicio fue de 4.7 años, observándose en el 69% de los pacientes estudiados, una reducción de la frecuencia de las crisis de más del 50%. La etiología observada más frecuente fue etiología desconocida, estando presente en cuatro pacientes, seguido por diagnóstico clínico de Síndrome de West. Con respecto a la calidad de vida, se evidenció una franca mejoría en cada uno de los pacientes. Los efectos adversos más frecuentemente observados fueron hipercolesterolemia (n=5) y estreñimiento (n=3). La dieta cetogénica es una herramienta terapéutica efectiva frente a la epilepsia refractaria, manteniendo una relativa seguridad en la mayoría de los casos. Asimismo, genera un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes y sus familias, con un grado de satisfacción favorable. Se considera pertinente realizar futuros estudios con un mayor tamaño muestral para adquirir resultados más confiables. Este estudio puede servir como apertura para futuras investigaciones en nuestro país sobre la dieta cetogénica en la población pediátrica con epilepsia refractaria uruguaya.

Palabras clave: Epilepsia refractaria; dieta cetogénica; pacientes pediátricos; Uruguay

## **ABSTRACT**

The ketogenic diet (DC) is a non-pharmacological treatment used as an alternative method for the management of refractory epilepsy. The main objective of this study was to evaluate the efficacy of the ketogenic diet in patients with refractory epilepsy, on seizure control and neurocognitive performance. Secondary objectives were to assess the variation in the number of antiepileptic drugs, the reasons for discontinuing the diet, and adverse effects. The methodology used was a retrospective descriptive analysis of medical records of pediatric patients with refractory epilepsy, under treatment with a ketogenic diet in a period between April 2014 and April 2021. In all the patients (n = 11) the diet used was the classic one. In this study, the average age of onset was 4.7 years, and in 69% of the studied patients, a reduction in the frequency of seizures of more than 50% was observed. The most frequent etiology observed was unknown etiology, being present in

four patients, followed by West syndrome. With regard to quality of life, a clear improvement was evidenced in each of the patients. The most frequently observed adverse effects were hypercholesterolemia (n = 5) and constipation (n = 3). The ketogenic diet is an effective therapeutic tool against refractory epilepsy, maintaining a relative safety in most cases. Likewise, it generates a positive impact on the quality of life of patients and their families, with a favorable degree of satisfaction. It is considered pertinent to carry out future studies with a larger sample size to obtain more reliable results. This study may serve as an opening for future research in our country on the ketogenic diet in the Uruguayan pediatric population with refractory epilepsy.

Keywords: Refractory epilepsy; ketogenic diet; pediatric patients; Uruguay

## **INTRODUCCIÓN**

La epilepsia refractaria o farmacorresistente se puede definir como la epilepsia que no responde a dos o más fármacos antiepilépticos correctamente indicados y bien tolerados, en monoterapia o politerapia y representa del 20 al 30% de las epilepsias infantiles <sup>(1-2)</sup>.

La dieta cetogénica (DC) es un tratamiento no farmacológico, el cual tiene un efecto anticonvulsivante y debería considerarse en todos aquellos casos en los que se defina una epilepsia refractaria y para varios síndromes epilépticos quizás incluso antes <sup>(3)</sup>. Hay 4 dietas cetogénicas principales, y la elegida debe individualizarse según la situación familiar y del niño, la DC clásica, la dieta Atkins modificada, la dieta con triglicéridos de cadena media, y la dieta con bajo índice glucémico <sup>(3)</sup>. La dieta cetogénica clásica ha sido utilizada continuamente desde 1921 <sup>(4)</sup>.

Partiendo de la efectividad ampliamente demostrada en los últimos 20 años a nivel mundial en el control de epilepsias refractarias con la DC (5-8), es nuestro interés conocer y documentar la efectividad de este tratamiento en nuestros pacientes. Al día de hoy no contamos con estudios de efectividad de este tratamiento en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria en nuestro país.

## **MARCO TEÓRICO**

La epilepsia es un trastorno neurológico caracterizado por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas, que afecta al 0,5-1% de los niños <sup>(9)</sup>.

Aproximadamente entre el 20% y el 35% de los niños con epilepsia son resistentes a los medicamentos, habiendo fallado dos esquemas de fármacos antiepilépticos (FAE) tolerados y elegidos de manera apropiada para lograr el control de las convulsiones <sup>(1-2)</sup>. El control temprano de las convulsiones se asocia con un mejor resultado del desarrollo, pero muchas de las epilepsias que se presentan en la infancia tienen un pronóstico precario para el control de las crisis <sup>(8)</sup>.

La dieta cetogénica (DC) es un tratamiento no farmacológico y efectivo utilizado como un método alternativo para el manejo de la epilepsia refractaria desde 1921 <sup>(4)</sup>.

La DC consiste en la selección de alimentos que aportan un alto contenido en grasas, un bajo contenido en hidratos de carbono y un aporte de proteínas recomendados para la edad del paciente.

La proporción de grasas es de tres a cinco veces mayor que la suma de hidratos de carbono y proteínas. Es una dieta rígida, matemáticamente calculada, individual y médicamente controlada <sup>(10)</sup>. Existen distintos tipos de DC, diseñadas para mejorar el cumplimiento de la misma al aumentar la palatabilidad y la diversificación alimentaria y disminuir los efectos secundarios.

Hoy en día existen diferentes modalidades; la DC clásica, la DC con triglicéridos de cadena media, la dieta de Atkins modificada y la dieta con bajo índice glucémico <sup>(4,10)</sup>.

Ya desde la Antigüedad se sabía que el ayuno provocaba una mejoría en el control de las convulsiones en pacientes epilépticos. Sin embargo, la primera evaluación científica del uso de la manipulación dietética fue comunicada por Guelpa y Marie en 1911 <sup>(11)</sup>. A continuación, fue Geyelin <sup>(12)</sup> quien confirmó que las crisis convulsivas cesaban con el ayuno absoluto. En 1921 en la Clínica Mayo, Wilder <sup>(4)</sup> sugirió que una dieta con un alto contenido de grasas y con un bajo porcentaje de carbohidratos tendría una respuesta metabólicamente similar al ayuno. En 1925, Peterman publicó el cálculo de la DC y su implantación en condiciones similares a la actual DC clásica <sup>(13)</sup>. Finalmente, fue en el Hospital Johns Hopkins donde se comenzó a aplicar la DC para tratar a pacientes con epilepsia refractaria <sup>(14)</sup>. En los años cuarenta, con la aparición de los nuevos FAE, la DC cayó en desuso; sin embargo, en los últimos 20 años resurgió como tratamiento de la epilepsia refractaria a medida que se demostró mayor efectividad con ella y conforme no se obtuvieron los resultados esperados con los nuevos FAE <sup>(15)</sup>. Hoy en día se considera que la DC es una terapia opcional segura y efectiva no sólo para niños <sup>(16)</sup>, sino también para adultos con epilepsia refractaria <sup>(14)</sup>.

#### Mecanismo de acción:

Durante el ayuno, el cuerpo humano metaboliza mediante la lipólisis los depósitos de grasa y los ácidos orgánicos a través de la beta oxidación, dando lugar a los diferentes cuerpos cetónicos (CC), (acetoacetato, b-hidroxiacetato y acetona). Estos metabolitos pueden ser utilizados como precursores energéticos y generar adenosin trifosfato (ATP). La DC estimula los efectos metabólicos del ayuno, forzando al cuerpo humano a utilizar la grasa como fuente de energía.

Los cambios metabólicos relacionados con las propiedades asociadas a la DC, aunque no se limitan a estos, incluyen cetosis, disminución de la glucosa, elevación de los niveles de ácidos

grasos y mejora de las reservas bioenergéticas. Los CC suponen sustratos alternativos para su utilización en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos e incrementan la función mitocondrial.

Se han propuesto diferentes mecanismos que incluyen cambios en la producción de ATP por parte de las neuronas, lo que las hace más resilientes en las condiciones metabólicas que ocurren durante las crisis; cambios en el pH cerebral que disminuye la excitabilidad neuronal; efectos inhibitorios directos de los CC y/o ácidos grasos sobre los canales iónicos; y cambios en el metabolismo de determinados aminoácidos favoreciendo la síntesis del neurotransmisor inhibitorio ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA). Los efectos neuronales directos inducidos por la DC pueden implicar la modulación de canales de K sensibles a ATP, una mayor neurotransmisión purinérgica (adenosina) y GABAérgica, un aumento de la expresión del factor neurotrófico cerebral consecuencia de la restricción glicolítica, la atenuación de la neuroinflamación, así como una expansión de las reservas energéticas y la estabilización del potencial de membrana neuronal gracias a una mejor función mitocondrial.

La DC debe ser fuertemente considerada en un niño en el que han fallado 2 fármacos antiepilépticos.

Es el tratamiento de elección para:

- Deficiencia del transportador de Glucosa tipo 1 (GLUT-1)
- Deficiencia de Piruvato Deshidrogenasa (PDH)

Síndromes epilépticos y condiciones en las cuales la DC ha sido consistentemente reportada como más beneficiosa (>70%) que el promedio del 50% de respuesta para DC (definida como >50% de reducción de crisis)<sup>2</sup>

- Síndrome de Dravet
- Epilepsia con crisis mioclono-astáticas (síndrome de Doose)
- Síndrome de Epilepsia Relacionada con Infección Febril (FIRES)
- Espasmos infantiles (Síndrome de West)
- Síndrome de Otahara
- Status epilepticus super-refractarios focal y mioclónico
- Esclerosis tuberosa
- Enfermedad mitocondrial del Complejo 1
- Síndrome de Angelman

Condiciones en las cuales la DC ha sido reportada como moderadamente beneficiosa (no mejor que la respuesta promedio a la terapia dietética o en reporte de casos limitados a un único centro)<sup>(3)</sup>

- Encefalopatía por CDKL5
- Epilepsia ausencia de la niñez
- Epilepsia mioclónica juvenil
- Síndrome de Landau-Kleffner
- Síndrome de Lennox-Gastaut
- Epilepsia por malformaciones corticales
- Epilepsia con crisis focales migratrices del lactante
- Encefalopatía epiléptica con punta onda continua durante el sueño lento
- Deficiencia de adenilsuccinato liasa
- Glucogénesis tipo V
- Enfermedad de Lafora
- Deficiencia de fosfofructokinasa
- Síndrome de Rett
- Panencefalitis subesclerosante subaguda (SSPE)

Los siguientes errores innatos del metabolismo implican una contraindicación absoluta a la realización de la DC.

- Deficiencia primaria de carnitina.
- Deficiencia de carnitininapalmitoiltransferasa (CPT) I o II.
- Deficiencia de la carnitinatranslocasa.
- Defectos de la Beta-oxidación:
  - Deficiencia de la deshidrogenasa de los aciles de cadena media (MCAD).
  - Deficiencia de la deshidrogenasa de los aciles de cadena larga. (LCAD).
  - Deficiencia de la deshidrogenasa de los aciles de cadena corta. (SCAD).

- Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA de cadena larga.
- Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA de cadena media.
- Deficiencia de la piruvatocarboxilasa.
- Porfiria.
- Incapacidad de los padres o tutores de llevar adelante el tratamiento.

Los ácidos grasos de cadena larga son transportados a través de la membrana mitocondrial por la carnitina, facilitados por la Carnitina Palmitoiltransferasa (CPT) I y II y por la Carnitina translocasa. Una vez dentro de la mitocondria, los ácidos grasos son beta-oxidados a unidades de dos carbonos del acetil-CoA que pueden, entonces, entrar en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos y ser utilizados para producción de energía o para formación de cuerpos cetónicos. Un error innato del metabolismo en cualquier punto de esta vía metabólica puede llevar a una crisis catabólica devastadora (por ej.: coma, muerte) en un paciente en ayuno o en tratamiento con una dieta cetogénica. La deficiencia de piruvato carboxilasa, una enzima mitocondrial que cataliza la conversión de piruvato a oxalacetato, va a alterar la función del ciclo de los ácidos tricarboxílicos y la producción de energía en pacientes en DC. Finalmente, la dieta cetogénica está contraindicada en la profiria, un trastorno de la biosíntesis del grupo hem en el cual hay una deficiencia de desaminasa de porfobilinógeno; la falta de carbohidratos en una DC puede exacerbar una porfiria aguda intermitente <sup>(17)</sup>.

La sospecha clínica acerca de un error innato del metabolismo incluye el retraso del desarrollo, cardiomiopatía, hipotonía, intolerancia al ejercicio, mioglobinuria y fatigabilidad fácil. La presencia de una de estas manifestaciones clínicas sugiere que el niño sea evaluado para descartar un EIM previo al inicio de la DC <sup>(17)</sup>.

Por lo tanto, antes de iniciar la DC, un niño debe ser evaluado para los trastornos del transporte y la oxidación de ácidos grasos si existe sospecha clínica de una de estas condiciones, especialmente en el caso de epilepsias sin una clara etiología <sup>(3)</sup>.

Como parte de esta evaluación diagnóstica de una encefalopatía epiléptica progresiva, debe realizarse el estudio del LCR (para glucosa, proteínas, lactato, metabolitos del folato, aminoácidos, y potencialmente, neurotransmisores) así como una evaluación metabólica completa en suero y orina, si no se ha identificado una clara etiología de la epilepsia del niño <sup>(17)</sup>.

Manifestaciones clínicas en general de los trastornos de la beta-oxidación y del sistema Carnitina <sup>(18)</sup>

- Hipoglucemia hipocetósica (con acidosis láctica e hiperamonemia)
- Hipoglucemia con cetonuria (AG de cadena corta, en ocasiones AG cadena media)

- Manifestaciones musculares esqueléticas:
  - Miopatía esquelética
  - Dolor muscular
  - Debilidad muscular
  - Rabdomiólisis
  - Mioglobinuria
- Manifestaciones cardíacas:
  - Cardiomiopatía dilatada o hipertrófica
  - Arritmias cardíacas (por efecto tóxico por acumulación de acilcarnitinas de cadena larga)
  - Muerte súbita
- Hepatopatía transitoria o fulminante
- Síndrome de Reye-like
- Síndrome de vómitos cíclicos
- Somnolencia o letargia
- Coma
- Poca ganancia ponderal
- Anorexia
- Neuropatía periférica
- Retinopatía pigmentaria

## **OBJETIVOS**

General: observar la respuesta a la dieta cetogénica en la epilepsia refractaria en la población pediátrica del CHPR

Específicos: Evaluar el tipo de respuesta a la dieta cetogénica de forma cuantitativa y cualitativa:

- Basándonos en la eficacia del control de crisis (reducción en el número de crisis del 50% o más).
- Tipo de crisis epilépticas que responden al tratamiento dietético.
- Modificación en el plan terapéutico farmacológico.
- Observar el impacto de la dieta cetogénica en la calidad de vida de los pacientes y sus familias.
- Identificar posibles motivos de discontinuación frente a la dieta cetogénica.
- Detectar efectos adversos, en forma aguda y crónica, de la dieta.

## **METODOLOGÍA**

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, que incluyó revisión de historias clínicas de pacientes pediátricos con epilepsia refractaria que se sometieron a la DC durante al menos 3 meses. Este estudio se llevó a cabo en un hospital pediátrico de tercer nivel, Centro Hospitalario Pereira Rossell.

**Población:** pacientes pediátricos con epilepsia refractaria que concurren a Policlínica de Neuropediatría del CHPR y están bajo tratamiento con dieta cetogénica, por al menos tres meses, desde abril 2014 hasta abril 2021.

Criterios de inclusión:

- 1- Epilepsia refractaria (pacientes que mantengan las crisis a pesar de haber recibido dos o más fármacos tolerados y bien indicados).
- 2- Haber estado bajo tratamiento con DC por al menos tres meses.

Criterios de exclusión:

- 1- Diagnóstico de los siguientes errores innatos del metabolismo que implican una contraindicación absoluta a la realización de la DC: Deficiencia primaria de Carnitina, Deficiencia de carnitininapalmitoiltransferasa (CPT) I o II, Deficiencia de la carnitinatranslocasa., Defectos de la Beta-oxidación, Deficiencia de la piruvatocarboxilasa, Porfiria.
- 2- Pérdida del seguimiento o falta de adherencia a la dieta después de los primeros tres meses.

**Variables de estudio:** dentro de las características demográficas de la población en estudio evaluamos edad al inicio, sexo, duración de la epilepsia previo al inicio de la DC, diagnóstico de síndrome epiléptico de acuerdo a lo definido por la ILAE. Tipo de DC implementada, dividida en 4 tipos, clásica, DC con triglicéridos de cadena media, Atkins modificada y bajo índice glucémico. Proporción cetogénica y nivel de cetosis alcanzado, valorado de uno a cuatro cruces, considerando un rango adecuado de cetosis entre tres a cuatro cruces, lo que manifiesta un buen cumplimiento del tratamiento.

Dichas variables fueron evaluadas al inicio del tratamiento, y luego a los tres, seis, nueve, dieciocho y veinticuatro meses respectivamente.

**Efectividad** – Actividad epiléptica en función del número de crisis epilépticas, extraído del diario de crisis registrado por el paciente, clasificándolo en tres grupos:

- 1- 100% libre de crisis
- 2- Mayor al 50% de reducción del número de crisis
- 3- Menos 50% de la reducción del número de crisis o sin respuesta.

Definimos eficacia en el control de crisis cuando tenemos una reducción del 50% o más del número de crisis.

Comportamiento: medida subjetiva basada en la percepción del médico y de la familia.

Clasificándolo en tres grupos:

- 1- Marcada mejoría
- 2- Moderada mejoría;
- 3- Sin respuesta.

Calidad de vida que se evaluó mediante un cuestionario realizado a la familia (ver anexo 1). Plan terapéutico – número de fármacos antiepilépticos al inicio y a los 6 meses de DC.

### **Efectos secundarios**

-Efectos agudos, que ocurren en la primera semana de DC, vómitos, náuseas, acidosis, hipoglucemia, fiebre, rechazo de alimentos, letargo y cambios de humor.

-Efectos crónicos, que ocurren después de la primera semana de DC: hiperlipidemia, retraso del crecimiento, estreñimiento, desequilibrios electrolíticos, hiperuricemia, deficiencias de carnitina y vitaminas, hepatitis, anemia e infecciones crónicas.

Se evaluó si fueron razones para la discontinuación de la DC.

Debido al pequeño tamaño de la muestra, no se realizaron análisis estadísticos.

**Aspectos éticos** Confidencialidad de los datos: los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes. En todos los casos se aseguró la confidencialidad de los datos. Derecho a la privacidad y consentimiento informado: los tutores legales de los pacientes seleccionados recibieron información verbal y escrita, en un lenguaje claro, apropiado y accesible sobre las características de la investigación. Se documentó la aceptación y la participación en dicha investigación a través de la firma del Consentimiento informado (Anexo 2).

## **RESULTADOS**

### IMPLEMENTACIÓN DE LA DEMOGRAFÍA, DIETA CETOGÉNICA, Y DIAGNÓSTICOS OBSERVADOS:

Se analizaron once pacientes, correspondientes a siete de sexo masculino y cuatro de sexo femenino, con una edad media de inicio de la dieta cetogénica de 4,7 años.

El 100% de los pacientes se sometieron al tratamiento con dieta cetogénica por primera vez, del total 81,8% comenzaron la dieta de forma ambulatoria y el resto estando hospitalizados, estos últimos comenzaron con una proporción cetogénica 4:1 manteniendo la misma al momento del alta.

En cuanto al nivel de cetosis, nueve pacientes lograron un nivel máximo de cuatro cruces, un paciente logró tres cruces, mientras que un sólo paciente no logró el nivel de cetosis esperado, pudiéndose atribuir al reciente comienzo del tratamiento. El nivel medio de cetosis alcanzado fue de tres cruces, logrando una cetosis apropiada en la mayoría de los pacientes.

Del total de pacientes cinco ya habían finalizado la dieta cetogénica al momento del inicio del estudio (24 meses). Uno abandonó la dieta por motivos que se desconocen y los restantes aún se encuentran en tratamiento. (Tabla 1)

A todos los pacientes se les hizo un seguimiento manteniendo contacto con sus respectivos responsables.

Las etiologías y diagnósticos clínicos observados en los distintos pacientes fueron variados, siendo los más frecuentes el síndrome de West (n=4), y etiología desconocida (n=4). Otras patologías observadas fueron: síndrome de Lennox Gastaut, esclerosis tuberosa, síndrome de Aicardi (Tabla 1).

**Tabla 1:** Características demográficas, dietéticas y diagnósticos clínicos/etiológicos observados.

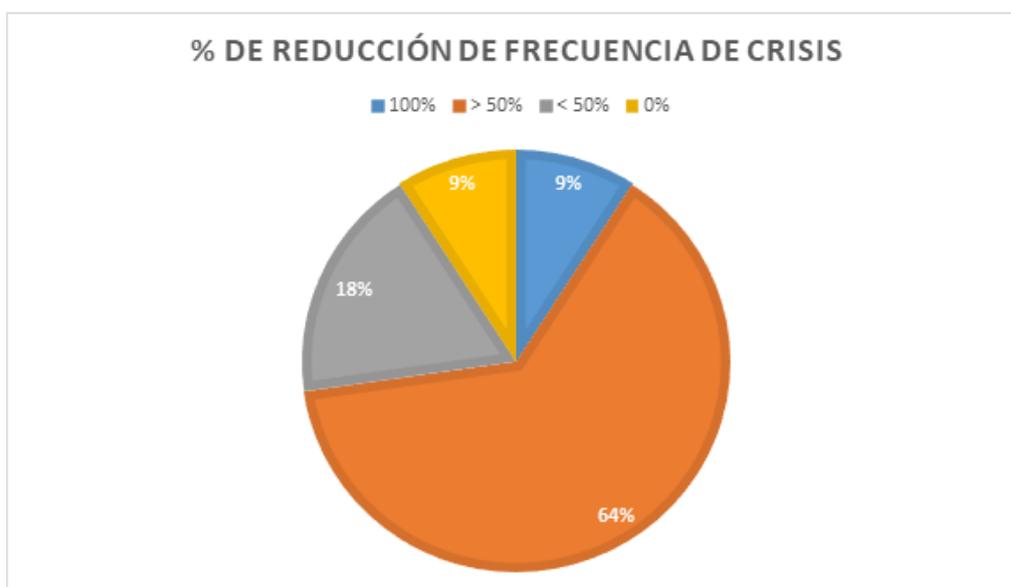
Pte	Edad (al inicio)	Sexo	Dg clínico/etiológico	Tipo de dieta	Comienzo de dieta	Máximo nivel de cetosis alcanzado	Tiempo de tratamiento
1	1 año /11m	M	Desconocido	DC	A	++++	9 meses
2	4 años	M	Sd de Lenaux Gastaut	DC	H	++++	Finalizado
3	1 años	F	Sd de West	DC	A	++++	3 meses
4	1 año/ 11 meses	M	Desconocido/ Sd de West	DC	A	+++	12 meses
5	10 años	M	Esclerosis tuberosa	DC	A	++++	Finalizado
6	2 años	F	Sd de West	DC	A	++++	Finalizado
7	10 años	M	Desconocida	DC	A	+	3 meses
8	5 años	F	Sd de Aicardi	DC	A	++++	18 meses
9	5 años	M	Sd de West	DC	H	++++	Retiro
10	8 años	F	Sd de Lenaux Gastaut	DC	A	++++	Finalizado
11	5 años	M	Desconocida	DC	A	++++	Finalizado

Pte: paciente; M: masculino; F: femenino; Dg: diagnóstico; Sd: síndrome; A: ambulatorio; H: hospitalizado; DC: dieta clásica.

### EVALUACIÓN DE LA EFICACIA:

Se evaluó el nivel de respuesta a la dieta cetogénica según el porcentaje de reducción de la frecuencia de las crisis (100%, más del 50%, menos del 50%). En base a esto, un paciente logró el 100% quedando libre de crisis, mientras que siete lograron una respuesta mayor al 50% con una disminución significativa de las crisis epilépticas, dos una respuesta menor al 50%, y uno no logró respuesta (Gráfico 1)

**Gráfico 1:** Porcentaje de reducción de la frecuencia de crisis.



Analizando el plan terapéutico de cada paciente, se observó una reducción de la cantidad de fármacos en ocho pacientes. En los restantes, se mantuvieron la cantidad de los mismos, en uno de ellos por su reciente comienzo de la dieta. (Tabla 2)

### EFECTOS ADVERSOS

En lo que respecta a los efectos adversos crónicos, siete niños los presentaron en algún momento durante su tratamiento, y los otros cuatro restantes, no presentaron efectos adversos. (Tabla 2)

Los efectos adversos crónicos más frecuentes fueron: Hipercolesterolemia (n=5), estreñimiento (n=3), Ácido úrico elevado (n=2) e hipertrigliceridemia (n=1). Los mismos no fueron significativos y no interfirieron en la adherencia del tratamiento, como tampoco generaron una disminución de la eficacia, ni fueron motivos de abandono. No se observaron efectos adversos agudos.

**Tabla 2:** Respuesta a la dieta cetogénica

Pte	% reducción de crisis	Fármacos al inicio de la dieta	Fármacos al final de la dieta	Efectos adversos (crónicos)	Afectación en implementación la dieta	Mejoría subjetiva en calidad de vida
1	>50%	VPA, CLB, LVT	VPA, CLB	Ácido úrico elevado	No	Si
2	>50%	LTG, LVT, ESM, Lorazepam	LTG, ESM, Lorazepam	Estreñimiento	No	Si
3	0%	VGB,TPM, Baclofeno, CBD	VGB, TPM	No	-	Si
4	>50%	LTG, Cannabis, VGB, CZP	LTG, CZP, CLB	No	-	Si
5	>50%	CLB, LTG	LTG, CLB, PB	Hipercolesterolemia	No	Si
6	100%	VGB, VPA	VPA	Hipercolesterolemia	No	Si
7	<50%	VPA, LTG	VPA, LTG, Lorazepam	No	-	Si
8	>50%	DPA, LVT, VGB	DPA, VGB en descenso	No	No	Si
9	>50%	LTG, VPA, LVT	LTG, VPA, LVT	Hipercolesterolemia/ ácido úrico elevado/ estreñimiento	No	Si
10	>50%	LVT, DPA, LTG,CLB	LTG, CLB, DPA	Hipercolesterolemia	No	Si
11	< 50%	LTG, CLB, PB, LVT, CZP	LTG, CLB, PB	Hipercolesterolemia/ estreñimiento	No	Si

Pte: paciente; VPA: valproato; CLB: clobazam; LTG: lamotrigina; LVT: levitiracetam; ESM: etosuximida; VGB: vigabatrina; TPM: topiramato; CZP: clonazepam; PB: fenobarbital

## SEGUIMIENTO

En relación a la encuesta realizada a los padres y/o cuidadores sobre el grado de satisfacción (anexo 1) desde la implementación de la dieta, en general fue bueno, lo que pone en manifiesto que la misma generó un impacto positivo sobre la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Dos de los pacientes encuestados presentan diagnóstico de parálisis cerebral, por lo que dichas variables fueron difíciles de valorar, a excepción de la frecuencia e intensidad de las crisis, donde se evidenció una mejoría significativa.

En tres pacientes se observó una mejoría en todas las variables, obteniendo una puntuación de 3 o más en cada una de ellas.

Dos pacientes no presentaron mejoría en ninguna de las variables, atribuyéndose al reciente comienzo del tratamiento.

En tres pacientes no fue posible realizar esta encuesta por falta de comunicación, y el paciente restante, como se mencionó anteriormente abandonó la dieta.

Del total, las áreas en las que se vio un mayor desempeño fue en las relaciones sociales y asistencia escolar, que, a percepción de los padres y/o cuidadores, la mayoría de pacientes obtuvo una puntuación buena y muy buena. El área en la que menos hubo cambios fue en la autonomía, siendo mala en tres pacientes.

## **DISCUSIÓN**

Del total de pacientes analizados, hubo un predominio el sexo masculino sobre el femenino, al igual que lo reportado por Romáño Luz y colaboradores (2019), quienes realizaron un estudio similar. En cambio, lo que respecta a la edad se observaron diferencias en relación a dicho estudio, visto que en la presente investigación la edad media fue de 4.7 años, mientras que para Romáño Luz y colaboradores fue de 7.9 años<sup>(19)</sup>

De los pacientes analizados en este estudio, la gran mayoría (81.8%) iniciaron ambulatoriamente el tratamiento; mientras que el resto inicio hospitalizados, lo que marca una clara diferencia con el estudio comparado previamente<sup>(19)</sup>, donde predominaba el inicio hospitalario. A pesar de que la mayoría de los pacientes estudiados tuvieron un inicio de la dieta ambulatorio, se logró un buen control y seguimiento de la misma, sin afectar a la adherencia de dicho tratamiento.

No se evidenció un predominio de respuesta al tratamiento en relación a las distintas etiologías y diagnósticos. Dentro de la etiología desconocida (n=4), dos pacientes lograron una respuesta mayor al 50%, y en los dos restantes la respuesta fue menor al 50%.

En relación al Síndrome de West (n=3), un paciente no tuvo respuesta, en dos pacientes fue más del 50% y, por último, un paciente tuvo una reducción de la frecuencia de las crisis de 100% . Por

otro lado, en los pacientes con Síndrome de Lenax Gastaut (n=2) se logró una respuesta mayor al 50%. Finalmente, en los dos pacientes restantes, uno con Esclerosis Tuberosa y otro con Síndrome de Aicardi, la respuesta alcanzada fue mayor al 50%.

Todos los pacientes analizados tuvieron una buena adherencia al tratamiento, evidenciado por la cetosis alcanzada y la respectiva respuesta al tratamiento, lo que refleja un buen manejo, comunicación y seguimiento de parte del equipo de dieta cetogénica y la familia.

En cuanto a la eficacia de la dieta, de los once pacientes, en diez de los mismos se observó una disminución de las crisis ( $\geq 50\%$ ), lo que se considera una respuesta positiva al tratamiento, obteniéndose resultados similares al igual que publicaciones previas. Por lo tanto, se considera que la dieta cetogénica podría ser una buena herramienta terapéutica para el tratamiento de epilepsia refractaria.

En lo que respecta a los efectos adversos agudos, en la presente investigación, los mismos no fueron observados, a diferencia de lo ocurrido en la investigación previa <sup>(19)</sup>, la cual reporta un 89.6% de casos con efectos adversos agudos. Esta discrepancia podría explicarse por la diferencia en la forma de inicio del tratamiento entre ambos estudios, puesto que, como se expresó con anterioridad, en la investigación previa la mayoría de los pacientes inició de forma hospitalaria donde se podrían monitorizar dichos efectos, a diferencia del actual donde fueron ambulatorios, de forma que la monitorización de cerca no fue posible.

Una de las limitaciones de este estudio fue un bajo número de pacientes, por lo que los resultados no son estadísticamente significativos.

## **CONCLUSIÓN**

La dieta cetogénica es una herramienta terapéutica efectiva frente a la epilepsia refractaria, generando una reducción de la crisis mayor o igual al 50% con efectos adversos leves, manteniendo una relativa seguridad en la mayoría de los casos. No se demostró un predominio de respuesta al tratamiento con la dieta cetogénica en las distintas etiologías y diagnósticos presentes en este estudio. Con respecto al plan terapéutico, se evidenció una disminución en la cantidad de fármacos antiepilépticos en la mayor parte de los pacientes.

Por otro lado, se deja en evidencia que la dieta cetogénica genera un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes y sus familias, con un grado de satisfacción favorable.

Es importante remarcar la importancia de la adherencia a la dieta, por lo que es de extrema utilidad la educación a la familia sobre el tratamiento, el seguimiento interdisciplinario para favorecer la adherencia y obtener resultados esperados.

Serían adecuados futuros estudios con un mayor número de pacientes a fin de lograr una muestra representativa logrando resultados estadísticamente significativos.

Este estudio podría servir como apertura para futuras investigaciones en Uruguay sobre la dieta cetogénica en la población pediátrica con epilepsia refractaria uruguaya.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 - Ramos J, Rodriguez MI, Aguilera P, et al. A study of drug resistant childhood epilepsy testing the new ILAE criteria. *Seizure*. 2012;21:266–72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22333178>
- 2 - Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-530. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28276060>
- 3 - Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):175-192. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29881797>
- 4 - Wilder RM. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bulletin* 1921;2:307–308. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/anp/a/xzbYYJWbjvcwj9WCvP5fVbx/?lang=en>
- 5 - Neal EG, Chaffe HM, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet in the treatment of epilepsy in children: a randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:500–506. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456557>
- 6 - Freeman JM, Vining EP, Kossoff EH, et al. A blinded, crossover study of the efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2009;50:322–325. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18717710/>
- 7 -Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, et al. Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2013;54:481–486. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23294191>
- 8 -Lambrechts DA, de Kinderen RJ, Vles JS, et al. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2017;135:231–239. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27027847>
- 9 - Lyons L, Schoeler NE, Langan D, et al. Use of ketogenic diet therapy in infants with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2020;00:1–21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32452537>
- 10 - Armeno M, Caraballo R, Vaccarezza M, et al. Consenso nacional sobre dieta cetogénica. *Rev Neurol* 2014; 59: 213-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25156026>
- 11 - Guelpa G, Marie A. La lutte contre l'épilepsie par la désintoxication et par la rééducation alimentaire. *Revue de Therapie Medico-Chirurgicale* 1911; 78: 8-13. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1528-1157.1911.tb03003.x>
- 12 - Geyelin HR. Fasting as a method for treating epilepsy. *Med Rec* 1921; 99: 1037-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1528-1167.2008.01821.x>
- 13 - Peterman MG. The ketogenic diet in epilepsy. *JAMA* 1925; 84: 1979-83. Disponible en <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/236180>

14 - Caraballo RH, Vining E. Ketogenic diet. Handb Clin Neurol 2012; 108: 783-93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22939065>

15 - Lee PR, Kossoff EH. Dietary treatments for epilepsy: management guidelines for the general practitioner. Epilepsy Behav 2011; 21: 115-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21514240>

16 - Pablos-Sánchez T, Oliveros-Leal L, Núñez-Enamorado N, et al. Experiencia en el tratamiento con dieta cetogénica de la epilepsia refractaria en la edad pediátrica. Rev Neurol 2014;58: 55-62. Disponible en : <https://www.neurologia.com/articulo/2013440>

17 - Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia. 2009;50(2):304-317. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18823325>

18 - Peña Quintana L, Sanjurjo Crespo. Alteraciones de la beta-oxidación y del sistema carnitina, en Sajurjo P, Baldellou A (editores) Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias, 3ª edición, 2010, Editorial Ergon, Madrid, páginas 539-62.

19 - Romão I, Pereira C, García P, et al. Dieta Cetogénica na Epilepsia Infantil Refratária: Para além do Controle das Crises, Experiência de um Centro Pediátrico Português. Diciembre de 2019. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/337700471\\_Ketogenic\\_Diet\\_for\\_Refractory\\_Childhood\\_Epilepsy\\_Beyond\\_Seizures\\_Control\\_the\\_Experience\\_of\\_a\\_Portuguese\\_Pediatric\\_Centre](https://www.researchgate.net/publication/337700471_Ketogenic_Diet_for_Refractory_Childhood_Epilepsy_Beyond_Seizures_Control_the_Experience_of_a_Portuguese_Pediatric_Centre)

## **ANEXOS**

### **Anexo 1: cuestionario de calidad de vida**

#### **Conducta:**

1. Muy mala. trastornos graves de la conducta, entendiendo como tales los que repercuten de manera importante en la dinámica familiar y no pueden modificarse de ningún modo
2. Mala. trastornos importantes del comportamiento que interrumpen la dinámica familiar, pero que se pueden mejorar parcialmente e incluso anular de forma temporal, con técnicas de modificación de conducta.
3. Regular. alteraciones moderadas de la conducta, que responden bien a normas educacionales
4. Buena. sin comentarios
5. Muy buena. corresponden a la del niño modelo

#### **Asistencia escolar:**

1. Muy mala. absentismo prácticamente total, no asiste ningún día o casi ningún día al colegio o a la guardería
2. Mala. no asiste al colegio o a la guardería una semana o más, por trimestre y llega a estar ausente la tercera parte de los días.

3. Regular. no asiste al colegio o a la guardería una semana o más por trimestre, pero sí llegar a estar ausente la tercera parte de los días
4. Buena. absentismo escolar inferior a siete días por trimestre
5. Muy buena. ninguna falta de asistencia durante el periodo de tiempo analizado

**Aprendizaje:**

1. Muy malo. aprendizaje malo, incluso con impresión de pérdida de lo adquirido, si ello es posible
2. Malo. aprendizaje escaso, casi inaceptable, pero sin matices regresivos
3. Regular. aprendizaje discreto, pero evidente y mantenido , aunque con lentitud de las adquisiciones.
4. Bueno, sin comentarios
5. Muy bueno. aprendizaje excelente, superior a la media de su clase, o al de su grupo de edad cronológico mental

**Autonomía:**

1. Muy malo. autonomía nula, dependencia total de los adultos para todo.
2. Mala. dependencia parcial o solo para algunas cosas
3. Regular. dependencia escasa e incluso ficticia, no debido a las limitaciones reales, sino a sobreprotección familiar
4. Buena. sin comentarios
5. Muy buena: independencia en las actividades propias de la edad, pero con una habilidad excelente

**Relación social**

1. Muy mala: nula relación social, aislamiento total
2. Mala: tendencia frecuente al aislamiento, pero con relación ocasional dentro del medio familiar
3. Regular: aislamiento ocasional, tanto dentro como fuera del entorno familiar
4. Buena: sin comentarios
5. Muy buena: excelente relación social e intensa extroversión

**Frecuencia de crisis:**

1. Muy mala. más de 10 días con crisis durante el periodo de tiempo analizado
2. Mala. de seis a diez días con crisis durante el tiempo analizado
3. Regular. de dos a cinco crisis durante el tiempo analizado
4. Buena. un día con crisis durante el periodo de tiempo analizado.
5. Muy buena, sin crisis durante el periodo de tiempo analizado

**Intensidad de las crisis:**

1. Muy mala. crisis convulsiva de larga duración, frecuentes crisis acinéticas o estatus no convulsivos
2. Mala. Crisis convulsivas de corta duración, crisis acinéticas poco frecuentes o crisis parciales complejas de larga duración con o sin generación secundaria

3. Regular. Crisis parciales complejas de breve duración, crisis elementales o crisis mioclónicas aisladas
4. Buena. Crisis únicas o crisis no convulsivas muy poco frecuentes
5. Muy buena, sin crisis

**Opinión de los padres.** Se pretende recoger la opinión subjetiva de los padres respecto a la calidad de vida de su hijo con epilepsia. Debe constatarse igualmente con cinco respuestas que se puntúa del 1(muy mala) a 5(muy buena).

**Anexo 2: Consentimiento informado para la publicación de información personal**

A través de este medio, doy mi consentimiento, en forma libre y voluntaria, para que todo el material de la historia clínica, imágenes y/o cualquier otro tipo de información acerca del paciente mencionado a continuación, sea presentado en ateneos o en actividades de educación médica, o publicado en una revista médica o en congresos médicos en los que los autores consideren pertinentes, ya fuera con fines asistenciales, científicos o docentes.

Nombre del paciente: .....

Comprendo que no se publicará mi nombre o el nombre de mi familiar y que se intentará en todo lo posible mantener el anonimato de la identidad en el texto y en las imágenes. Sin embargo, comprendo que no se puede garantizar el anonimato completo.

Esta autorización incluye la publicación en idioma español y/o su traducción al inglés, impresa, en formato electrónico en el sitio web de la revista científica, o en cualquier otro formato usado por la revista actualmente y en el futuro. Las revistas médicas están destinadas a los médicos, pero pueden ser leídas por otras personas que no son médicos.

Puedo revocar mi consentimiento en cualquier momento antes de la publicación, pero una vez que la información haya sido consignada para publicación (“en imprenta”) ya no será posible revocar el consentimiento. Entiendo que la participación es voluntaria, que no recibiré ningún beneficio por la misma, y que el no consentir o el revocarlo posteriormente no alterará la atención médica que mi familiar recibe.

A través de este medio, manifiesto a la persona o institución correspondiente que he entendido, reflexionado y aprobado lo mencionado con anterioridad, luego de haber podido preguntar todas las dudas que me surgieron. Recibo una copia del presente consentimiento.

Nombre del padre, madre o tutor legal: .....

Documento de identidad (tipo y número): .....

Parentesco: .....

Firma: ..... Fecha: .....

Firma y sello del profesional .....

Cátedra de Neuropediatría, Facultad de Medicina, UDELAR,  
Servicio de Neuropediatría, Centro Hospitalario Pereira Rossell. Bvar. Artigas 1550. Tel. 2709  
3597.  
Correo electrónico: [Secretarianeuropediatria@gmail.com](mailto:Secretarianeuropediatria@gmail.com)