



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

RESPUESTA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON EPILEPSIA REFRACTARIA A UNA
DIETA CETOGÉNICA AMBULATORIA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. DIANA GABRIELA GUERRA GARCÍA

DIRECTOR DE TESIS

DR. EDUARDO BARRAGÁN PÉREZ

ASESOR DE TESIS

LIC. GEORGINA TOUSSAINT MARTÍNEZ DE
CASTRO



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F. AGOSTO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIAS

A mi madre: te debo todo lo que soy, lo que tengo y el lugar en el que estoy. Gracias por tu amor de todos los días, tus sacrificios y tu comprensión. Estoy orgullosa de tenerte.

A mi padre: te extraño siempre, aunque en cada momento estés conmigo.

A Aurelio: gracias por tu apoyo, por tu infinita paciencia, por tu amor que siempre encuentra la manera de solucionarlo todo.

A Heriberto y David, por quererme y aceptarme como soy y apoyarme siempre. Saben que los amo.

A toda mi familia por su apoyo y cariño.

AGRADECIMIENTOS

Al Departamento de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

A todos mis maestros, en especial al Dr. Eduardo Barragán, sin cuya ayuda, este proyecto no hubiera sido posible.

A la Lic. Georgina Toussaint por su apoyo para el desarrollo de este protocolo.

A mis compañeros por la oportunidad de conocerlos.

CONTENIDO

Resumen.....	1
Introducción.....	2
Marco Teórico.....	3
Antecedentes.....	6
Planteamiento del Problema.....	9
Justificación.....	10
Objetivos.....	10
Hipótesis.....	10
Material y Métodos.....	10
Resultados.....	14
Discusión.....	19
Conclusiones.....	21
Anexos.....	22
Referencias Bibliográficas.....	23

Respuesta de pacientes pediátricos con epilepsia refractaria a una dieta cetogénica ambulatoria.

Guerra García DG; Barragán Pérez E; Toussaint Martínez de Castro G.

**Departamento de Neurología. Departamento de Nutrición. Hospital Infantil de México
Federico Gómez.**

Resumen:

Introducción: la dieta cetogénica es una opción de tratamiento para epilepsia refractaria que generalmente se inicia de manera intrahospitalaria, lo que implica elevación de costos y frecuencia de complicaciones infecciosas. Actualmente existen protocolos de inicio de la dieta de manera ambulatoria, que tienen la ventaja de un menor costo, situación importante en países subdesarrollados. En este estudio, evaluamos la respuesta de pacientes pediátricos con epilepsia refractaria a una dieta cetogénica ambulatoria.

Material y Métodos: se incluyó a diez pacientes con epilepsia refractaria, con edades entre 2 y 16 años, que acudieron a la consulta de Neurología del Hospital Infantil de México; se les envió al Departamento de Nutrición, donde se les inició una dieta cetogénica ambulatoria. Se evaluó la respuesta a la dieta de acuerdo al porcentaje de disminución de crisis. Se vigiló y documentó la presencia de efectos adversos.

Resultados: cuatro pacientes tuvieron reducción de sus crisis entre 33.3 y 96.4%, al mes de iniciada la dieta. En seis de ellos se presentó mal apego al tratamiento que condicionó suspensión de la dieta. Tres pacientes presentaron efectos adversos gastrointestinales. Dos pacientes presentaron incremento de las crisis. Solo un paciente continuó con la dieta después de terminado el protocolo con buena respuesta. El mal apego se debió principalmente a factores socioculturales. No se observaron alteraciones metabólicas.

Conclusiones: la dieta cetogénica ambulatoria es una opción de tratamiento eficaz. Deben tomarse en cuenta los factores socioculturales de las familias, para brindar redes de apoyo que favorezcan el apego al tratamiento.

Palabras clave: dieta cetogénica ambulatoria, pacientes pediátricos, epilepsia refractaria, tratamiento antiepiléptico, apego al tratamiento.

Respuesta de pacientes pediátricos con epilepsia refractaria a una dieta cetogénica ambulatoria.

1.- Introducción.

La epilepsia se considera el evento paroxístico más frecuente en la infancia; ocupa el segundo lugar entre las enfermedades neurológicas, precedida solamente por el retraso mental. Según los criterios de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), la prevalencia de ésta oscila entre 1.5 y 10.8 por cada 1 000 habitantes y la incidencia entre 20 y 70 por cada 100 000 habitantes por año.¹ Este es un tema de constante revisión y actualización, entre otras razones, por los múltiples factores causales y consecuencias que lo circundan y a que su manejo resulta muy costoso para los niños, la familia de estos y la sociedad.

Se plantea que el 80-85 % de los pacientes pediátricos con epilepsia se controlan satisfactoriamente con los fármacos antiepilépticos (FAEs) clásicos y que el 15-20 % permanecen en refractariedad y requieren de otras opciones terapéuticas, dentro de las cuales se incluyen procedimientos quirúrgicos, estimulación vagal o modificaciones en la dieta.² Para algunos autores hasta el 30 % de las epilepsias tienen crisis intratables o efectos adversos secundarios a la medicación, mientras que otros, consideran que solo el 5 al 10 % no pueden controlarse con los medicamentos conocidos y se catalogan como epilepsias de difícil control, refractarias o intratables.³

Existe un número considerable de pacientes con crisis de difícil control y las consecuencias sociales, económicas, médicas y familiares que padecen son muy importantes. Entre ellas, efectos adversos de la politerapia, conductas anormales, largos períodos de estancia intrahospitalaria, múltiples complicaciones infecciosas y el fallo escolar.³ Existen factores clínicos y electroencefalográficos que se asocian a la epilepsia de difícil control.^{4,5}

Factores clínicos:

- Inicio temprano de las crisis convulsivas (menores de 2 años).
- Crisis parciales simples.
- Crisis mioclónicas.
- Antecedentes de estados epilépticos.
- Origen sintomático de las crisis.
- Resonancia magnética cerebral anormal

Factores electroencefalográficos:

- Ritmo de fondo anormal (lentificación difusa, asimetría y amplitud).
- Presencia de puntas y ondas de alto voltaje.
- Actividad punta-onda focal.

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

genéticas (polimorfismos) de cada individuo, las cuales influyen en la manera de reaccionar ante la agresión y por lo tanto en el desarrollo de la epilepsia sintomática adquirida.⁶

El primer producto utilizado como antiepiléptico fue el bromuro de potasio (1857). Durante 55 años, no hubo otro fármaco con propiedades similares, hasta que en 1912 se sintetizó el fenobarbital. Desde entonces y hasta 1978 fueron poco a poco apareciendo la fenitoína, primidona, etosuximida, diazepam, clonacepam, clobazam y ácido valproico.⁷ La meta ideal del tratamiento antiepiléptico sería el control absoluto de las crisis; sin embargo, esto no es posible en todos los casos. La búsqueda constante de nuevos tratamientos para la epilepsia refractaria, condujo inicialmente a probar opciones terapéuticas como la dieta cetogénica (DC) y posteriormente al descubrimiento de nuevos fármacos antiepilépticos (FAEs).

2. Marco Teórico:

La década de los 90's fue declarada como «la década del cerebro», por los significativos avances en la investigación neurológica y en el tratamiento farmacológico de la epilepsia. El primer fármaco antiepiléptico de esta nueva generación fue la vigabatrina la cual surge en 1990, pero la American Food and Drug Administration (FDA) retrasó su aprobación hasta 1998. En 1993 se autorizó el felbamato, el cual se puso oficialmente en cuarentena un año más tarde por la aparición de casos con aplasia medular. A continuación aparecieron: gabapentina en 1993, lamotrigina en 1994, topiramato en 1996 y tiagabina. Entrados ya en el nuevo milenio, pudimos conocer la oxcarbazepina y el levetiracetam. A pesar de la existencia de los nuevos FAEs, los cuales brindan aspectos positivos en cuestiones de farmacocinética y mejor apego al tratamiento; estos no han demostrado modificar el porcentaje de pacientes con epilepsia refractaria.⁸ En especial, esto es importante en países en vías de desarrollo, donde se suma el impacto económico de los FAEs lo cual hace inaccesible el tratamiento para muchos de estos.

La DC constituye una modalidad terapéutica para la epilepsia y como manejo alternativo de pacientes epilépticos que no pueden acceder por costo a un tratamiento con FAEs; su cálculo se individualiza estrictamente en cada paciente; es alta en lípidos, baja en carbohidratos y con un aporte adecuado de proteínas. Esta dieta se desarrolló en 1920 para el tratamiento de la epilepsia; sin embargo, cayó en desuso con el advenimiento de las drogas antiepilépticas modernas. Recientemente ha llamado nuevamente la atención como tratamiento de la epilepsia refractaria en la infancia, debido a la necesidad de opciones terapéuticas más económicas.⁹

Varios estudios no controlados, realizados principalmente en Europa y Estados Unidos, reportan que hasta el 60-75% de los niños con epilepsia refractaria, tienen una reducción mayor o igual al 50% el número de crisis cuando se combina el tratamiento convencional con una DC. Otros autores reportan que un tercio o la mitad de los niños tienen una excelente respuesta a la dieta, definida por el cese de crisis o reducción en la severidad de las mismas. Aunque la dieta cetogénica es útil en el tratamiento de todos los tipos de crisis, parece ser que son las crisis mioclónicas y las atónicas las que mejor responden a esta terapia^{10, 11}.

A pesar de que esta dieta está resurgiendo cada vez con datos más prometedores, es importante visualizar que los resultados van a depender de la susceptibilidad de cada paciente, que no siempre son exitosos y se debe ser muy cuidadoso en el cálculo de la misma.

En la DC, la relación de lípidos con hidratos de carbono y proteína tiene que ser igual a 4 a 1, es decir, 4 gramos de lípidos por cada gramo de proteínas e hidratos de carbono juntos. Esta distribución de nutrimentos permite imitar las condiciones metabólicas del ayuno, donde el cerebro y sistema nervioso central harán uso de los cuerpos cetónicos como fuente de energía principal, sin descuidar que exista suficiente energía y proteínas para mantener las reservas de lípidos intactas y evitar la degradación proteica.¹¹

El cerebro y sistema nervioso central son prácticamente dependientes de la glucosa para su funcionamiento. Estos tejidos requieren una gran cantidad de energía para mantener el potencial de membrana, la transmisión de impulsos nerviosos y la síntesis de neurotransmisores. Durante el ayuno se activan procesos metabólicos como la lipólisis y la

gluconeogénesis para poder dar sustratos energéticos a todos los tejidos. La lipólisis comienza transformando los ácidos grasos y aumentando la concentración de acetil-CoA. Generalmente este producto entraría al ciclo de Krebs para su oxidación normal, pero la gluconeogénesis simultánea provoca una disminución de la concentración de oxaloacetato favoreciendo así que la acetil-CoA sea metabolizada a cuerpos cetónicos: acetato, acetoacetato e hidroxibutirato. Al existir bajas concentraciones de glucosa y elevadas de cuerpos cetónicos, el cerebro y sistema nervioso central comienzan a utilizar dichos sustratos como fuente de energía junto con glucosa que se obtiene a partir de gluconeogénesis¹¹.

Geyelin en 1920, describió que el ayuno, era útil en el tratamiento de la epilepsia.¹² La evidencia actual indica que los cuerpos cetónicos optimizan el metabolismo celular. Varios programas genéticos y bioquímicos endógenos, son activados en respuesta a la cetosis, a la restricción de glucosa y a la elevación de ácidos grasos libres. Este estado metabólico único, si se mantiene, provoca la desviación de la vía glucolítica de producción de energía (mediante la restricción de glucosa), hacia la vía de la fosforilación oxidativa (beta oxidación de ácidos grasos y producción de cuerpos cetónicos). La reducción del aporte de energía de la vía glucolítica, puede activar selectivamente canales de potasio dependientes de ATP y aumentar el umbral de inicio de la actividad ictal. Los ácidos grasos polinsaturados actúan indirectamente limitando la excitotoxicidad y la neurodegeneración, mediante la inducción de proteínas mitocondriales desacopladas (IPmD). Un incremento de la fosforilación oxidativa, asociado a la inducción de IPmD y de la biogénesis mitocondrial, pueden disminuir la generación de especies reactivas de oxígeno e incrementar las reservas de energía, con lo cual, se previene la disfunción neuronal, las crisis convulsivas y la neurodegeneración.¹³

Es improbable que uno de estos mecanismos actúe solo como protector total contra las crisis convulsivas. Aparentemente tiene que haber una interacción de todos estos factores; por el momento hay muchos estudios pendientes al respecto, para poder proveer las bases científicas para nuevos tratamientos antiepilépticos, basados en estos hallazgos.¹³

La dieta cetogénica tradicional se inicia con un periodo de ayuno y restricción hídrica, hasta que aparecen cuerpos cetónicos en orina. Posteriormente se introducen alimentos altos en lípidos, con cantidades adecuadas de proteínas y bajos en carbohidratos. Esta dieta convencional, ha sido el método estándar para la administración de una dieta cetogénica y ha demostrado ser clínicamente efectiva para el tratamiento de la epilepsia refractaria en pacientes pediátricos ya que se ha observado que cerca del 62% de los pacientes tienen una reducción de sus ataques epilépticos de entre el 50 y 90%.¹¹

El ayuno inicial, ha sido considerado esencial para inducir cetosis y maximizar la probabilidad de beneficios terapéuticos, además de permitir detectar condiciones metabólicas subyacentes asociadas con hipoglucemia severa y cetoacidosis.

Desafortunadamente, este periodo de ayuno y restricción hídrica tiene que ser administrado de forma hospitalaria, representando uno de los aspectos más difíciles de la dieta y que en ocasiones pueden causar complicaciones sistémicas serias como deshidratación que prolonga la hospitalización.¹⁴

La eficacia de la dieta cetogénica tradicional ha sido reportada en numerosas series no controladas. A pesar de ello, muchas familias y médicos permanecen renuentes al inicio de la misma, debido a sus dificultades inherentes y complicaciones metabólicas.^{14, 15}

Los obstáculos que enfrenta el inicio exitoso de la dieta cetogénica, incluyen la frecuente incidencia de síntomas gastrointestinales, hipoglucemia y el hecho de que es poco apetitosa. La falta de fibra en la dieta y los líquidos restringidos pueden favorecer alteraciones gastrointestinales como lento vaciamiento gástrico, flatulencia y estreñimiento. Asimismo, existen casos donde la dieta cetogénica no es recomendada ya que es capaz de empeorar ciertos desórdenes como serían la deficiencia de piruvato carboxilasa, deficiencia de carnitina, desórdenes mitocondriales y defectos en la β -oxidación.¹⁶

Una vez iniciada la dieta, suelen transcurrir entre 10 y 21 días antes de lograrse el control de las crisis convulsivas. Si no se logra controlarlas en un periodo de tres meses, la dieta debe interrumpirse.¹¹

En un esfuerzo por mejorar la dieta cetogénica tradicional, se han desarrollado protocolos de inicio que no incluyen el periodo inicial de hospitalización, ayuno y restricción hídrica, con buenos resultados.¹⁴

El consumo de fármacos no se interrumpe al instituir la dieta, sin embargo, en algunos casos es posible reducir las dosis y su frecuencia de administración¹⁷. Algunos medicamentos como el fenobarbital (FNB) y la difenilhidantoína (DFH) pueden interferir en el metabolismo óseo (acelera el metabolismo de la vitamina D y sus metabolitos hepáticos) por lo que se requiere mantener las dosis adecuadas de calcio, fósforo y vitamina D; así como mantener un control en los valores de la fosfatasa alcalina. El DFH también puede llevar a deficiencias de ácido fólico. Dado el bajo consumo de hidratos de carbono, la vitamina C y vitaminas del complejo B, pueden verse afectados, por lo que su suplementación es recomendada al igual que la de vitamina E, betacarotenos, selenio, zinc, hierro, magnesio y fosfato (por posibles efectos adversos de los medicamentos y las deficiencias en la dieta).^{16, 18}

Para lograr cetosis suficiente para el tratamiento de la epilepsia, es preciso alcanzar un cociente 4:1 de sustancias cetogénicas a anticetogénicas; lo cual se obtiene en promedio en cuatro días. Las pruebas de orina muestran la presencia de cetonas una vez logrado el efecto de cetosis.^{9, 19}

Los pacientes deben seleccionarse en base a su respuesta al tratamiento médico, edad y posibilidades de cumplimiento terapéutico; aún no se ha logrado identificar un grupo específico con mayores probabilidades de responder adecuadamente a este tratamiento, aunque se ha descrito una respuesta clínica adecuada en epilepsias generalizadas refractarias, la dieta puede ensayarse en cualquier tipo de crisis⁹

En cuanto a los efectos adversos, la dieta cetogénica no es una terapia libre de ellos; los más reportados, son reflujo gastroesofágico, diarrea, esteatorrea, vómito, nefrolitiasis, incremento de enzimas hepáticas, hipoglucemia, deshidratación y acidosis. La mayoría de ellos son detectables y prevenibles con un seguimiento adecuado de pruebas de laboratorio y síntomas clínicos y son potencialmente tratables.²⁰

3. Antecedentes.

El uso de la dieta cetogénica para el tratamiento de la epilepsia se remonta a tiempos muy lejanos: Hipócrates decía controlar las crisis por medio de la abstinencia a alimentos y bebidas; Galeno creía que una dieta ligera era la prescripción adecuada para niños con epilepsia; la Biblia reporta que la cura a las crisis epilépticas era el ayuno junto con la oración. Fue en 1921 que Geyelin¹² describió que el ayuno, ayudaba a controlar los ataques epilépticos y posteriormente Wilder creó la hipótesis sobre la dieta cetogénica que es capaz de imitar la cetosis metabólica por el ayuno y por ende sus beneficios en el control de la epilepsia sin las alteraciones nutricionales del ayuno.^{21, 22, 9.}

A partir de 1966, la dieta empezó a ser conocida en la literatura neurológica, como “Dieta cetogénica” (Dekaban 1966)²³. Posteriormente, en 1971, Uhlemann y Neims, ampliaron los estudios científicos a cerca de los efectos antiepilépticos de la inanición.²⁴ Wilder especuló que el efecto sedativo de la cetosis era el factor crítico para producir el efecto antiepiléptico. Asumió que los cuerpos cetónicos actuaban como agentes anestésicos, como reflejo de la creencia de aquel entonces, de que el efecto anticonvulsivo del fenobarbital se debía a sus propiedades sedativas.²⁵

Más tarde, otros investigadores atribuyeron el efecto antiepiléptico de la dieta cetogénica a las alteraciones en los electrolitos, las alteraciones ácido-base, al aumento en las concentraciones séricas de los lípidos y a la deshidratación. Experimentos realizados por Appleton y De Vivo sugirieron que la dieta cetogénica influye de forma favorable en el metabolismo energético cerebral incrementando sus reservas energéticas, lo que favorecía mayor resistencia a las crisis.^{26, 13} Desde 1940 hasta 1980 la DC apareció mencionada dentro de los textos de epilepsia, aunque luego tuvo menos atención por la rápida aparición de nuevos antiepilépticos.⁹ A partir de los años 90, a causa del costo cada vez mayor de los nuevos fármacos antiepilépticos y a la búsqueda de opciones terapéuticas más baratas, la DC volvió a tomarse como una opción seria y se desarrollaron más estudios científicos para entender por completo su mecanismo de acción e incluso, estudios específicos que evaluaban la reducción en el costo del tratamiento para la epilepsia refractaria con el tratamiento combinado de antiepilépticos y dieta. Gilbert, Vibing y Freeman, publicaron en 1999, un estudio prospectivo a este respecto, en el que los costos del tratamiento de niños con epilepsia refractaria y dieta cetogénica, se redujeron un 70% en el primer año.²⁷

A finales de los 90's, la DC se enfrentó a nuevos obstáculos. Los reportes a cerca de complicaciones y efectos adversos intolerables se hicieron cada vez más frecuentes. En el caso de la DC clásica, se requiere de un periodo inicial de ayuno para inducir cetosis rápida, este periodo se asocia en muchas ocasiones con deshidratación grave, hipoglucemia, acidosis metabólica, incremento de enzimas hepáticas e incluso llegó a reportarse que la asociación de la dieta con ácido valproico potenciaba estos efectos adversos, sobre todo en pacientes con errores innatos del metabolismo²⁰. En el 2005 Lyczkowski, en Boston, realizó un estudio a cerca de la combinación de dieta cetogénica con ácido valproico (AVP) en 71 pacientes

pediátricos, concluyendo que la incidencia de efectos adversos en pacientes con esta combinación terapéutica, es prácticamente la misma que en aquellos que reciben solamente DC y que la monitorización estrecha, reduce dramáticamente las complicaciones. Incluso encontró que en aquellos pacientes en los que el AVP o la dieta por separado no funcionaban, su combinación tenía resultados alentadores.²⁸

En cuanto a la efectividad de la dieta; una revisión sistemática basada en 11 estudios (9 retrospectivos y 2 prospectivos) publicada en *Pediatrics* en el 2000, por Lefevre y Aronson, reportaron un cese total de las crisis en 16% de los pacientes (95% de intervalo de confianza (IC), reducción mayor del 90% en 32% (95% IC), reducción mayor del 50% en 56% de pacientes (95% IC); los autores de este estudio, consideraron improbable que este grado de beneficio, se originara de respuesta a placebos o remisiones espontáneas, y a pesar de que hay pocos estudios controlados, concluyeron que la dieta cetogénica es una terapia eficaz en el tratamiento de la epilepsia refractaria.²⁹

En este mismo periodo de tiempo, varias revistas publicaron estudios prospectivos y retrospectivos, cuyos resultados apoyaban la efectividad de la dieta. En Ontario, Canadá, en 1999, Hassan publicó una serie retrospectiva de 52 niños manejados con dieta cetogénica tradicional con índice de 4:1, encontrando 67.3% de pacientes con mejoría de crisis (>50%).³⁰

Freeman et al, publicaron en el 2001, un estudio prospectivo de 150 pacientes pediátricos con epilepsia refractaria, con seguimiento de 3-6 años. De la cohorte inicial de 150 pacientes, (7%) se encontraban libres de crisis a los 12 meses de iniciada la dieta, (20%) tenía una reducción de 90 a 99% de crisis y 22% tenía una reducción del 50 al 90% del número inicial de crisis. Estos pacientes con respuesta adecuada a la dieta (83 en total), continuaron con ella al menos 2.3 años y tuvieron reducción no solo en el número de crisis, sino también en el número de fármacos después de un año con la dieta: 54% dejaron de tomar medicamentos, 30% solo tomaban un medicamento y 16% continuaron tomando dos medicamentos.³¹

Coppola en Italia, publicó un estudio prospectivo multicéntrico en el 2001, en el cual incluyó a 56 pacientes a los que se les dio tratamiento con la DC clásica 4:1. Los pacientes eran hombres y mujeres con epilepsia refractaria, con edades de 1 a 23 años (media 10.4 años), a quienes se les dio la dieta por periodos de 1-18 meses (media 5 meses). A los 3 meses de tratamiento, hubo una reducción de más de 50% de las crisis en el 37.5% de los pacientes y a los 6 meses la reducción se mantuvo solo en 26.8% de ellos. Al año de tratamiento esta cifra cayó hasta el 8.9%. No se encontró ninguna diferencia entre género, tipo de crisis o de epilepsia, edad al inicio de la dieta o etiología de la epilepsia. Sin embargo, 64% de los pacientes con trastornos de la migración neuronal, tuvieron una mejoría notable. En cuanto a los efectos adversos, estos se presentaron en 57.1% de los pacientes, no obstante estos fueron leves y transitorios. En 12.5% de los casos fue posible retirar uno de los fármacos antiepilépticos a los 3-4 meses de tratamiento.³²

En el 2007 el Hospital Johns Hopkins, publicó un artículo sobre la importancia y efectividad de la dieta, partiendo del hecho de que es un tratamiento “que ha pasado la prueba del tiempo”, a pesar del surgimiento de todos los nuevos antiepilépticos; de hecho, la serie publicada por

Freeman, en 1998, con 150 pacientes de este hospital, es la más larga publicada hasta el momento y dio origen a su protocolo actual de dieta cetogénica.²²

En cuanto a la utilidad de la dieta en diversos síndromes epilépticos, tipos de crisis y edades aptas para el tratamiento hay varias publicaciones.

Cuando la dieta empezó a manejarse como un tratamiento formal de la epilepsia, se consideraba que no era la opción ideal para los adolescentes, debido a las presiones psicosociales que enfrentaban en cuanto a su imagen corporal, peso y dieta. Con la finalidad de investigar esta situación, el Hospital Johns Hopkins realizó un estudio retrospectivo en el 2003, en el que incluyó a 45 pacientes con edades de 12 a 19 años y que habían ingresado al protocolo de dieta cetogénica en el periodo comprendido entre 1994 a 2002. Seis meses después del inicio del protocolo, 28 pacientes (62%) continuaban con la dieta; 6 de ellos (21%) tenían una reducción del 50 al 90% de las crisis y 8 (29%), una reducción de más del 90%. A los 12 meses, 20 pacientes (44%) continuaban con la dieta; 7 de ellos (35%) tenían una reducción del 50 al 90% de sus crisis y 6 (30%) más de 90% de eficacia. La duración media de la dieta fue de 1.2 años. Los pacientes con múltiples tipos de crisis tuvieron mejor respuesta, sin que influyera la edad, género o frecuencia de las crisis. Los pacientes que dependían de los padres para el cuidado diario, se mantuvieron más tiempo en la dieta, pero con menos eficacia. Los efectos adversos más frecuentes fueron pérdida de peso y trastornos menstruales en las mujeres, sin embargo se concluyó que es un tratamiento bien tolerado y eficaz en este grupo etáreo.³³

En cuanto a su efectividad en espasmos infantiles, este mismo centro hospitalario, en el 2002, realizó un estudio que incluyó a 23 niños con este tipo de crisis, con edades de 5 meses a 2 años. A los 3, 6, 9 y 12 meses de iniciada la dieta, 38%, 39%, 53% y 46% respectivamente, de todos los pacientes que continuaban con la dieta, tenían una mejoría de más del 90% de sus espasmos; incluso 3 de los pacientes se encontraban libres de crisis a los 12 meses del tratamiento; 67%, 72%, 93% y 100% habían mejorado más del 50% a los 3, 6, 9 y 12 meses respectivamente. El 50% de los que tenían hipsarritmia, tuvieron mejoría en el electroencefalograma (EEG) al año de tratamiento, 57% de todos los pacientes lograron reducir sus dosis de antiepilépticos o suspenderlos a los 12 meses de iniciada la dieta. Siete de los pacientes presentaron efectos adversos a la dieta como nefrolitiasis y reflujo gastroesofágico. Se concluyó que la dieta era una alternativa efectiva y bien tolerada para estos pacientes.³⁴

En Buenos Aires, Argentina, se realizó un estudio prospectivo con 52 pacientes con criterios diagnósticos para Síndrome de Dravet. A 20 de ellos se les inició DC de acuerdo al protocolo de Johns Hopkins y se les dio seguimiento por un periodo mínimo de un año. Al año de iniciada la dieta, 13 pacientes (65%) continuaban con ella. 2 (15%) estaba libres de crisis, 8 (61.7%) tuvieron una reducción del 75 al 99%, los 3 restantes (23%) habían tenido reducción del 50 al 74% de sus crisis; así al año de iniciada la dieta, 10 de ellos (77%), habían tenido una reducción de al menos 75% de sus crisis. Considerando la dificultad en el tratamiento de este síndrome epiléptico, se concluyó que la dieta cetogénica era una alternativa útil para el tratamiento.³⁵

A pesar de toda la evidencia científica que soporta el uso de la dieta cetogénica como una terapia alternativa eficaz, existen una serie de complicaciones para la hospitalización de los pacientes requerida para su inicio, en especial en países en vías de desarrollo, debido al costo de la misma y a que los días de internamiento favorecen complicaciones infecciosas en los pacientes. Lo anterior hace que se plantee, sobre todo en estos países, la posibilidad de establecer rutas de inicio del tratamiento diferentes, que disminuyan o supriman la hospitalización y con esto superar obstáculos económicos y de deficiencia espaciales. Lo ideal sería una dieta ambulatoria, elaborada en casa, la cual tiene la ventaja de un menor costo, situación importante en una gran cantidad de los pacientes epilépticos que acuden a los centros de atención de medicina social. Una de las razones más frecuentes que provocan un descontrol de las crisis, es la discontinuación del tratamiento secundaria a dificultades económicas. El poder contar con una terapia alternativa efectiva podría favorecer el control de las crisis con un gasto económico menor para las familias, asegurando un control de la epilepsia efectivo y evitando algunas de las complicaciones crónicas secundarias al control inadecuado de la epilepsia.

4. Planteamiento del problema:

¿Es eficaz la dieta cetogénica ambulatoria en el tratamiento de pacientes pediátricos con epilepsia refractaria?

5. Justificación:

La epilepsia es una de las principales causas de consulta en nuestra institución (representa el 65% de todas las consultas de neurología en el hospital), y a pesar de los múltiples tratamientos existentes aún queda un 15% de pacientes refractarios a varios tratamientos. Esto genera un gran impacto sobre el desarrollo de habilidades y su estado general, dificultando que se reintegren a su medio y generando un mayor costo por las complicaciones observadas. Es importante poder establecer otros tratamientos que favorezcan el apoyo y el tratamiento de las epilepsias refractarias. Además, no existen estudios en población mexicana ni latinoamericana con una dieta de preparación casera y administrada de forma ambulatoria, con lo cual se espera aportar una nueva alternativa terapéutica de un menor costo.

6.0 Objetivos:

6.1 Objetivo general:

6.1.1 Evaluar la respuesta clínica al tratamiento con dieta cetogénica ambulatoria en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria.

6.2 Objetivos específicos:

6.2.1 Describir los efectos secundarios más frecuentes con la administración de la dieta cetogénica.

6.2.2 Describir los cambios en la frecuencia de presentación de crisis epilépticas

7. Hipótesis:

La dieta cetogénica ambulatoria es eficaz en el tratamiento de la epilepsia refractaria en pacientes pediátricos.

8. Material y métodos:

Se realizó un ensayo clínico, prospectivo, abierto, no controlado.

8.1.1 Lugar:

Departamento de Neurología Pediátrica en combinación con el Departamento de Nutrición del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

8.1.2 Población:

Pacientes de ambos sexos entre los 2 y 16 años de edad de la consulta externa de Neurología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de epilepsia refractaria (ANEXO 1), atendidos en el periodo de enero del 2006 a mayo de 2007.

8.1.3 Criterios de Inclusión:

- Pacientes de ambos sexos.
- Edad comprendida entre 2 y 16 años.
- Epilepsia refractaria (ANEXO 1).
- Firma de la carta de consentimiento informado por parte de los padres o tutores.

8.1.4 Criterios de exclusión:

- Pacientes previamente tratados con dieta cetogénica.
- Pacientes sometidos a cirugía de epilepsia.
- Pacientes con desnutrición de tercer grado.
- Epilepsia de causa degenerativa
- Pacientes que curse con una enfermedad sistémica que impida la administración de la dieta.
- Pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico

8.1.5 Criterios de eliminación:

- Falta de apego estricto a las indicaciones de la dieta.
- No acudir a más de dos citas consecutivas de evaluación.
- Efectos adversos intolerables secundarios a la dieta.
- Descontrol de crisis convulsivas asociado al inicio de la dieta.
- Más de dos eventos de diarrea prolongada o modificaciones metabólicas (clínica o laboratorial) con más de dos desviaciones estándar de los valores normales.
- No eficacia en la reducción de crisis. (Disminución menor al 50% del número de crisis comparadas a las registradas con la basal en las primeras cuatro semanas a partir de lograr el objetivo de la modificación metabólica con la dieta cetogénica).

8.2 Descripción de variables:

8.2.1 Variable Independiente:

Epilepsia refractaria.

Categoría: cualitativa.

Escala de medición: ordinal.

Unidad de análisis: dicotómica (presente/ausente).

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

8.2.2 Variable Dependiente:

Respuesta al tratamiento

Categoría: cuantitativa.

Escala de medición: numérica

Unidad de análisis: porcentaje y número de crisis/semana.

Definición operacional: Se considera como el número de eventos o fenómenos de origen epiléptico que se presentan durante un periodo de tiempo determinado.

8.3 Descripción operativa:

Se incluyó a todos los pacientes de la consulta externa de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de epilepsia refractaria, que cumplieran con los criterios de inclusión, independientemente del tipo de epilepsia (parcial o generalizada). Los pacientes fueron evaluados durante el periodo de enero del 2006 a mayo del 2007. Se les realizó historia clínica pediátrica y neurológica, así como un examen físico general y neurológico.

Una vez seleccionados y habiendo solicitado consentimiento informado de los padres o tutores, los pacientes fueron enviados al Departamento de Nutrición, donde se les dieron las indicaciones pertinentes a la administración y preparación de la dieta.

Los pacientes fueron seguidos en el Departamento de Neurología por medio de un calendario de crisis para evaluar el número y características de las mismas, y una valoración clínica a las dos y a las cuatro semanas de iniciada la dieta, se solicitaron exámenes de laboratorio basales (Anexo 2). La valoración por el departamento de nutrición se realizó cada semana durante las primeras cuatro semanas, y posteriormente de forma mensual; en cada una de estas citas se verificó la presencia de cetonas mediante el examen general de orina. Se vigiló y documentó la presencia de efectos adversos.

La respuesta clínica a la dieta fue evaluada mediante el porcentaje de disminución de las crisis, considerando una buena respuesta la reducción mayor al 90% de las crisis, respuesta moderada cuando las crisis disminuyan entre 50% y 90% y mala respuesta cuando la reducción sea menor al 50%.

8.3.1 Prescripción de la Dieta Cetogénica:

La dieta se inició sin un periodo de ayuno inicial y de acuerdo a lo descrito por González Salazar en el 2005 en pacientes hospitalizados.³⁶

Se calculó de acuerdo a las necesidades nutricionales de cada paciente y con una relación de 1 gramo de proteínas e hidratos de carbono (juntos) por cada 4 gramos de lípidos, ya que a nivel plasmático son requeridos tres o cuatro moléculas de ácido acetoacético por cada molécula de glucosa para obtener los resultados deseados.³⁷

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

Se consideró un aporte energético y de proteína suficiente y correcto para cumplir el requerimiento diario y evitar la desnutrición; ya que el metabolismo a partir de lípidos favorece la depleción muscular al usar las reservas de proteína muscular como sustrato energético y así se puede ver afectado el desarrollo y el crecimiento infantil.

Las recomendaciones proteínicas se hicieron de acuerdo a la edad y ajustadas a la talla, sexo y peso del paciente pediátrico. El requerimiento energético también se calculó por edad y peso corporal en caso de pacientes menores de 11 años, ya que a partir de esta edad se recomienda realizar el cálculo por la talla y peso sin importar tanto la edad.

Edad (años)	Energía (kcal/kg)	Proteína (g/kg de peso corporal/día) ³⁸
1 a 3	102	1.2
4 a 6	90	1.2
7 a 10	70	1
11 a 14	Hombres	1
	Mujeres	
15 a 18	Hombres	0.9
	Mujeres	

Los cálculos energéticos se realizaron a partir de la Ecuación de Schoefield Modificada³⁹ como sigue:

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

Nota: Peso en Kilogramos y estatura en metros

Dentro de las indicaciones de la dieta se incluyeron lípidos de todos los tipos de ácidos grasos, dando mayor prioridad a los monoinsaturados y polinsaturados, tanto para reducir los efectos adversos de los ácidos grasos saturados como para asegurar la ingestión de ácidos grasos esenciales.

Se limitó la cantidad de líquidos a 65 mL/kg de peso corporal o máximo 1 mL/kcal para incrementar la concentración de cuerpos cetónicos. Se indicó suplementación con multivitamínicos por vía oral.

La dieta cetogénica se administró a cada paciente de acuerdo a sus necesidades de apoyo nutricional, ya fuera vía oral o por vía enteral (sonda de succión o gastrostomía) por medio de licuados.

8.4 Instrumento de medición:

- Disminución en el número de crisis epilépticas reportadas en un diario de epilepsia.
- Presencia o ausencia de efectos adversos.

8.5 Análisis estadístico:

- Se realizó estadística descriptiva para analizar la distribución de datos.

9. Resultados:

Durante el periodo de tiempo estudiado, se enviaron 16 pacientes a Nutrición, para inicio de dieta cetogénica. Dos de los pacientes enviados fueron rechazados por presentar síntomas atípicos de reflujo gastroesofágico. Dos pacientes más decidieron no iniciar la dieta por considerarla complicada o poco efectiva en base a conocimientos personales. Otros dos pacientes decidieron retirarse del protocolo por causas desconocidas.

Los 10 pacientes restantes, iniciaron la dieta entre el periodo de enero 2006 a mayo de 2007.

Todos nuestros pacientes tenían varios tipos de crisis y recibían por lo menos dos antiepilépticos a dosis adecuadas con adecuado apego al tratamiento farmacológico y sin mejoría del número de crisis.

A todos los pacientes se les realizaron biometría hemática, pruebas de función hepática y renal, glucosa, colesterol, triglicéridos, electrolitos séricos y examen general de orina, al menos una vez durante el tratamiento con DC, sin que se documentaran alteraciones metabólicas.

9.1 Pacientes al inicio de la dieta:

No. Pac.	Edad Y género	Diagnóstico	Tx previo a dieta	No. de crisis previas	Tipo de crisis
1	Fem. 6 años	Hidrocefalia secundaria meningitis	AVP 50mgkgd CLZ 0.03mgkgd TPM 6mgkgd	3-4 diarias/	Parciales secundariamente generalizadas
2	Masc. 9 años	Sx. Lennox Gastaut	TPM 6.6mgkgd AVP 15mgkgd CLZ 0.125mgkgd	6 diarias	Tónicas,, atónicas, mioclónicas
3	Masc. 10 años	Epilepsia parcial sintomática Infarto parietotemporal derecho	TPM 8.8mgkgd AVP 5.6mgkgd CLBZ 0.5mgkgd	3-4 diarias	Parciales complejas con síntomas motores, mioclónicas, tónicas
4	Fem. 5 años	Infarto ACM izquierda Epilepsia generalizada sintomática	AVP 54mgkgd LMT 6.4mgkgd TPM 6.4mgkgd	5-6 diarias	Astático mioclónicas
5	Masc. 11 años	Sx. Lennox Gastaut	AVP 45mgkgd TPM 7.5mgkgd FNB 3.7mgkgd	3 diarias	Tónicas generalizadas
6	Fem. 10 años	Sx. Rasmussen	TPM 6.8mgkgd LMT 6.8mgkgd OXC 10.3mgkgd GBP 31mgkgd CLBZ 0.35mgkgd	3-5 diarias	Parciales complejas con síntomas motores
7	Fem. 9 años	Sx. Lennox Gastaut	AVP 30mgkgd FNB 8mgkgd	7 diarias	Tónicas, tónico clónicas, ausencias atípicas
8	Masc. 10 años	Sx. Lennox Gastaut	TPM AVP CLBZ	40-50 diarias	Tónicas, astático mioclónicas
9	Masc. 3 años	Sx. Lennox Gastaut.	AVP 64mgkgd LMT 5.3mgkgd TPM 3.2mgkgd	35 diarias	Tónicas, parciales complejas, parciales secundariamente generalizadas
10	Masc 5 años	Epilepsia generalizada	LMT 6.5mgkgd AVP 54mgkgd CLBZ 1.3mgkgd	15 diarias	Atónicas, mioclónicas, parciales complejas con síntomas motores

AVP: ácido valproico; CLZ: clonazepam; TPM: topiramato, CLBZ: clobazam; OXC: oxcarbazepina; GBP: gabapentina; LMT: lamotrigina; ACM: arteria cerebral media.

9.2 Seguimiento durante la dieta:

No.	Frecuencia de crisis al mes de inicio	Antiepilépticos	Cetonas	Efectos secundarios	Duración de la dieta	Motivo de suspensión
1-	1 /semana	Igual	(+) 50mg/dl	No	2 meses	Continúa hasta el momento.
2-	6/día	Igual	(-)	No	1 mes	Dificultad para la administración. Falta de aceptación del paciente. No se logró que ingiriera tomas completas de licuado.
3-	3-4/día	igual	(-)	No	4 meses	No logró ingerir todos los equivalentes de lípidos que le correspondían. Mal apego. Poca ingesta. Náusea.
4-	5-6/día Solo disminución en intensidad	Igual	(-)	No	1 mes	La madre no comprendió la dieta. Se le explica en varias citas. Se suspende por falta de apego y dificultad para asistir a citas semanales.
5-	1 c/ 3 días	Igual	(+) 15mg/dl	No	4 meses	Falta de apego. Sin mayor mejoría a pesar de incremento en índice cetogénico.
6-	3-5/día	Igual	(-)	No	1 mes	Falta de aceptación por parte de la madre. Mal apego.
7-	10/día	Igual	(-)	Regurgitación, náusea	1 mes	Falta de apego. Madre reacia a la dieta.
8-	150/día	Igual	(+) 15mg/dl	Vómito, diarrea, esteatorrea.	2 meses	Incremento de crisis. Efectos gastrointestinales adversos a pesar de que se intentó disminución de índice cetogénico.
9-	5-8/día	Igual	(+)15mg/d l	Vómito, náusea, diarrea	9 meses	Falta de apego secundaria a efectos adversos gastrointestinales.. 7 meses después del inicio de la dieta presentó estado epiléptico y nuevo incremento de crisis.
10-	10/día	Igual	(+)15mg/d l	No	4 meses	Sin efectos adversos, sin embargo mejoría inicial no fue constante. Aumento de crisis 15/día.

9.3 Duración de la dieta:

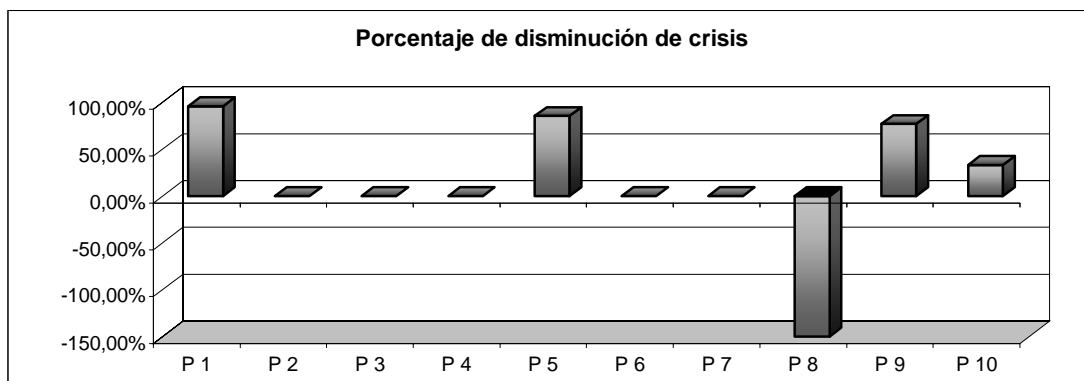
Todos los pacientes recibieron la dieta al menos por un mes, con vigilancia de efectos adversos y de apego a indicaciones, mediante citas semanales durante el primer mes y posteriormente cada 2–3 semanas.

En todos los pacientes se solicitó examen general de orina para verificar presencia de cetonas desde la primer semana de inicio de la dieta y posteriormente en cada cita. El mayor tiempo de permanencia en la dieta fue de 9 meses. La duración promedio de la dieta fue de 2.9 meses.

9.4 Eficacia de la dieta:

Se midió en porcentaje de disminución de crisis al mes de iniciada la dieta.

Paciente 1	Reducción de 3-4 crisis por semana (28 por semana) a 1 por semana (96.4%).
Paciente 2	Sin reducción de crisis
Paciente 3	Sin reducción de crisis
Paciente 4	Mismo número de crisis. Disminución solo en intensidad.
Paciente 5	Reducción de 21 crisis por semana a 3 a la semana (85.7%).
Paciente 6	Sin reducción de crisis.
Paciente 7	Sin mejoría.
Paciente 8	Incremento de 40-50 diarias a 150 al día.
Paciente 9	Reducción de 35 crisis diarias a 5-8 diarias (77.14%).
Paciente 10	Reducción de 33.3% de crisis inicialmente y posteriormente incremento de 10 a 15 crisis diarias.



9.5 Efectos adversos gastrointestinales:

333

Solo 3 de nuestros pacientes presentaron efectos adversos, siendo estos regurgitación, náusea, vómito, diarrea y esteatorrea, los cuales cedieron con tratamiento sintomático y sin condicionar complicaciones mayores.

9.6 Razones para discontinuación de la dieta.

Cuatro de nuestros pacientes recibieron la dieta solamente por un mes debido principalmente a falta de apego a indicaciones por parte de las madres, a pesar de no presentarse efectos adversos. Al interrogatorio directo, estas madres refirieron:

Madre paciente 2: Dificultad para lograr que el paciente tomara completas las tomas del licuado. Refirió perder mucho tiempo en preparación y administración.

Madre paciente 4: Dificultad para entender indicaciones sobre preparación y administración, a pesar de que se le orientó en varias citas consecutivas. Finalmente manifestó no tener tiempo de acudir al hospital 1 vez por semana.

Madre paciente 6: Escepticismo por parte de la madre. Se explicó mecanismo por el cual actúa la dieta. No se apegó a indicaciones.

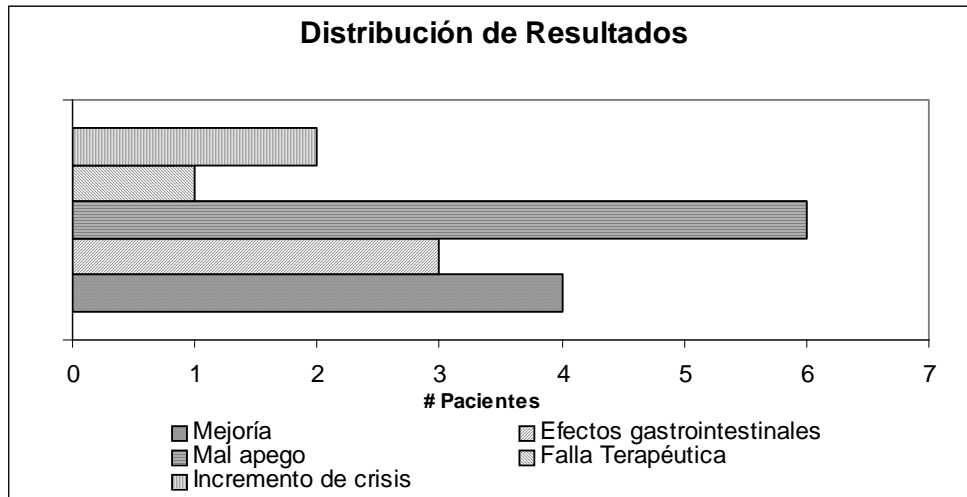
Madre paciente 7: Falta de apego y enojo al no observar mejoría. Se explicó necesidad de apego para obtener respuesta al tratamiento. Manifestó dificultad para administrarla.

En cuanto a la tolerancia de la dieta, en el caso del **paciente 3**, hubo dificultad para que lograra ingerir todos los equivalentes de lípidos necesarios para lograr el índice cetogénico programado, también presentaba náusea, lo que originó mal apego a las indicaciones y finalmente suspensión de la dieta.

En el caso de los **pacientes 8 y 9**, la presencia de efectos adversos gastrointestinales, condicionó la falta de apego y suspensión de la dieta. Además, en el caso del **paciente 9**, aunque la mejoría inicial fue alentadora, la eficacia de la dieta disminuyó gradualmente, hasta que a los 9 meses de iniciada presentó estado epiléptico y nuevo descontrol de crisis.

El **paciente 10** presentó incremento de las crisis a pesar de apego adecuado, por lo que se decidió no continuar con la dieta e incrementar antiepilépticos.

El **paciente 5** nunca tuvo un apego adecuado al tratamiento a pesar de la ausencia de efectos adversos y de la mejoría inicial en la frecuencia de sus crisis por lo que no continuó con la dieta.



10. Discusión:

La dieta cetogénica ha probado su eficacia en el tratamiento de la epilepsia refractaria en pacientes pediátricos; de la misma manera, ya hay estudios que demuestran que la hospitalización inicial no es necesaria para su administración. En nuestra experiencia con su administración ambulatoria, nos encontramos con grandes barreras socioculturales que impidieron su adecuada función. Al comparar nuestros resultados con los obtenidos en el protocolo realizado por González Salazar et al en el 2005, con pacientes del Hospital Infantil de México (HIM), en el cual se administró la misma dieta que en nuestro estudio, pero de forma intrahospitalaria, encontramos que 6 de 9 pacientes tuvieron disminución de sus crisis convulsivas. Consideramos que esto se debe a que en los pacientes hospitalizados, tenemos la oportunidad de controlar la dieta de manera estrecha, con horarios puntuales de administración, vigilancia y manejo de efectos adversos así como educación continua a los padres durante la estancia hospitalaria, siendo posible la resolución de dudas, de tal manera, que al llegar el momento de continuar la dieta de forma ambulatoria, los padres están mejor preparados.

Es importante resaltar el hecho de que en 60% de nuestros pacientes, la dieta no tuvo los resultados esperados, debido a la falta de apego a las indicaciones de la misma por parte de las personas encargadas de administrarla. Dentro de la eficacia del tratamiento pudimos percatarnos que solo un paciente ha tenido una mejoría significativa en el control de sus crisis. Sin embargo, al evaluar todos los factores que condicionan la eficacia de la dieta, sabemos que es fundamental para cualquier tratamiento, su administración completa, adecuada y rigurosa, lo cual, en estos pacientes, no se cumplió debido a factores tanto de tolerancia a la dieta como a características socioculturales de las familias. Este es un aspecto que inicialmente no habíamos tomado en cuenta en nuestro protocolo, sin embargo, durante el desarrollo del mismo pudimos identificar su importancia vital. El desconocimiento acerca de la dieta cetogénica y los bajos niveles educativos de nuestra población del HIM, influyeron importantemente en nuestros resultados. El medio socioeconómico del paciente, es un factor

importante a tomar en cuenta al indicar la dieta, ya que, ésta requiere disciplina y dedicación, por lo que el nivel cultural, la funcionalidad del hogar y el grado de compromiso de la familia con la enfermedad del niño, tienen un papel primordial.

Es nuestra opinión, que esto debe ser replanteado en una nueva propuesta de protocolo, donde se incluya un proceso más básico de iniciación en el programa de dieta cetogénica, probablemente con un apoyo visual en forma de dibujos, sobre la administración de la misma, así como una carta explicativa del funcionamiento de la dieta, y el fortalecimiento de las redes de apoyo para las madres de pacientes con epilepsia refractaria, mediante equipos multidisciplinarios, que incluyan al neurólogo, nutriólogo, psicólogos y trabajadoras sociales.

En un tercio de nuestros pacientes, se presentaron efectos adversos gastrointestinales que condicionaron la falta de apego al tratamiento. Dichos efectos fueron: náusea, vómito, regurgitación, diarrea y esteatorrea, que se manejaron de forma sintomática y no causaron complicaciones mayores. En las diferentes series revisadas, la incidencia de efectos adversos gastrointestinales es variable; se han reportado frecuencias entre 17 y 30%.^{15, 17, 20, 31, 32.}

Reconocemos que probablemente no observamos efectos metabólicos adversos, debido al tamaño de nuestra muestra y a los tiempos cortos de administración de la misma.

Otra de las causas descritas de suspensión de la dieta, es la falla terapéutica.⁴⁰ En nuestra serie, esta fue la causa de suspensión en un solo caso (10%); dicho paciente se canalizó a protocolo de estudio para cirugía de epilepsia; conducta que es sugerida en estos casos.¹⁷

La intolerancia a la dieta, por su alto contenido de lípidos, fue otra de las causas de suspensión de la misma en nuestro estudio y se ha reportado en otras series.⁴⁰ A este respecto, se ha visto que incluir en la dieta cetogénica triglicéridos de cadena media y ácidos grasos polinsaturados, aumenta el índice cetogénico de la misma, permitiendo reducir los equivalentes de lípidos e incrementar los de carbohidratos, mejorando así su tolerabilidad y su sabor.⁴¹ Esta información es de suma importancia, ya que nos brinda bases para modificar la dieta cetogénica que utilizamos en este estudio.

11- Conclusiones:

La DC ha demostrado ser eficaz en los estudios científicos previos. Es importante destacar, que en países en vías de desarrollo puede ser un tratamiento alternativo bastante alentador por su eficacia, y sobre todo por ser una opción barata.

El hecho de poder ofrecer un tratamiento que se administre de forma ambulatoria, sin la necesidad de la hospitalización, reduce aún más los costos y los riesgos, facilitando que esta opción pueda ofrecerse a un mayor número de pacientes. El protocolo de dieta cetogénica presentado en nuestro estudio, debe ser modificado, debido a las dificultades que observamos durante el desarrollo del mismo.

A pesar de lo anterior, consideramos que la dieta cetogénica ambulatoria constituye una opción viable y efectiva.

Se necesitan estudios con mayor población, así como una dieta que favorezca un mejor apego al tratamiento, lo cual consideramos que puede ser llevado a cabo a través de la administración de triglicéridos de cadena media.

ANEXO 1.

EPILEPSIA REFRACTARIA.

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

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

En general, se considera que cuando no haya respuesta a dos fármacos antiepilépticos (FAE) de elección en monoterapia y una combinación de dos FAE de primera línea, en la dosis máxima tolerada y apropiados al tipo de crisis y síndrome epiléptico y con niveles séricos dentro de rangos terapéuticos, puede considerarse a un paciente como refractario a FAE. El tiempo de tratamiento debe ser el necesario para demostrar que los FAE no son eficaces y habitualmente los pacientes que no se controlan en los dos primeros años, tienen poca probabilidad de conseguirlo con ulteriores ensayos terapéuticos durante un tiempo más prolongado.

ANEXO 2.

ESTUDIOS DE LABORATORIO.

Se propone realizar los siguientes estudios dentro de los parámetros de seguimiento de los pacientes con dieta cetogénica, dentro de los cuales se encuentran:

- Biometría Hemática completa
- Examen General de Orina (con búsqueda de cuerpos cetónicos)
- Pruebas de funcionamiento hepático general (Proteínas totales, albúmina, globulina, bilirrubinas totales, transaminasas, deshidrogenasa láctica).
- Electrolitos séricos, química sanguínea, calcio, fósforo y magnesio
- Colesterol y triglicéridos.

12- Referencias Bibliográficas:

- 1- Valdivia I, Abadal G. Epilepsia de difícil control en pediatría. Nuevas drogas antiepilépticas. Rev. Cubana Pediatr. 2005; 77:3-4.
- 2- French JA. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II. Treatment of refractory epilepsy. Neurology. 2004; 62:1261-73.
- 3- Cuéllar R, Molinera M. Tratamiento de los niños con epilepsia de difícil control. Rev Neurol. 2003; 37; 4: 371-75.
- 4- Holmes GL. EEG and clinical predictor of medically intractable epilepsy. Clin Neurophysiol. 1999; 110: 1245-51.
- 5- Berg AT, Levy SR, Norohty EJ, Shinnar S. Predictor of intractable epilepsy in childhood. Epilepsy. 1996; 37:24-30.
- 6- Sánchez J.C, Altuzarra A, Mercadé J.M. Guía terapéutica en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia 2005: IV. Principios generales de politerapia antiepiléptica y estrategias terapéuticas en epilepsia refractaria. Rev Neurol.2005; 40: 743-50.
- 7- Roussó T, Cordero A, Rodríguez Y, Suárez I, Alonso E. Aspectos históricos del tratamiento farmacológico de la epilepsia. Rev Ecuat Neurol. 2003; 12: 1-2.
- 8- Garaizar C, Villaverde Bello A, Pérez Concha T, Herrera Isasi M, Alvarez Ruiz A. Antiepileptic drugs used in childhood. New products and new concepts. An Pediatr. 2003; 58(2):136-45.
- 9- Porrás E, Gutiérrez J. Dieta cetogénica en epilepsia infantil intratable. Una alternativa de tratamiento. Rev Mex Neuroci. 2002;3 (5):297-301.
- 10- Dong Wook K, Hoon Chul K, Jung Chae P, Heung Dong K. Benefits of Nonfasting Ketogenic Diet Compared with Initial Fasting Ketogenic Diet. Pediatrics .2004, 114 (6): 115-22.
- 11- Bertoli S, Cardinali S, Veggiotti P, Tagliabue A. Nutritional and Pharmacological Management of Childhood Epilepsy: Ketogenic Diets and Common AEDs. Curr Med Chem Immun Endoc & Metab Agents. 2005; 5: 113-123.
- 12- Geyelin HR. Fasting as a method for treating epilepsy. Medical Record. 1921;99:1037-9.
- 13- Bough K, Rho J. Anticonvulsant Mechanism of the Ketogenic Diet. Epilepsia. 2007; 48 (1): 43-58.
- 14- Rizzutti S, Ramos AMF, Muszkat M, Gabbai AA. Is hospitalization really necessary during the introduction of the ketogenic diet? J Child Neurol. 2007;22:33-37.
- 15- Ríos BG, Panico LR, Demartini MG, Carniello Ma. Complicaciones en el tratamiento para epilepsia con dieta cetogénica. Rev Neurol. 2001; 33: 909-15.
- 16- Aguilar RF. La dieta cetogénica en pacientes pediátricos con epilepsia. Nutr Clin. 1999; 2 (4): 192-97.

- 17- Hemingway Ch, Freeman J, Pillas D, Pyzic P. The Ketogenic Diet: A 3-6 year Follow Up of 150 Children Enrolled Prospectively. *Pediatrics*. 2001; 108: 898-905.
- 18- Liu YM, Williams S, Basualdo Hammond C, Stephens D, Curtis R. A prospective study: growth and nutritional status of children treated with the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc*. 2003; 103 (6): 707-12.
- 19- Campuzano G, Arbeláez M. El Uroanálisis, un gran aliado del médico. *Urología Colombiana*. 2007; 3: 67-91.
- 20- Ballaban K, Callahan C, O'Dell C, Pappo M, Moshé S, Sinnar S. Complications of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 1998; 39 (7): 744-48.
- 21- Thiele E. Assessing the Efficacy of Antiepileptic Treatments: The Ketogenic Diet. *Epilepsia*. 2004; 44 (Suppl.7): 26-29.
- 22- Hartman A, Vining E. Clinical Aspects of the Ketogenic Diet. *Epilepsia*. 2007; 48 (1): 31-42.
- 23- Dekaban AS. Plasma lipids in epileptic children treated with the high fat diet. *Arch Neurol*. 1966; 15 (2): 177-84.
- 24- Uhlemann E, Neims A. Anticonvulsant properties of the ketogenic diet in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 1972; 180:231-38.
- 25- Wilder RM. Effect of ketonemia on the cause of epilepsy. *Mayo Clinic Bulletin*. 1921; 2: 307-14.
- 26- Appleton DB, De Vivo DC. An animal model for the ketogenic diet. *Epilepsia*. 1974; 15: 211-27.
- 27- Gilbert , Pyzic PL, Vining EP, Freeman JM. Medication cost reduction in children on the ketogenic diet. Data from a prospective study. *J Child Neurol*. 1999; 14 (7): 469-71.
- 28- Lyczkowski D, Pfeifer H, Ghosh S, Thiele E. Safety and tolerability of the ketogenic diet in pediatric epilepsy: Effects of valproate combination therapy. *Epilepsia*. 2005; 46 (39): 1533-1538.
- 29- Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children. A systematic review of efficacy. *Pediatrics*. 2000; 105 (4): 1-7.
- 30- Hassan AM, Keene DL, Whiting SE, Jacob PJ. Ketogenic diet in the treatment of the refractory epilepsy in childhood. *Pediatr Neurol*. 1999; 21: 548-52.
- 31- Freeman JM, Vining E, Pillas D, Pyzic P. The efficacy of the ketogenic diet-1998: A prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics*. 1998; 102 (6): 1358-63.
- 32- Coppola G, Veggioti P, Cusmai R, Bertoli S. The ketogenic diet in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy. An Italian multicentric experience. *Epilepsy Res*. 2002; 48: 221-27.
- 33- Mackenzie M, Kossoff E, McGregor A, Wheless J. The ketogenic diet: Adolescents can do it, too. *Epilepsia*. 2003; 44 (6): 847-51.
- 34- Kossoff E, Pyzic P, McGrogan J, Vining E, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics*. 2002; 109 (5): 780-83.

- 35- Caraballo R, Cersósimo R, Sakr D, Cresta A, Escobal N, Fejerman N. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2005; 46 (9): 1539-44.
- 36- González Salazar M. Dieta cetogénica como tratamiento de adición en pacientes con epilepsia refractaria en el Hospital Infantil de México. Tesis de Especialidad en Nutrición Clínica Pediátrica. 2005.
- 37- Walberg Ekvall Shirley, Iannaccone Susan. *Pediatric Nutrition*. E.U.A, 1995, _Capítulo 8, Epilepsy. Pp. 100.
- 38- Estimated Average Requirements for Groups Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies. *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids*. 2005, pp 365-378.
- 39- Schofield, WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum. Nutr. Clin. Nutr.* 1985; 39(Suppl):5-41
- 40- Ruíz GM, Olivares SZ, Vela AM, Collado MA. Dieta cetogénica. Una alternativa terapéutica para la epilepsia refractaria. *Nutr Clin*. 2000; 3(1): 9-14.
- 41- Fuehrlein B, Rutenberg S, Silver J, Warren M, Theriaque D. Differential metabolic effects of saturated versus polyunsaturated fats in ketogenic diets. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2007; 89 (4): 1641-45.