

Dieta Cetogénica: Una Alternativa eficaz y segura en el tratamiento de Epilepsias Refractarias en Pediatría.

Mario Matamala (1), Scarlet Witting (1), Mónica Troncoso (1), Carla Rojas (1), María Jesús Rebollo (2), Ximena Díaz (3)

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the clinical impact of the Ketogenic Diet (KD), regarding its efficacy and safety as a treatment for refractory epilepsy.

Methods: We present a descriptive, retrospective cohort study, using a quantitative approach, to determine the efficacy of the ketogenic diet in reducing epileptic seizures in a group of 36 patients with refractory epilepsy. Data was collected by reviewing neurology assessments and follow-up, as described in clinical records.

Results: The total number of treated patients was 36. Two patients repeated the KD treatment protocol due to good previous results, accounting for a total of 38 started diets. Eight regimes were excluded, as they failed to accomplish a 3-month treatment period. A total of 20 patients under ketogenic diet completed a treatment regime of 24 months at least. We analyzed the efficacy of 30 ketogenic regimes; 66.7% had a >50% decrease in seizures, whilst an additional 16.7% achieved total remission of episodes (adding up for an 83.4% of responders). Patients with combined and focal epilepsies had a median (p25-p75) of 12 (3.83-14)

fewer epileptic seizures-per-day compared to the number of seizures before the onset of KD. In contrast, the generalized epilepsy group had a median (p25-p75) reduction of 5 (3-10.25) daily seizures. However, this difference was not statistically significant (p value 0.32).

Conclusions: The ketogenic diet is an effective non-pharmacological treatment for patients with refractory epilepsy, with indications in certain epileptic syndromes and specific etiologies. A better response in seizure reduction was evident in the group of focal and combined epilepsies, compared to generalized epilepsies. There was a low percentage of adverse effects and complications, none of these life-threatening, showing to be a safe therapeutic alternative.

Keywords: epileptic syndrome, refractory epilepsy, ketogenic diet, childhood.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el impacto clínico con respecto a eficacia general y seguridad de la Dieta Cetogénica (DC) como tratamiento para epilepsia refractaria.

Métodos: Estudio de cohorte retrospectiva descriptiva. con un enfoque cuantitativo, buscando determinar la efectividad del tratamiento con dieta cetogénica en la reducción de crisis epilépticas en un grupo de 36 pacientes con epilepsia refractaria. La información fue recopilada mediante revisión de registros y controles en ficha clínica.

1. Neuropediatra. Servicio Neuropsiquiatría Infantil Hospital Clínico San Borja Arriarán

2. Nutrióloga. Hospital Clínico San Borja Arriarán

3. Nutricionista. Hospital Clínico San Borja Arriarán

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 23-05-2020. Aceptado: 10-06-2020.

Resultados: El total de pacientes tratados fue de 36. Dos pacientes repitieron el tratamiento por buenos resultados previos, contabilizando un total de 38 dietas iniciadas. Ocho regímenes fueron excluidos, por no lograr 3 meses de tratamiento. Un total de 20 regímenes cetogénicos cumplieron 24 meses.

De los 30 regímenes cetogénicos analizados, un 66,7% presentó disminución de crisis >50% y un 16,7% tuvo remisión total de crisis, lo que en conjunto constituye un 83,4% de respondedores. El 16,7% tuvo una disminución de crisis <50%. Los pacientes con epilepsia focal y combinada presentaron una mediana (p25-p75) de 12 (3,83-14,00) crisis epilépticas menos por día, en comparación con el número de crisis previas al inicio de la dieta. En cambio, el grupo de epilepsia generalizada tuvo una mediana (p25-p75) de reducción de 5 (3,00-10,25) crisis diarias. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (*p value* 0,32).

Conclusiones: La dieta cetogénica es efectiva para el tratamiento de la epilepsia refractaria, con especial indicación en determinados síndromes epilépticos y etiologías específicas. Se evidenció una mejor respuesta en reducción de crisis en el grupo de epilepsias focales y combinadas, en comparación con las epilepsias generalizadas. Se presentó un porcentaje bajo de efectos adversos y complicaciones, ninguno de estos de riesgo vital, mostrando ser un tratamiento seguro.

Palabras claves: síndrome epiléptico, epilepsia refractaria, dieta cetogénica, infancia

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad crónica, que afecta al 0,5- 1,0% de la población; el 60% del total de los casos se presenta en la infancia. Se caracteriza por una predisposición continuada a la aparición de crisis epilépticas, así como por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de la enfermedad. Para

su diagnóstico, es necesario que se cumplan ciertos requisitos operativos (prácticos) (1):

1. Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con >24 horas de separación;
2. Una crisis no provocada (o refleja), y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60 %) tras la aparición de dos crisis no provocadas;
3. Diagnóstico de un síndrome epiléptico.

Un 20% a 30% de los casos evoluciona hacia una forma refractaria al tratamiento clásico con fármacos antiepilépticos (FAE). Se define epilepsia refractaria (ER) como la falla en lograr un control de crisis sostenido en el tiempo, a pesar del uso de 2 FAE en monoterapia o combinación, elegidos apropiadamente y bien tolerados (2).

La Dieta Cetogénica (DC) es una dieta rica en grasa, reducida en proteínas y carbohidratos, diseñada para homologar los cambios bioquímicos asociados con el ayuno, con el objetivo de que dichas modificaciones tengan un impacto en el control de las crisis epilépticas. La DC mantiene un estado anabólico, con la subsecuente formación de cuerpos cetónicos (3); es una dieta rígida, matemáticamente calculada, individual y medicamente controlada.

Si bien se ha postulado como una alternativa terapéutica en todo paciente con ER, existen etiologías específicas en las que ha demostrado ser eficaz en el control de crisis e, incluso, ser el tratamiento de elección (primera línea). Entre ellas, es posible mencionar el *Déficit de Transportador de Glucosa tipo 1 (GLUT-1)* o la *Deficiencia de Piruvato Deshidrogenasa*, además de otros síndromes epilépticos respondedores a DC, tales como la Epilepsia Mioclónico-Atónica (EMA) o Síndrome de Doose, la Epilepsia Mioclónica Severa de la Infancia o Síndrome de Dravet (SD) y los Espasmos Infantiles/Síndrome de West (SW) (4). Se han planteado varias hipótesis con respecto a los

mecanismos de acción, y se plantea que estos actuarían de forma paralela y sinérgica (5).

Existen contraindicaciones específicas para su uso, tales como los *Defectos de Beta-oxidación de Ácidos Grasos*, *Trastornos del Ciclo de la Carnitina*, *Déficit de Piruvato Carboxilasa*, *Trastornos de la Cetogénesis*, o la *Porfiria Aguda Intermitente*. Durante el proceso de instalación de la dieta o al presentarse condiciones intercurrentes, pueden producirse complicaciones agudas, incluyendo: dolor abdominal, vómitos, diarreas, constipación, hipoglicemias, hipercetonemia, y acidosis metabólica. También existen complicaciones a mediano y largo plazo, destacando la hiperlipidemia y las alteraciones pondoestaturales (6).

El propósito de este estudio es evaluar la eficacia general y seguridad de la dieta cetogénica como tratamiento para pacientes con epilepsia refractaria de diversas etiologías.

METODOLOGÍA Y ANÁLISIS

Se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo-descriptivo, con un enfoque cuantitativo, buscando determinar la efectividad del tratamiento con dieta cetogénica en la reducción de crisis epilépticas en un grupo de pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria, atendidos en el Servicio de Neurología Infantil del Hospital Clínico San Borja Arriarán en el periodo 2008–2017. Se efectuó revisión de registros y controles consignados en ficha clínica de pacientes, previa firma de consentimiento informado. Todos los datos fueron codificados en forma anónima en un formulario de registro de datos, al que solo tuvieron acceso los investigadores. Se excluyeron del análisis aquellos pacientes que no hubieran completado un mínimo de 3 meses de tratamiento con régimen cetogénico.

Descripción de análisis

Se realizó descripción demográfica y clínica del total de sujetos de la muestra. Se analizó

el grado de reducción de crisis en 30 dietas cetogénicas que cumplieron los requisitos de inclusión (mantención del tratamiento durante un período mínimo de 3 meses) (Figura 1).

Se realizó una descripción del número de crisis diarias registradas previo a la instalación de la dieta y con posterioridad a su inicio, evaluando la frecuencia de episodios en los meses 1, 3, 6, 12, 18 y 24 desde el comienzo del tratamiento. El nivel de respuesta fue clasificado en las siguientes categorías:

- No respondedores: pacientes con una reducción de crisis menor a 50%;
- Respondedores: pacientes con una reducción de crisis mayor o igual a 50%, y menor o igual a 99%;
- Remisión total (libertad de crisis): pacientes con un 100% de reducción de crisis.

Outcome: definimos como *outcome* primario el grado de reducción de crisis para la totalidad de los pacientes de la muestra, comparando el número de crisis diarias registradas durante el periodo de tratamiento, con el número de crisis observadas previo al inicio de dieta. Nuestro *outcome* secundario fue la reducción de crisis según tipo de epilepsia (focal, generalizada o combinada), también definida como la diferencia entre el número de crisis durante el periodo de tratamiento comparado con el número de crisis previas.

Análisis estadístico

Utilizamos estadísticas descriptivas para las variables demográficas y clínicas. En el caso de los *outcomes* primarios y secundarios, utilizamos mediana (p25-p75) en lugar de promedio, pues la data obtenida a partir de la muestra siguió una distribución no-normal. También como consecuencia de lo anterior, decidimos usar test no paramétricos en el análisis comparativo. Para comparar el número de crisis durante los 24 meses de tratamiento versus el número de crisis predieta cetogénica, utilizamos el *Wilcoxon matched-pair signed-rank*

test (Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon). Para el análisis secundario, utilizamos el *Two-sample Wilcoxon rank-sum test* (Prueba de suma de clasificación de Wilcoxon o *Mann-Whitney U Test*), recomendado para comparación no paramétrica de variables continuas entre dos grupos con similar distribución de frecuencias relativas. El *p value* se consideró estadísticamente significativo con un valor de 0,05. Las pruebas estadísticas fueron realizadas mediante el *software* STATA 14.2 (Stata Corp LLC)

RESULTADOS

Descripción de la muestra

Los pacientes tratados fueron 36, todos con epilepsia refractaria. Dos repitieron la dieta cetogénica (DC) debido a buena respuesta previa, contabilizando un total de 38 dietas iniciadas. Ocho regímenes fueron excluidos, por no lograr el mínimo de 3 meses de tratamiento (**Tabla 1**).

Todos los regímenes se iniciaron de forma intrahospitalaria, sin régimen de ayuno previo. Del total, 21 eran de sexo masculino (58%). El promedio de edad en el momento de inicio de las crisis fue de 15 meses (**ver Tabla 2**). Todos fueron clasificados según tipo de epilepsia, grupo etiológico, identificación de etiología específica, y síndrome epiléptico.

Se identificaron 20 casos concordantes con síndromes epilépticos definidos: 7 pacientes con Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), 5 pacientes con Síndrome de West, 4 pacientes con Epilepsia Mioclónico-Atónica, 2 pacientes con Síndrome de Dravet, 1 paciente con Estado Epiléptico Eléctrico del Sueño (*Electrical Status Epilepticus in Sleep*, ESES), y 1 caso de Encefalopatía Mioclónica en Trastornos No Progresivos.

Mediante análisis genético, se identificaron

2 pacientes con mutaciones heterocigotas en el gen SCN2A, un paciente con mutación del transportador de glucosa tipo-1 (GLUT-1), y un paciente con mutación en el gen SMC1A (encefalopatía epiléptica asociada con Síndrome de Cornelia de Lange). En 14 pacientes, no se identificó una etiología genética específica; sin embargo, la evolución clínica y los hallazgos observados en el estudio complementario fueron sugerentes de una probable etiología genética. Con respecto a las etiologías estructurales, se identificaron 5 pacientes con malformaciones del desarrollo cortical (MDC), 2 con secuelas de encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), 4 con lesiones post infecciosas (3 encefalitis herpéticas, 1 meningoencefalitis bacteriana), 1 paciente con displasia septo-óptica, 1 paciente con secuelas de accidente cerebrovascular neonatal, y 1 paciente con microcefalia de origen no especificado. Además, en 4 pacientes se estableció el diagnóstico de Complejo Esclerosis Tuberosa (CET, causa genético-estructural).

Reducción de crisis en el total de pacientes en DC.

De las 30 DC analizadas, se obtuvieron los siguientes resultados:

- La mediana (p25- p75) de crisis diarias antes de iniciar Dieta Cetogénica fue de 8 (5-15). La mediana (p25-75) de crisis diarias durante los 24 meses de régimen cetogénico fue de 1,33 (0,67-3,33). Se registró una reducción de crisis que fue estadísticamente significativa (*p value* <0,001).
- Calculamos la diferencia entre el promedio diario de crisis durante los 24 meses, comparado con el número de crisis diarias predieta, y obtuvimos una mediana (p25- p75) de 5.58 (3-13). Considerando la disminución general de crisis en el grupo total de pacientes, un 66,7% presentó disminución de crisis >50% y un 16,7% tuvo remisión total, lo que en conjunto suma un 83,4% de respondedores. El 16,7% tuvo una disminución de crisis <50%.

Remisión de crisis según tipo de epilepsia

Se contabilizaron 20 (67%) epilepsias generalizadas, 7 (23%) epilepsias combinadas focal-y generalizada, y 3 (10%) epilepsias focales. Los pacientes con epilepsias no generalizadas (focales y combinadas) presentaron una mediana (p25-p75) de 12 (3,83-14,00) crisis epilépticas menos por día, en comparación con el número de crisis pre dieta. Los pacientes con epilepsias generalizadas tuvieron una mediana (p25-p75) de reducción de 5 (3,00-10,25) crisis diarias. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (*p value* 0,32).

El grupo de pacientes con epilepsias generalizadas tuvo una respuesta positiva, sumando pacientes respondedores y libres de crisis; 13/20 dietas completaron 24 meses de tratamiento, mientras que 13/20 pacientes presentaron reducción de crisis >50 %. Hubo un 20% de casos con disminución de crisis menor a 50% (no respondedores), y 7/20 pacientes suspendieron DC dentro de los primeros 12 meses (35%).

Dentro de las epilepsias combinadas, un paciente alcanzó libertad de crisis desde el mes 1 de tratamiento. Tres pacientes completaron 24 meses en el grupo de respondedores. Hubo 3 dietas suspendidas antes de los 24 meses (44%), por falta de respuesta y/o reacciones adversas. En el grupo de las epilepsias focales, compuesto por 3 dietas, todos los pacientes completaron 24 meses de tratamiento, con libertad de crisis mantenida hasta el final de dicho período en 2/3 casos. Todas las etiologías eran estructurales.

Remisión por grupo etiológico

Se congregaron 16 epilepsias de causa genética (53%). En este grupo, 10/16 pacientes completaron 24 meses en dieta (64%), 5/16 finalizaron el período libres de crisis (32%), y 6/16 suspendieron el régimen entre los 6 y 24 meses (38%). Se registró una mediana (p25-p75) de reducción de crisis diarias de 5,92 (3,00 -

13,33) durante los 24 meses de DC.

Al analizar etiologías genéticas específicas, podemos destacar el caso de un paciente con diagnóstico de GLUT-1 DS, que presentó remisión de crisis desde el primer mes de tratamiento; un paciente con Síndrome de Rett, que se mantuvo libre de crisis entre los meses 3 y 6, para luego finalizar en el grupo respondedor; y un paciente con Síndrome de Dravet, cuya evolución fue similar a la del caso de Síndrome de Rett,

Se contabilizó un total de 12 dietas cetogénicas (40%) en pacientes con epilepsias estructurales. En este grupo, 9/12 casos presentaron respuesta >50% en disminución de crisis, y 2/12 (17%) consiguieron libertad de episodios. Los pacientes con epilepsia estructural tuvieron una mediana (p25-p75) de reducción de crisis diarias de 5,42 (3,58-12,75) durante los 24 meses posteriores al inicio de la DC. Dos pacientes presentaron diagnóstico de CET (7% del total): uno de ellos presentó libertad de crisis desde el mes 1, manteniéndose en régimen cetogénico hasta completar 24 meses. El segundo paciente mantuvo un porcentaje de remisión de crisis de 85%; sin embargo, la dieta se suspendió antes de los 12 meses, debido a problemas de tolerancia a tratamiento. Los pacientes con epilepsia genético-estructural tuvieron una mediana (p25-p75) de reducción de crisis diarias de 7,00 (1,00-13,00) durante los 24 meses posteriores al inicio de la DC.

Evidenciamos que los pacientes con epilepsias estructurales tuvieron un mejor resultado en la reducción de crisis, con una mediana de reducción de 5,42. Se obtuvieron medianas de 5,92 y 7,00 para las epilepsias genéticas y genético-estructurales, respectivamente.

Reacciones adversas

Se registró un total de 8 (21%) pacientes con reacciones adversas (RA). Éstas se distribuyen en 3 pacientes con nefrolitiasis, 2 con baja de

peso, 1 paciente con cuadro diarreico, 1 caso con aumento de peso, y 1 caso de elevación del colesterol HDL en perfil lipídico efectuado durante el seguimiento.

Tres de los pacientes con reacciones adversas se encuentran dentro del grupo de los 8 pacientes excluidos; sin embargo, el motivo de suspensión de la DC en estos tres casos no se relacionó con RA, sino que con la falta de respuesta terapéutica. Del total de pacientes que continuaron DC por más de 3 meses, la presencia de RA como motivo de suspensión de DC solo se evidenció en un paciente, quien presentó un cuadro diarreico prolongado.

DISCUSIÓN

Al analizar la efectividad general de la DC durante los 24 meses de tratamiento, se registró un porcentaje de reducción de crisis que fue estadísticamente significativo (p value <0,001). La mediana (p25- p75) de crisis diarias antes de iniciar DC fue de 8 (5,00-15,00). La mediana (p25-75) de crisis diarias durante los 24 meses de régimen cetogénico fue de 1,33 (0,67-3,33). En nuestra serie, un 66,7% presentó disminución de crisis >50%, mientras un 16,7% tuvo remisión total de crisis, lo que en conjunto agrupa a un 83,4 % de respondedores. Se registró un 16,7 % de pacientes con una disminución de crisis <50%, definidos como no respondedores. Este porcentaje de remisión traduce un nivel de efectividad similar al reportado en diversos estudios. Thammongkol et al. publicaron una serie prospectiva de 61 pacientes, donde se contabilizó un 48% de respondedores a los 3 meses (29/61); sin embargo, el porcentaje de respondedores disminuyó hasta un 14% a los 24 meses, y solo 2 pacientes se mantuvieron libres de crisis durante dicho período (7). La última actualización de la revisión sistemática *Cochrane* referente al uso de DC en epilepsia refractaria, identificó 11 ensayos randomizados controlados (ERC), alcanzando un total de 712 niños tratados con DC. Se reportó un porcentaje de libertad de crisis de hasta 55% luego de

3 meses de tratamiento con Dieta Cetogénica Clásica (DCC) 4:1, y una reducción de crisis de hasta un 85% con la misma modalidad de dieta en similar período de tiempo (8).

Otro estudio retrospectivo, realizado en Inglaterra y publicado en febrero 2019, revisó la experiencia acumulada durante 10 años, presentándose un total de 29 pacientes menores de 2 años manejados con DC. Se observó una reducción de crisis de más de 50% en 7 pacientes, y libertad de crisis en 2 sujetos. Ocho pacientes presentaron disminución en frecuencia e intensidad de crisis, por lo que los autores concluyen que un 58,6% de los pacientes tratados respondieron al régimen cetogénico (9). Por otro lado, en la clásica revisión sistemática de Lefevre y Aronson, publicada en el año 2000, ya se reportaba que distintos estudios eran consistentes en demostrar el potencial beneficio de la DC en niños con epilepsia refractaria. El análisis combinado de estudios tanto retrospectivos (9 publicaciones) como prospectivos (2 publicaciones) reveló un 16% de pacientes con libertad de crisis (con un 95% como intervalo de confianza [CI]: 11,0–21,7), una reducción de crisis mayor del 90% en un 32% (95% CI: 25,3–39,8), y una reducción mayor del 50% en el 56% de pacientes (95% CI: 41,2–69,7); siendo poco probable que el grado de respuesta se debiera a un efecto placebo o a remisión espontánea (10).

Para realizar un análisis estadístico según el tipo de epilepsia, se agruparon en epilepsias generalizadas y no generalizadas (focales y combinadas). Este último grupo presentó mejor grado de reducción de crisis; sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa en comparación con las epilepsias generalizadas (p value 0,32). Según algunos estudios, los mejores resultados con DC se obtienen en epilepsias generalizadas; particularmente, en niños pequeños con diagnóstico de parálisis cerebral infantil como secuela de encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal, en quienes puede administrarse fácilmente la DC mediante

tubo de gastrostomía. Las mejores respuestas se han observado en crisis tónico-clónicas generalizadas, crisis mioclónicas, estados epilépticos convulsivos repetidos, y ausencias. La tasa de respondedores a DC (>50% de reducción de frecuencia de crisis) en este grupo se sitúa en un 40-55% (media: 45%), y la tasa de >90% de reducción de frecuencia de crisis (o libertad de crisis) alcanza entre un 30 y 35% (11).

Una publicación de febrero de 2019, dedicada al abordaje terapéutico en epilepsias generalizadas refractarias, incluye DCC, Dieta de Atkins Modificada (DAM), Dieta de Bajo Índice Glicémico (BIG) y Dieta con Triglicéridos de Cadena Media (TCM) entre las alternativas terapéuticas para síndromes epilépticos generalizados, tales como como SLG, SW, SD, y EMA. Además, destaca la indicación de primera línea en el Déficit de GLUT-1 y el Déficit de Piruvato deshidrogenasa (12). No logramos encontrar estudios adicionales que evalúen remisión de crisis en epilepsias generalizadas en niños de forma específica.

Con respecto a las epilepsias focales, un artículo publicado en febrero del 2018 analizó 9 pacientes con encefalopatía epiléptica secundaria a alteración estructural (EHI, hemorragia intraventricular perinatal). Siete pacientes tuvieron reducción de crisis >50% a los 3 meses y otros 3 pacientes permanecieron libres de crisis, manteniendo tasas de remisión similares hasta completar 2 años de seguimiento (13). Otra publicación destacable es la Jung et al., quienes publicaron en 2008 una serie de 47 pacientes con epilepsia refractaria secundaria a DCF. A los 3 meses de DC, un 61,7% presentó disminución de crisis mayor al 50%, y un 44,7% consiguió libertad de crisis. En este último grupo, un 77% mantuvo la remisión total hasta alcanzar los 2 años de seguimiento (14). Según el estudio realizado por Maydell et al., los mejores resultados con DC se obtienen en epilepsias multifocales y epilepsias secundarias a displasias corticales focales (DCF),

sobre todo en aquellos pacientes con alta tasa de episodios y diversos tipos de crisis asociadas. La tasa de respondedores totales a la DC es del 25-62% (media: 50%); hasta un 25-44% de pacientes alcanza un >90% de reducción de frecuencia de crisis, o bien, logra permanecer libre de crisis (15). No encontramos estudios que efectuaran una comparación explícita del porcentaje de reducción de crisis entre epilepsias estructurales y genéticas.

Las reacciones adversas que se presentaron en nuestro grupo de pacientes fueron similares a las descritas en la literatura; sin embargo, fueron pesquisadas en un menor porcentaje (11).

CONCLUSIONES

La dieta cetogénica es un tratamiento no farmacológico efectivo para el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria, con especial indicación en determinados síndromes epilépticos y etiologías específicas. Fue posible determinar que la reducción general de crisis fue estadísticamente significativa (con un p -value <0,001); no obstante, al analizar la reducción de crisis por tipo de epilepsia, no observamos relevancia estadística.

En el presente trabajo, se evidenció que la mejor indicación para DCC corresponde al grupo de epilepsias focales de causa estructural, en donde se obtuvieron excelentes tasas de respuesta. No fue posible establecer relación entre otros tipos de DC (BIG y DAM) con alguno de los subgrupos de epilepsia analizados.

Se presentó un porcentaje bajo de efectos adversos y complicaciones, ninguno de estos tuvo riesgo vital, por lo que la DC se mostró como una alternativa terapéutica segura. Además, se consiguió minimizar el riesgo, mediante acciones como el inicio de la dieta en un entorno intrahospitalario y la educación a cuidadores para asegurar su factibilidad domiciliar postalta.

En la revisión de la literatura, se constató que, a pesar de la gran cantidad de estudios publicados, pocos de estos comparan la efectividad de los distintos tipos de dieta cetogénica (DCC, DAM, BIG) según tipo de epilepsia (focal, generalizada, combinada), síndromes epilépticos o grupos etiológicos estudiados. La literatura disponible detalla perfiles de remisión en epilepsias refractarias como grupo *macro*, en pacientes con encefalopatías epilépticas, o en epilepsias de etiologías específicas.

Para finalizar, consideramos que a pesar de ser un trabajo retrospectivo, tiene la fortaleza de ser una serie de pacientes amplia, que abarca diversas etiologías y síndromes epilépticos, siendo bastante representativo del universo de epilepsias refractarias en la infancia, y que logra aportar y reafirmar directrices para su tratamiento.

Como aspecto negativo, la naturaleza retrospectiva del estudio otorga un poder estadístico limitado *per se*, sin embargo, estos resultados positivos en la remisión de crisis, alientan a realizar un futuro trabajo de metodología prospectiva, en una colaboración multicéntrica con la finalidad de ampliar el número de pacientes y etiologías subyacentes, y así lograr un mayor poder estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher RS, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*.2014; 55: 475–482
2. Kwan P, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*.2009; 51: 1069–1077
3. Scholl-Burgi S et al. Ketogenic diets in patients with inherited metabolic disorders. *J Inherit Met Dis*; 2015. 88-97
4. Prezioso G, Carlone G, Zaccara G, Verrotti A. Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: A systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2018; 137: 4-11
5. Rho, J. M. How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects?. *Neurosci Lett*. 2017; 637: 4 - 10
6. Kossoff E et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Group. *Epilepsia*.2009; 50:304-17
7. Thammongkol S et al. Efficacy of the ketogenic diet: which epilepsies respond? *Epilepsia*. 2012; 53: 55-59
8. Martin-McGill K, Jackson C, Bresnahan R, Levy R, Cooper P. Ketogenic diet for epilepsy. *Cochrane Database of Sys Rev*. 2018. doi: 10.1002/14651858.CD001903.pub4.
9. Ismayilova N, Leung M, Kumar R, Smith M, Williams R. Ketogenic Diet therapy in infants less than two years of age for medically refractory epilepsy. *Seizure*.2018. doi: 10.1016/j.seizure.2018.02.014
10. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic Diet for the Treatment of Refractory Epilepsy in Children: A Systematic Review of Efficacy. *Pediatrics*. 2000; 105 (4): e46. doi:10.1542/peds.105.4.e46
11. Caraballo R, et al. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. *Seizure*. 2011; 20: 640-645
12. Hwang S, Stevens S, Fu A, Proteasa S. Intractable Generalized Epilepsy: Therapeutic Approaches. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019; 16:15-24
13. Villaluz M, Lomax L, N Cross JH, Scheffer I. The ketogenic diet is effective for refractory epilepsy associated with acquired structural epileptic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol*. 2018; 60: 718–723
14. Jung D, Kang H, Kim H. Long-term outcome of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy with focal malformation of cortical development. *Pediatrics*. 2008; 122: 330–333
15. Maydell BV et al. Efficacy of the ketogenic diet in focal versus generalized seizures. *Pediatr Neurol*. 2001; 208-212.

ANEXOS

Figura 1. Proceso de selección de la muestra analizada.

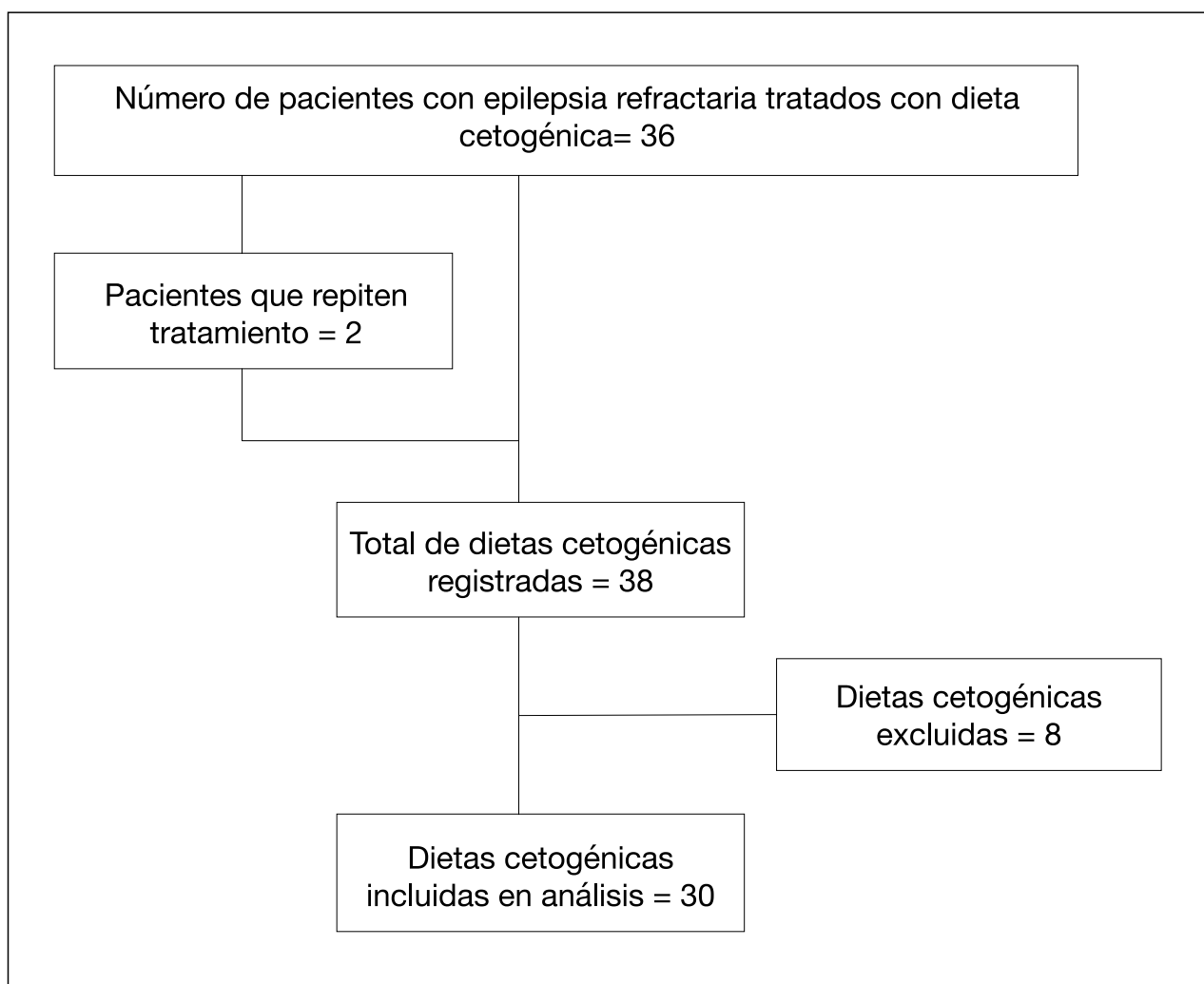


Tabla 1. Características de la muestra analizada.

Número total de pacientes	36
Género (F/M)	15/21
Dietas Cetogénicas realizadas	38
Dietas Cetogénicas analizadas	30

Tabla 2. Relación temporal entre crisis, fármacos antiepilépticos (FAE) e instalación de dieta cetogénica (DC).

	Promedio	Rango
Edad promedio inicio de crisis	15 meses	1 sem - 60 meses
Edad promedio inicio de FAE	15 meses	1 sem - 60 meses
Tiempo Promedio de FAE previo a DC	40 meses	4 - 110 meses
Número de FAE al inicio de dieta	4	2 - 5
Edad promedio inicio DC	55 meses	4 - 130 meses
Tiempo Promedio duración DC	15 meses	0 - 36 meses