



Revista Española de Nutrición Humana y Dietética

Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics

INVESTIGACIÓN – **versión post-print**

Esta es la versión aceptada para publicación. El artículo puede recibir modificaciones de estilo y de formato.

Efectividad clínica de la dieta cetogénica complementada con fórmula en polvo como coadyuvante en niños con epilepsia refractaria: estudio de vida real

Clinical effectiveness of ketogenic diet supplemented with powdered formula as an adjuvant in children with refractory epilepsy: a real-world study

Carlos Ernesto Bolaños Almeida^{a*}, Isabel Camacho Ordoñez^b, Maria del Sol Villamizar Gonzalez^c, Luz Helena Castaño Torres^d

^aLaboratorio del Sueño, Unidad de Neurología Pediátrica, Fundación HOMI - Hospital La Misericordia, Bogotá, Colombia.

^bUnidad de Neurología Pediátrica, Hospital San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

^cUnidad de Nutrición, IPS FUNDEM, Bogotá, Colombia.

^dAsesor Senior de Asuntos Médicos, Danone Baby Nutrition Colombia.

*cebolanos@gmail.com

Recibido: 29/10/2024; Aceptado: 24/07/2025; Publicado: 02/08/2025.

Editor Asignado: Evelia Apolinar Jiménez, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, Secretaría de Salud, México.

CITA: Bolaños Almeida CE, Camacho Ordoñez I, Villamizar Gonzalez MS, Castaño Torres LH.. Efectividad clínica de la dieta cetogénica complementada con fórmula en polvo como coadyuvante en niños con epilepsia refractaria: estudio de vida real. Rev Esp Nutr Hum Diet. 2025; 29(3). doi: 10.14306/renhyd.29.3.2343 [ahead of print].

La Revista Española de Nutrición Humana y Dietética se esfuerza por mantener a un sistema de publicación continua, de modo que los artículos se publiquen antes de su formato final (antes de que el número al que pertenecen se haya cerrado y/o publicado). De este modo, intentamos poner los artículos a disposición de los lectores/usuarios lo antes posible.

The Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics strives to maintain a continuous publication system, so that the articles are published before its final format (before the number to which they belong is closed and/or published). In this way, we try to put the articles available to readers/users as soon as possible.

Esta obra está bajo una licencia de [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

RESUMEN

Introducción: La epilepsia refractaria en la infancia representa un desafío terapéutico, con alta carga clínica y social. La terapia dietética cetogénica (TDC), incluyendo fórmulas nutricionales con proporción 4:1, ha demostrado eficacia como tratamiento coadyuvante.

Objetivo: Evaluar la efectividad, seguridad y tolerabilidad de la TDC complementada con fórmula cetogénica en polvo (KetoCal® 4:1) durante 12 meses de seguimiento en niños con epilepsia refractaria en un centro especializado en Colombia.

Métodos: Estudio observacional de cohorte retrospectiva. Se incluyeron 25 pacientes pediátricos con epilepsia refractaria, en quienes se indicó TDC como parte del manejo clínico habitual. El desenlace principal fue la reducción en la frecuencia mensual de crisis. Se analizaron también hospitalizaciones, cambios farmacológicos, evolución nutricional y eventos adversos. Se utilizaron pruebas de Wilcoxon, modelos lineales mixtos y correlación de Spearman.

Resultados: La mediana de crisis mensuales disminuyó de 60 a 1 en 12 meses ($p=0,001$). El 60% de los pacientes alcanzó una respuesta excelente ($\geq 90\%$ de reducción) y el 44% obtuvo control total de crisis. Se redujeron hospitalizaciones (de 36% a 16%) y la carga farmacológica (40% de los pacientes). El estado nutricional mejoró en 50% de los casos con desnutrición inicial. Se reportaron eventos adversos leves en el 56%, predominantemente gastrointestinales, sin suspensiones del tratamiento. La alta frecuencia basal de crisis se asoció con mejor respuesta terapéutica ($p=0,01$).

Conclusiones: La TDC complementada con fórmula tecnificada mostró una reducción sostenida en la frecuencia de crisis y fue bien tolerada en pacientes que completaron el seguimiento. Se asoció con beneficios adicionales en hospitalizaciones, manejo farmacológico y estado nutricional. Su implementación es factible en contextos con recursos limitados, siempre que exista un seguimiento especializado y multidisciplinario.

Financiación: Danone Baby Nutrition Colombia financió los costos asociados al análisis de datos y al apoyo editorial proporcionado por la consultora externa EpiThink Health Consulting. Los pacientes incluidos en el estudio fueron atendidos en el centro asistencial FUNDEM IPS. Los patrocinadores no tuvieron participación en el diseño del estudio, el análisis de los datos ni en la redacción del manuscrito.

Palabras clave: Epilepsia refractaria, dieta cetogénica, pediatría, crisis epilépticas, Colombia.

ABSTRACT

Background: Refractory epilepsy in childhood poses a significant therapeutic challenge, with high clinical and social burden. Ketogenic dietary therapy (KDT), including 4:1 ketogenic powder formula, has shown efficacy as adjunctive treatment.

Objective: To evaluate the effectiveness, safety, and tolerability of KDT supplemented with powdered ketogenic formula (KetoCal® 4:1) over 12 months in children with refractory epilepsy at a specialized center in Colombia.

Methods: Retrospective cohort observational study. Twenty-five pediatric patients with refractory epilepsy receiving KDT were included. The main outcome was the change in monthly seizure frequency. Secondary outcomes included hospitalizations, antiepileptic drug adjustments, nutritional status evolution, and adverse events. Statistical analysis included Wilcoxon tests, linear mixed-effects models, and Spearman correlation.

Results: The median number of monthly seizures decreased from 60 to 1 at 12 months ($p = 0.001$). An excellent response ($\geq 90\%$ reduction in seizure frequency) was achieved in 60% of patients, and 44% achieved complete seizure control. Hospitalizations decreased from 36% to 16%, and 40% of patients reduced their antiepileptic drug burden. Nutritional status improved in 50% of initially malnourished patients. Mild adverse events occurred in 56% of cases, mostly gastrointestinal, with no treatment discontinuations. A higher baseline seizure frequency was significantly associated with a better response ($p = 0.01$).

Conclusions: KDT supplemented with a specialized ketogenic formula achieved sustained seizure reduction and was well tolerated among patients completing follow-up. Additional benefits included fewer hospitalizations, reduced pharmacological load, and improved nutritional status. This strategy is feasible in low-resource settings, provided structured, multidisciplinary follow-up is ensured.

Funding: Danone Baby Nutrition Colombia funded the costs associated with data analysis and editorial support provided by the external consulting firm EpiThink Health Consulting. The patients included in the study were treated at the healthcare center FUNDEM IPS. The sponsors had no involvement in the study design, data analysis, or manuscript writing.

Keywords: Refractory epilepsy, ketogenic diet, pediatrics, seizure control, Colombia.

MENSAJES CLAVES

- La suplementación con fórmula cetogénica tecnificada permitió individualizar y sostener la terapia dietética cetogénica en niños con epilepsia refractaria, incluso en contextos de discapacidad neurológica y comorbilidades nutricionales.
- La alta frecuencia basal de crisis se identificó como un predictor clínico útil de respuesta excelente al tratamiento dietético, lo cual puede orientar la selección de pacientes candidatos a esta intervención.
- La reducción en la carga farmacológica y en las hospitalizaciones sugiere que la dieta cetogénica puede aportar beneficios más allá del control convulsivo, con potencial impacto en la calidad de vida y en el uso de recursos sanitarios.
- El protocolo de implementación local, basado en seguimiento multidisciplinario continuo, muestra que esta intervención es viable y segura en entornos de recursos limitados, siempre que se garantice estructura, monitoreo y adaptación individualizada.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más frecuentes en la infancia, con una incidencia particularmente alta en menores de cinco años¹. Hasta un 30–40% de los niños afectados presenta discapacidades cognitivas y funcionales², lo que impacta negativamente el desempeño escolar y la participación en actividades sociales y recreativas³.

Aunque el tratamiento farmacológico constituye la base del manejo de la epilepsia, cerca de un tercio de los niños continúa presentando crisis a pesar de manejo farmacológico adecuado. En estos casos, se define epilepsia refractaria (ER) como la persistencia de crisis tras el uso secuencial de al menos dos fármacos antiepilépticos (FAE) bien indicados, en dosis apropiadas y con buena tolerancia⁴. Este tipo de epilepsia requiere intervenciones complementarias, dado su curso más severo y mayores costos sanitarios⁵.

La terapia con dieta cetogénica (TDC) se ha consolidado en las últimas décadas como una alternativa terapéutica válida para el manejo de la epilepsia refractaria. Esta intervención nutricional se basa en una ingesta elevada de grasas y una restricción significativa de carbohidratos, lo que induce un estado de cetosis en el que los cuerpos cetónicos se convierten en la principal fuente energética.⁶ A nivel fisiopatológico, los cuerpos cetónicos atraviesan la barrera hematoencefálica y ejercen efectos anticonvulsivos y neuroprotectores mediante diversos mecanismos: modulación de canales iónicos (como los de potasio), reducción del estrés oxidativo, optimización del metabolismo mitocondrial y regulación de neurotransmisores clave como GABA y glutamato^{7–10}. Además, se ha descrito un efecto modulador sobre la microbiota intestinal, lo que podría contribuir adicionalmente al control de las crisis⁹.

Con el fin de facilitar la inducción y el mantenimiento de la cetosis, especialmente en pacientes con dificultades para adherirse a regímenes estrictos, se han desarrollado fórmulas nutricionales cetogénicas especializadas. En este contexto, el uso de fórmulas en polvo ha demostrado ser una opción eficaz, segura y bien tolerada en lactantes y niños con ER^{11,12}.

Las recomendaciones internacionales destacan la importancia de adaptar estos esquemas a las condiciones del paciente y su contexto y garantizar seguimiento continuo¹³. Esta necesidad es un desafío en las regiones con recursos limitados, donde deben garantizarse

requisitos mínimos de factibilidad y viabilidad para la introducción y el seguimiento de la TDC cuando se indique¹⁴. En Colombia existen programas específicos para la implementación de la TDC con varios años de experiencia, sin embargo, la información publicada es escasa.

El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad clínica de la terapia dietética cetogénica complementada con fórmula cetogénica 4:1 (KetoCal 4:1®), como tratamiento coadyuvante en niños con epilepsia refractaria, evaluando el cambio en la frecuencia de crisis epilépticas, el perfil de seguridad y la evolución del estado nutricional, en condiciones reales de práctica clínica en un centro especializado en Colombia.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo un estudio observacional de cohorte retrospectiva en un centro especializado en neurología pediátrica en Bogotá (FUNDEM IPS), Colombia, entre junio de 2019 y junio de 2020. La recolección de datos se realizó mediante la revisión de historias clínicas. Se incluyeron pacientes menores de 10 años con diagnóstico de epilepsia refractaria (ER), según los criterios de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE)¹⁵, que presentaban falla a dos o más fármacos antiepilépticos (FAE), frecuencia de crisis ≥ 4 por mes, y que recibieron tratamiento con terapia dietaria cetogénica (TDC) complementada con fórmula tecnificada como tratamiento coadyuvante, con un seguimiento clínico mínimo de 12 meses. Se excluyeron los casos con abandono precoz o con historias clínicas incompletas.

La TDC junto con la fórmula tecnificada fue indicada por el médico tratante dentro de la práctica clínica habitual de acuerdo con protocolos institucionales basados en las recomendaciones del Grupo Internacional de Estudio de Dietas Cetogénicas y guías para el manejo de la ER^{13,16}, donde se hace énfasis en que la dieta debe ser adaptada individualmente según edad, estado nutricional, tolerancia digestiva y tipo de alimentación. La fórmula coadyuvante utilizada fue KetoCal® 4:1, con una proporción de 4:1 entre grasas y la suma de proteínas y carbohidratos, aportando 700 kcal por cada 100 gramos. La fórmula fue administrada por vía oral o enteral, según requerimiento clínico.

En concordancia con los protocolos institucionales, la evaluación nutricional se realizó con las tablas de crecimiento de la OMS y escalas ajustadas en casos de discapacidad¹⁹. El seguimiento fue efectuado por los equipos de neurología pediátrica y nutrición clínica, aproximadamente cada tres meses, siguiendo los lineamientos institucionales.

El desenlace principal fue el cambio en la frecuencia mensual de crisis, reportado en la historia clínica a partir de la información dada por los cuidadores en los diarios de crisis. Los desenlaces secundarios incluyeron cambios en el uso de FAE, hospitalizaciones por epilepsia, eventos adversos y evolución del estado nutricional. Se registraron variables de caracterización clínica al inicio del tratamiento con TDC, así como los desenlaces de interés a los 3, 6 y 12 meses aproximadamente según los controles realizados habitualmente. Los datos se recolectaron en una base de datos electrónica preestablecida.

Se utilizaron métodos descriptivos y analíticos. La respuesta se categorizó según criterios de Kossoff et al.¹³ y se analizó en términos de frecuencia y proporción. Se estimaron medidas de tendencia central para las variables numéricas según su distribución. Para comparaciones temporales se usó Wilcoxon pareado y modelo lineal de efectos mixtos evaluando tendencia longitudinal. Para explorar factores asociados a una mejor respuesta ($\geq 50\%$ o $\geq 90\%$ de reducción), se aplicó correlación de Spearman entre variables basales y reducción porcentual a los 12 meses. Las comparaciones entre subgrupos (por tipo de crisis, etiología o grupo etario) se realizaron mediante la prueba exacta de Fisher. Los eventos adversos se describieron por cada punto de seguimiento. El cambio en el estado nutricional entre el inicio y los 12 meses fue analizado mediante la prueba de McNemar, considerando pares de observaciones dentro del mismo paciente. Todos los análisis se realizaron en el software estadístico R (versión 4.4.1, 2024-06-14)²⁰. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como indicador de significancia estadística.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del CAIMED (CEIV-00583-21) y se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki de 1964 y sus modificaciones posteriores. De acuerdo con las políticas locales y su naturaleza de base documental, este estudio se clasifica como investigación sin riesgo.

RESULTADOS

Características de los participantes

Se incluyeron 25 pacientes que completaron 12 meses de seguimiento. La edad media fue de 4,43 años (DE: 2,46); 56% eran niñas. La mayoría fue diagnosticada antes de los 3 años. Las crisis focales fueron las más frecuentes (48%), seguidas de generalizadas (28%) y espasmos epilépticos (24%). Las etiologías más comunes fueron estructurales (40%) y genéticas (28%). El 80% presentaba discapacidad asociada. El 56% tenía estado nutricional eutrófico, y el 40% desnutrición. Las características completas de la población se detallan en la Tabla 1.

Tratamiento farmacológico y modalidades de dieta cetogénica

El 80% recibía FAE al inicio; 65% con tres o más fármacos. Los más utilizados fueron levetiracetam, vigabatrina y ácido valproico. Veintidós pacientes siguieron dieta cetogénica clásica (mayoría 2:1) y tres, dieta modificada de Atkins con una razón cetogénica de 1:1 (un gramo de grasa por cada gramo de proteínas y carbohidratos). Todos recibieron fórmula cetogénica KetoCal® 4:1. Las dosis se individualizaron (50 -180 g diarios) según requerimientos energéticos calculados por guías Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁷. Las necesidades proteicas se establecieron con base en las recomendaciones nutricionales para población infantil colombiana¹⁸.

Efectividad observada en el control de crisis epilépticas

La mediana de crisis mensuales se redujo de 60 (RIC: 5–150) a 4 al tercer mes, y a 1 al mes 6 y 12 ($p < 0,001$). El modelo de efectos mixtos mostró una reducción de 10,2 crisis por trimestre ($p = 0,003$). La reducción porcentual fue de 73,3% (3 meses), 99,4% (6 meses) y 98,3% (12 meses). La evolución temporal de las crisis se ilustra en la Figura 1.

Tabla 1. Características basales de los participantes (N = 25)

Característica	Valor
Edad al ingreso (años), media (DE)	4,43 (2,46)
Sexo femenino, n (%)	14 (56)
Estado nutricional basal, n (%)	
• Eutrofismo	14 (56)
• Desnutrición	10 (40)
• Sobrepeso	1 (4)
Tipo de crisis, n (%)	
• Focal	12 (48)
• Generalizada	7 (28)
• Espasmos epilépticos	6 (24)
Etiología, n (%)	
• Estructural	10 (40)
• Genética	7 (28)
• Infecciosa	2 (8)
• Desconocida	6 (24)
Encefalopatía epiléptica, n (%)	10 (40)
Edad diagnóstico epilepsia (años), media (DE)	2,1 (2,3)
Número de FAE, media (DE)	2,8 (1,1)
Crisis mensuales basales, media (DE)	152,6 (263,8)
Crisis mensuales basales, mediana (RIC)	60 (5-150)
Hospitalización previa, n (%)	9 (36)

DE: desviación estándar; FAE: fármacos antiepilépticos; RIC: rango intercuartílico

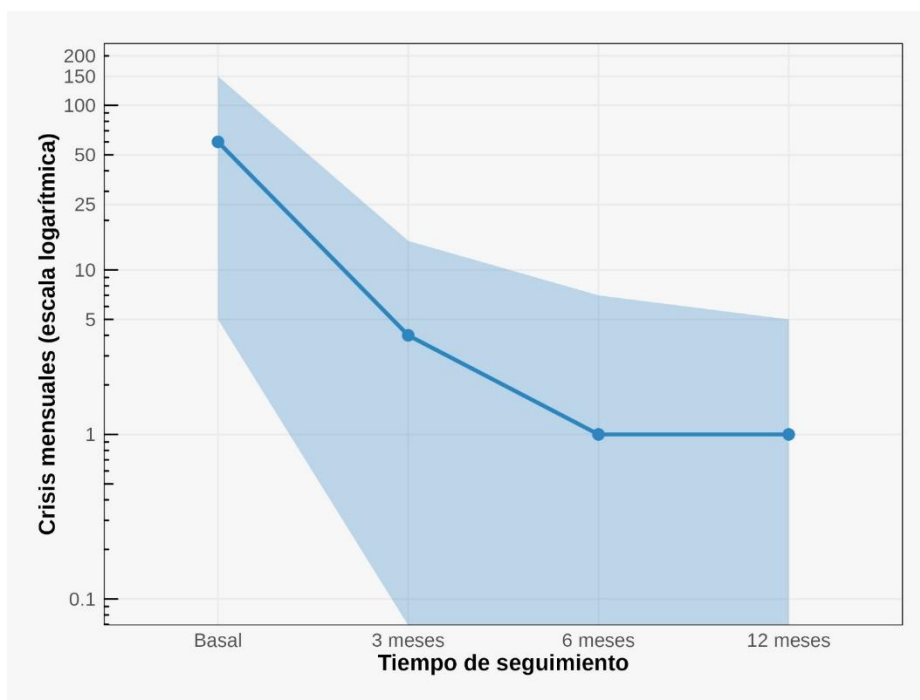


Figura 1. Evolución de la frecuencia de crisis epilépticas durante 12 meses de seguimiento

Respuesta al tratamiento según criterios de efectividad

La respuesta al tratamiento se categorizó siguiendo los criterios establecidos por Kossoff et al. A los 12 meses, 11 pacientes (44%) alcanzaron control total de crisis (reducción del 100%), 4 pacientes (16%) mostraron control alto (reducción 90-99%), 4 pacientes (16%) presentaron control parcial (reducción 50-89%), y 6 pacientes (24%) no respondieron adecuadamente (<50% de reducción). En conjunto, 15 pacientes (60%) lograron una respuesta excelente con reducción igual o superior al 90%. La proporción de pacientes que alcanzó una respuesta favorable (reducción $\geq 50\%$) aumentó progresivamente: 14 pacientes (56%) a los 3 meses, 19 pacientes (76%) a los 6 meses, manteniéndose en 19 pacientes (76%) al final del seguimiento. Esta evolución se presenta en la Figura 2.

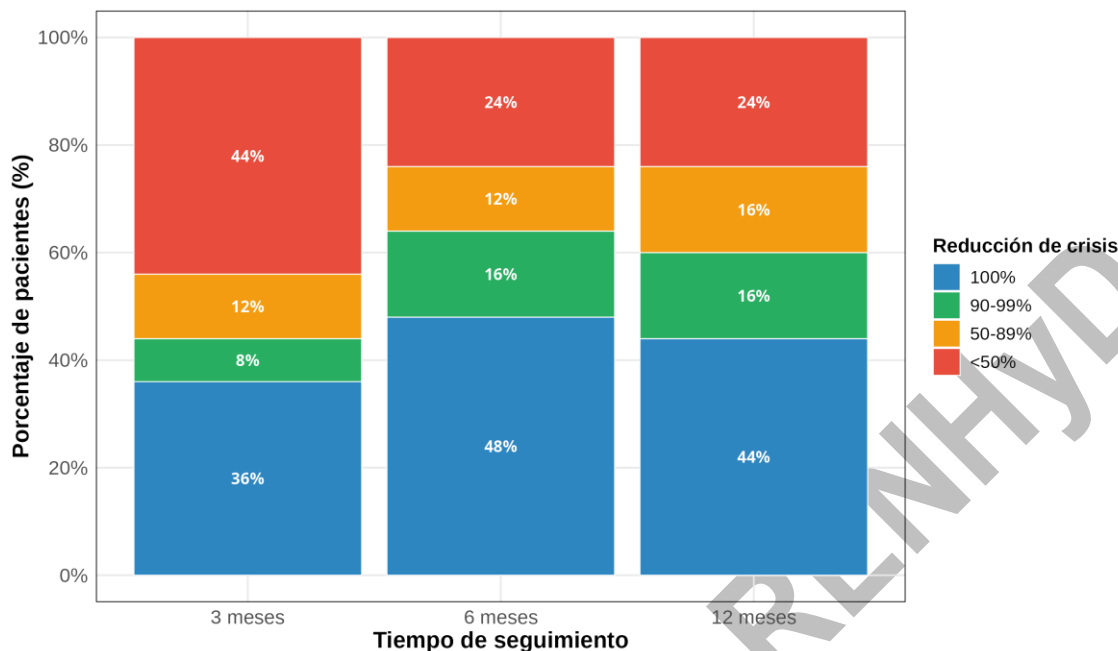


Figura 2. Distribución de respuesta al tratamiento por tiempo de seguimiento

Factores predictivos de respuesta

Se observó correlación positiva entre frecuencia basal de crisis y reducción porcentual ($\rho = 0,544$; $p = 0,005$). La respuesta favorable fue del 92,3% en pacientes con >50 crisis/mes, frente al 37,5% con ≤ 10 ($p = 0,01$). Las tasas de respuesta excelente fueron mayores en menores de cinco años (66,7%) y en etiologías genéticas (83,3%). No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre estos subgrupos debido al tamaño muestral.

Impacto en el uso de servicios de salud y tratamiento farmacológico

Las hospitalizaciones relacionadas con epilepsia mostraron una tendencia descendente durante el seguimiento. El número de pacientes que requirió hospitalización disminuyó de 9 (36%) al inicio del estudio a 6 (24%) a los 3 y 6 meses, para llegar a 4 (16%) a los 12 meses. En cuanto al manejo farmacológico, 10 pacientes (40%) experimentaron una reducción en el número o la dosis de medicamentos antiepilépticos durante el seguimiento. Estos ajustes se

realizaron de manera gradual y supervisada, basándose en la evolución clínica de cada paciente.

Evolución del estado nutricional

El seguimiento nutricional mostró mejoría en aquellos pacientes que iniciaron con déficit. De los 10 pacientes que presentaron desnutrición al comienzo del estudio, 5 (50%) evolucionaron hacia un estado eutrófico a los 12 meses ($p=0,03$). El paciente que inició con sobrepeso mantuvo esta condición durante todo el período de observación.

Seguridad y tolerabilidad observada

Los eventos adversos se presentaron en 14 de 25 pacientes (56%) durante el seguimiento completo. La distribución temporal mostró variaciones interesantes: 11 pacientes (44%) experimentaron eventos a los 3 meses, 13 pacientes (52%) a los 6 meses, y 9 pacientes (36%) a los 12 meses.

Los síntomas gastrointestinales predominaron entre los eventos reportados. El estreñimiento fue el más común, afectando a 8 pacientes a los 3 meses, 6 a los 6 meses, y solo 2 a los 12 meses. Las náuseas se limitaron a 2 casos durante los primeros 3 meses, sin recurrencias posteriores. El vómito se presentó en 2 pacientes a los 3 meses y en 1 caso a los 6 meses. Todos los eventos se clasificaron como leves y ninguno requirió la suspensión del tratamiento. La tendencia hacia la reducción de estos eventos conforme avanzó el seguimiento se ilustra en la Figura 3.

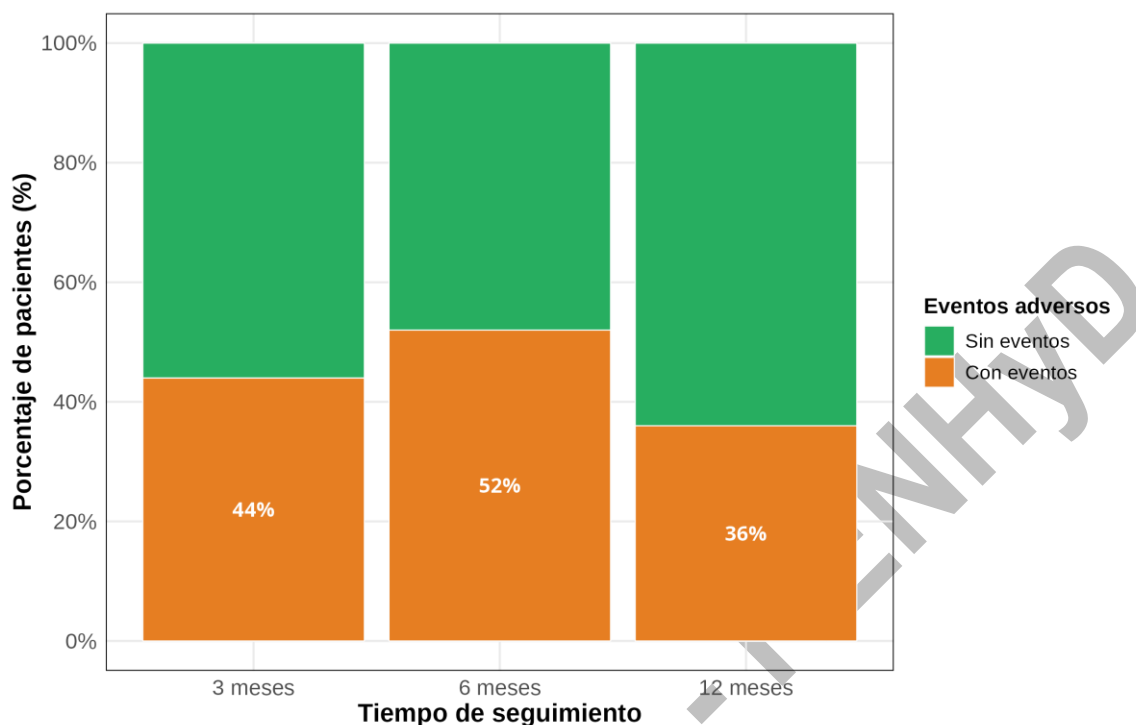


Figura 3. Distribución temporal de eventos adversos durante el seguimiento

Los resultados completos del seguimiento longitudinal se presentan en la Tabla 2.

DISCUSIÓN

Este estudio observacional retrospectivo evaluó la efectividad clínica de la TDC complementada con la fórmula cetogénica KetoCal® 4:1 como intervención coadyuvante en niños con epilepsia refractaria atendidos en un centro especializado en Colombia. Se evidenció una reducción sustancial y sostenida en la frecuencia mensual de crisis epilépticas, con una respuesta clínica favorable ($\geq 50\%$ de reducción) en el 76% de los pacientes, y una respuesta excelente ($\geq 90\%$) en el 60%. El control total de crisis fue alcanzado por el 44% de la cohorte. La mediana de crisis mensuales disminuyó de 60 a 1 en un período de 12 meses, lo que refleja un impacto clínico considerable en condiciones reales de práctica médica.

Tabla 2. Resultados longitudinales durante 12 meses de seguimiento

Variable	Basal	3 meses	6 meses	12 meses	p valor*
Crisis mensuales					
Media (DE)	152,6 (263,8)	41,4 (96,2)	13,7 (34,1)	11,9 (29,4)	0,001
Mediana (RIC)	60 (5-150)	4 (0-15)	1 (0-7)	1 (0-5)	
Control de crisis, n (%)					
100%	-	9 (36)	12 (48)	11 (44)	
90-99%	-	2 (8)	4 (16)	4 (16)	
50-89%	-	3 (12)	3 (12)	4 (16)	
<50%	-	11 (44)	6 (24)	6 (24)	
Respuesta ≥50%, n (%)	-	14 (56)	19 (76)	19 (76)	-
Respuesta ≥90%, n (%)	-	11 (44)	16 (64)	15 (60)	-
Hospitalización, n (%)	9 (36)	6 (24)	6 (24)	4 (16)	0,08
Reducción FAE, n (%)	-	-	-	10 (40)	-
Mejoría nutricional	-	-	-	5/10 (50%)	0,03

*Wilcoxon pareado comparando cada tiempo vs basal; DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico; FAE: fármacos antiepilépticos.

Los resultados son consistentes con la literatura internacional. Una revisión sistemática de revisiones informó tasas de respuesta $\geq 50\%$ en aproximadamente la mitad de los niños con ER tratados con dieta cetogénica²¹, y un metaanálisis reciente confirmó su efectividad en pacientes no candidatos a cirugía²². Los porcentajes superiores observados en esta cohorte podrían atribuirse al protocolo estructurado de atención, el uso sistemático de una fórmula tecnificada como suplemento coadyuvante y el seguimiento multidisciplinario continuo.

En Colombia, un estudio previo con nueve pacientes reportó mejoría parcial en el 88,9% y control total en el 11,1%²³. Aunque existen diferencias metodológicas, ambos estudios respaldan la viabilidad de implementar la TDC en el contexto local, con resultados clínicamente significativos.

Uno de los hallazgos más relevantes fue la identificación de la frecuencia basal de crisis como predictor de respuesta. Los pacientes con más de 50 crisis mensuales al inicio presentaron una tasa de respuesta favorable del 92,3%, frente al 37,5% en aquellos con ≤ 10 crisis mensuales ($p=0,01$). Este patrón, también descrito en otras series¹³, sugiere que la carga convulsiva inicial puede orientar la priorización de esta intervención.

El análisis por grupos de edad mostró tasas similares de respuesta excelente en menores de cinco años (66,7%), mientras que en niños de 5 a 10 años la respuesta fue ligeramente inferior (53,8%). Aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, la edad mediana de inicio (4,4 años) fue mayor que la reportada en otras cohortes donde se promueve el inicio temprano para maximizar los beneficios^{12,24}. Esto sugiere la necesidad de mejorar el acceso oportuno a la TDC, especialmente en lactantes.

La intervención fue efectiva en distintos subtipos de crisis: focales (66,7% con respuesta excelente), generalizadas (42,9%) y espasmos epilépticos (50%). Estos resultados son congruentes con estudios previos que respaldan el uso de la TDC en síndromes epilépticos complejos como West o Doose^{25,26}. Además, los pacientes con etiología genética presentaron una mejor respuesta (83,3%) comparado con aquellos de etiología desconocida (52,9%).

Además de la reducción de crisis, la intervención se asoció con una disminución en hospitalizaciones por epilepsia (de 36% a 16%) y con una reducción en la carga farmacológica

en el 40% de los pacientes, lo cual puede traducirse en menor exposición a efectos adversos, mejor neurodesarrollo y menor carga familiar asociada.

Durante el seguimiento de los pacientes que completaron los 12 meses, el 56% presentó eventos adversos, principalmente gastrointestinales y leves, con tendencia a disminuir en el tiempo. Los eventos más comunes fueron estreñimiento, náuseas y vómitos. No se documentaron interrupciones del tratamiento por efectos adversos entre los pacientes analizados, lo que sugiere buena tolerancia en este grupo.

Sin embargo, se debe señalar que el estudio excluyó a los pacientes que no completaron el seguimiento, lo cual introduce un sesgo de selección. Es posible que algunos de estos casos hayan abandonado la intervención por intolerancia u otros efectos adversos, lo que podría haber llevado a una subestimación de la incidencia real de eventos relacionados con la dieta. Otras series han reportado tasas de abandono del 20% al 30% por intolerancia o eventos adversos¹⁶.

Por otro lado, el estado nutricional mejoró en el 50% de los pacientes con desnutrición al inicio ($p=0,03$), lo que contradice preocupaciones comunes sobre el potencial impacto negativo de la dieta cetogénica en el crecimiento infantil. Estudios previos han demostrado que, con supervisión adecuada, esta dieta puede mantenerse sin comprometer el estado nutricional²⁷, aspecto de especial relevancia en contextos donde las enfermedades neurológicas coexisten con malnutrición.

Las fortalezas del estudio incluyen su diseño basado en condiciones reales de práctica clínica, un protocolo estructurado adaptado a guías internacionales, seguimiento multidisciplinario y evaluación de múltiples desenlaces clínicos durante 12 meses. La inclusión de pacientes con amplio rango etario y perfiles clínicos diversos aporta evidencia en poblaciones poco representadas en ensayos clínicos.

Entre las limitaciones destacan el carácter observacional sin grupo control, que impide establecer relaciones causales definitivas. El tamaño muestral restringe la potencia estadística para análisis de subgrupos y limita la generalización de los hallazgos. La dependencia de diarios de crisis completados por cuidadores introduce una fuente potencial de sesgo subjetivo. Además, la exclusión de pacientes que no completaron el seguimiento de

12 meses impide capturar adecuadamente los casos de intolerancia o abandono, lo que podría haber afectado la evaluación del perfil de seguridad. Finalmente, el estudio fue realizado en un único centro con experiencia especializada, lo que puede limitar su extrapolación a otros entornos.

Los hallazgos respaldan la implementación de la TDC como terapia coadyuvante en niños colombianos con ER, especialmente en aquellos con alta frecuencia basal de crisis. La experiencia documenta que esta intervención puede implementarse de manera segura y efectiva en nuestro contexto, siempre que se garantice seguimiento especializado y multidisciplinario.

Para optimizar la implementación futura, se requieren estudios prospectivos controlados que evalúen la efectividad comparativa frente a otras intervenciones disponibles. La incorporación de herramientas de calidad de vida, análisis de costo-efectividad y biomarcadores de cetosis permitirían una evaluación más integral. El desarrollo de protocolos adaptados a condiciones locales y la capacitación de equipos multidisciplinarios representan áreas prioritarias para mejorar el acceso a estas terapias en poblaciones vulnerables.

CONCLUSIONES

La dieta cetogénica suplementada con fórmula tecnificada fue efectiva para reducir las crisis epilépticas en niños con epilepsia refractaria, con buena tolerabilidad y seguridad. Este estudio demuestra la factibilidad de su implementación en contextos reales de práctica clínica mediante programas multidisciplinarios estructurados.

Las implicaciones clínicas incluyen la identificación de la frecuencia basal elevada de crisis como predictor de respuesta favorable y la confirmación de esta terapia como alternativa valiosa para reducir la carga de enfermedad.

Se requieren estudios prospectivos controlados que evalúen el impacto integral de la dieta cetogénica y optimicen su implementación en diferentes contextos asistenciales.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a FUNDEM IPS y Danone Baby Nutrition Colombia, en particular a la Dra. Roxana Churruarin, por su amable cooperación en este proyecto. Los autores también agradecen a EpiThink Health Consulting por el apoyo editorial.

FINANCIACIÓN

Danone Baby Nutrition Colombia financió los costos asociados al análisis de datos y al apoyo editorial proporcionado por la consultora externa EpiThink Health Consulting. Los pacientes incluidos en el estudio fueron atendidos en el centro asistencial FUNDEM IPS. Los patrocinadores no tuvieron participación en el diseño del estudio, el análisis de los datos ni en la redacción del manuscrito. La prescripción de la fórmula cetogénica KetoCal® 4:1 (Nutricia®) se realizó como parte de la atención clínica habitual, sin influencia de los patrocinadores.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Todos los autores y autoras contribuyeron a la concepción y diseño del estudio. La preparación de materiales, la recolección y el análisis de datos fueron realizados por CEBA, ICO, MSV. Todos los autores y autoras comentaron las versiones anteriores del manuscrito, leyeron y aprobaron el manuscrito final.

CONFLICTO DE INTERESES

LHCT trabaja como Asesor Senior de Asuntos Médicos en Danone Baby Nutrition Colombia. Los demás autores declaran no tener conflictos de interés relevantes que puedan influir en los resultados o interpretaciones presentadas en este estudio. La independencia académica de todos los investigadores se mantuvo durante todas las etapas del proceso.

DISPONIBILIDAD DE DATOS

La base de datos utilizada en este estudio está disponible bajo petición razonable al autor de correspondencia.

REFERENCIAS

- (1) Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic disorders*. 2015;17(2):117-23.
- (2) Janson MT, Bainbridge JL. Continuing burden of refractory epilepsy. *Annals of Pharmacotherapy*. 2021;55(3):406-8.
- (3) Nazarov A. Consequences of seizures and epilepsy in children. 2022.
- (4) Jennum P, Debes NMM, Ibsen R, Kjellberg J. Long-term employment, education, and healthcare costs of childhood and adolescent onset of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2021;114:107256.
- (5) Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy & behavior*. 2014;37:59-70.
- (6) Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics*. 2007;119(3):535-43, doi: 10.1542/peds.2006-2447.
- (7) Maalouf M, Rho JM, Mattson MP. The neuroprotective properties of calorie restriction, the ketogenic diet, and ketone bodies. *Brain Res Rev*. 2009;59(2):293-315, doi: 10.1016/j.brainresrev.2008.09.002.
- (8) Ma W, Berg J, Yellen G. Ketogenic diet metabolites reduce firing in central neurons by opening K(ATP) channels. *J Neurosci*. 2007;27(14):3618-25, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0132-07.2007.
- (9) Yudkoff M, Daikhin Y, Melø TM, Nissim I, Sonnewald U, Nissim I. The ketogenic diet and brain metabolism of amino acids: relationship to the anticonvulsant effect. *Annu Rev Nutr*. 2007;27:415-30, doi: 10.1146/annurev.nutr.27.061406.093722.
- (10) Olson CA, Vuong HE, Yano JM, Liang QY, Nusbaum DJ, Hsiao EY. The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell*. 2018;173(7):1728-1741.e13, doi: 10.1016/j.cell.2018.04.027.
- (11) Karimzadeh P, Moosavian T, Moosavian HR. Effects of a formula-based ketogenic diet on refractory epilepsy in 1 to 3 year-old patients under classic ketogenic diet. *Iranian journal of child neurology*. 2019;13(4):83.

- (12) Ashrafi MR, Hosseini SA, Zamani GR, Mohammadi M, Tavassoli A, Badv RS, et al. The efficacy of the ketogenic diet in infants and young children with refractory epilepsies using a formula-based powder. *Acta Neurologica Belgica*. 2017;117:175-82.
- (13) Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist A, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*. 2009;50(2):304-17.
- (14) Kossoff EH, Al-Macki N, Cervenka MC, Kim HD, Liao J, Megaw K, et al. What are the minimum requirements for ketogenic diet services in resource-limited regions? Recommendations from the International League Against Epilepsy Task Force for Dietary Therapy. *Epilepsia*. 2015;56(9):1337-42.
- (15) Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. 2010.
- (16) Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6(6):CD001903, doi: 10.1002/14651858.CD001903.pub5.
- (17) WHO. Multicentre Growth Reference Study Group WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;450:76-85, doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x.
- (18) Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF). Guías Alimentarias Basadas en Alimentos para la Población Colombiana Mayor de 2 Años. Portal ICBF - Instituto Colombiano de Bienestar Familiar ICBF. [accedido 21 junio 2025].
- (19) Fundación Catalana Síndrome de Down. Tablas de crecimiento para niños con discapacidad neuromotora. 2012.
- (20) R Core. Team R: A Language and Environment for Statistical Computing. 2024.
- (21) Díez-Arroyo C, García-García M, Soto-Méndez MJ, Molina-Montes E, Gil-Campos M, Gil Á, et al. Effect of the ketogenic diet as a treatment for refractory epilepsy in children and adolescents: a systematic review of reviews. *Nutrition Reviews*. 82(4), 487-502

- (22) Mustafa MS, Shafique MA, Aheed B, Ashraf F, Ali SMS, Iqbal MF, et al. The impact of ketogenic diet on drug-resistant epilepsy in children: A comprehensive review and meta-analysis. Irish Journal of Medical Science (1971-). 2024;1-9.
- (23) Redondo Guerra LJ, Pinzón-Espitia OL, Aya Ramos LB, Gonzalez C. Descripción del manejo con terapia cetogénica en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria tratados en una institución de salud. Rev esp nutr comunitaria. 2022;1-10.
- (24) Wirrell E, Eckert S, Wong-Kisiel L, Payne E, Nickels K. Ketogenic diet therapy in infants: efficacy and tolerability. Pediatric Neurology. 2018;82:13-8.
- (25) Pires ME, Ilea A, Bourel E, Bellavoine V, Merdarius D, Berquin P, et al. Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first-line treatments: an open prospective study. Epilepsy research. 2013;105(1-2):189-94.
- (26) Nickels K, Kossoff EH, Eschbach K, Joshi C. Epilepsy with myoclonic-atonic seizures (Doose syndrome): Clarification of diagnosis and treatment options through a large retrospective multicenter cohort. Epilepsia. 2021;62(1):120-7.
- (27) Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Gröppel G, Mühlebner A, Samueli S, et al. The ketogenic diet in infants—advantages of early use. Epilepsy research. 2015;116:53-8.