



Efectividad de la dieta cetogénica para el manejo de epilepsia refractaria en niños:

Una revisión umbrella

Javier Brito Moreno MD

Nathalia Tafur Gómez MD

Valentina Cajiao Garcés MD

Asesores:

Anacaona Martínez Del Valle MD MsC MBA

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

UNIVERSIDAD CES

Facultad de Medicina

Especialización en Epidemiología

Bogotá D.C

2022



Efectividad de la dieta cetogénica para el manejo de epilepsia refractaria en niños:

Una revisión umbrela

Trabajo de investigación para optar al título de

ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA Presentado por:

Javier Brito Moreno
Javier.brito@urosario.edu.co
Nathalia Tafur Gómez
Nathalia.tafur@urosario.edu.co
Valentina Cajiao Garcés
Valentina.cajiao@urosario.edu.co

Asesor Metodológico:
Anacaona Martínez Del Valle MD MsC MBA
anmartinez@ces.edu.co

Asesor temático:
Johann Sebastián Ortiz de La Rosa MD MsC

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

UNIVERSIDAD CES
Facultad de Medicina

Especialización en Epidemiología

Bogotá D.C

2022

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	7
1. FORMULACION DEL PROBLEMA	10
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
1.2. JUSTIFICACIÓN	12
1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
2. ANTECEDENTES	14
2.1 HISTORIA DE LA DIETA CETOGÉNICA COMO TRATAMIENTO DE EPILEPSIA	17
2.1.1. DIETA CETOGÉNICA CLÁSICA	18
2.1.2. DIETA CETOGÉNICA CON TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA	19
2.1.3. DIETA ATKINS MODIFICADA (DAM)	19
3. OBJETIVOS	20
3.1. OBJETIVO GENERAL	20
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
4. METODOLOGÍA	20
4.1. TIPO DE ESTUDIO.....	20
4.2. PROTOCOLO Y REGISTRO	21
4.3. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE ESTUDIOS.....	21
4.3.1. FUENTES DE INFORMACIÓN Y TIPO DE ESTUDIOS	21
4.4. FUENTES DE INFORMACIÓN	22
4.5. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA	22
4.5.1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	22
4.6. PROCESO DE EXTRACCIÓN	22
4.7. LISTA DE VARIABLES	23
4.8. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA.....	25

4.9.	CONSIDERACIONES ETICAS.....	25
5.	RESULTADOS.....	26
5.1	DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA.....	27
5.2	ESTUDIOS INCLUIDOS	28
5.3	ESTUDIOS EXCLUIDOS	29
5.4	SÍNTESIS CUALITATIVA DE LA REVISIÓN	29
5.5.	METAANÁLISIS COCHRANE	33
5.6.	ANÁLISIS POR DESENLACES	35
5.4.1	REDUCCIÓN DEL 50% DE LAS CRISIS.....	36
5.4.2	DISMINUCIÓN DEL 100% DE LAS CRISIS	36
5.4.3	REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE LOS FAE	37
5.4.4	DISMINUCIÓN DE LAS DOSIS DE FAE.....	37
5.4.5	EFFECTOS ADVERSOS.....	37
6	VALORACIÓN INDIVIDUAL DE RIESGO	38
7	ARTICULOS SUPERPUESTOS	39
8	DISCUSIÓN	43
9	CONCLUSIONES	45
10	ANEXOS.....	46
	ANEXO 1.....	46
	ANEXO 2.....	47
	ANEXO 3.....	48
	ANEXO 4.....	49
11	REFERENCIAS.....	50

INDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Sistematización de la pregunta de revisión.</i>	<i>13</i>
<i>Tabla 2. Lista de ítems</i>	<i>23</i>
<i>Tabla 3. Lista de revisiones incluidas.</i>	<i>28</i>
<i>Tabla 4. Lista de revisiones excluidas.....</i>	<i>29</i>
<i>Tabla 5. Resultados de reducción de 50% de las crisis.....</i>	<i>36</i>
<i>Tabla 6. Resultados de reducción de 100% de las crisis.....</i>	<i>36</i>
<i>Tabla 7. Valoración de la superposición de los estudios.....</i>	<i>39</i>

INDICE DE GRÁFICAS

<i>Gráfico 1 Diagrama de flujo PRISMA</i>	<i>27</i>
<i>Gráfico 2. Valoración del riesgo de sesgo individual de los estudios.....</i>	<i>38</i>

RESUMEN

Introducción: La dieta cetogénica (DK) es una alternativa como tratamiento coadyuvante para lograr el control de las crisis epilépticas, aunque no hay conclusiones sobre su eficacia.

Objetivo: Determinar la eficacia y seguridad de la DK como tratamiento para la epilepsia infantil refractaria de acuerdo con la evidencia disponible.

Criterios inclusión: Revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre la efectividad de la DK, en población de 0 a 18 años con epilepsia refractaria. Se evaluaron control de crisis, tiempo de libertad de crisis, disminución de dosis o de número fármacos antiepilépticos

Metodología: Se seleccionaron las referencias mediante revisión pareada e independiente de títulos y resúmenes, se tamizó según criterios de selección. El resumen de la evidencia siguió las recomendaciones de GRADE y se evaluó la calidad metodológica individual de los artículos.

Resultados: Se incluyeron 12 revisiones sistemáticas que reportan efectividad y/o seguridad en la utilización de DK en el tratamiento de epilepsia refractaria. En el estudio de Lyons y et al, 2020, menores de 24 meses de edad, control del 50% o más de las crisis un 63% de los pacientes lo alcanzó a los 3 meses de seguimiento, el 60% a los 6 meses y el 74% a los 12 meses, dentro de los cuales el 24% de los pacientes logró libertad de crisis a los 3 meses, 30% a los 6 meses y el 23% a los 12 meses respectivamente (31). Sin embargo, la calidad de la evidencia de los metaanálisis no permite recomendar fehacientemente esta intervención.

Conclusiones: La evidencia está en favor de la mejoría significativa en el control de las crisis en este grupo de pacientes con la DK como coadyuvante en epilepsia de difícil manejo en niños y de que es una intervención segura. Sin embargo, se necesitan más estudios aleatorizados controlados de buena calidad para construir cuerpos de evidencia sólidos.

Palabras clave: Dieta cetogénica; epilepsia refractaria; epilepsia farmacorresistente; dieta Atkins; niños; adolescentes; epilepsias de difícil manejo; revisión sistemática; crisis epiléptica.

ABSTRACT

Introduction: The ketogenic diet (KD) is an alternative and an adjuvant treatment to achieve control of epileptic seizures, although there are no conclusions about its efficacy.

Objective: To determine the efficacy and safety of DK as a treatment for refractory childhood epilepsy according to the available evidence.

Inclusion criteria: Systematic reviews and meta-analyses on the effectiveness of KD, in a population aged 0 to 18 years with refractory epilepsy. Seizure control, seizure freedom time, dose reduction or number of antiepileptic drugs were evaluated.

Methodology: References were selected by means of a paired and independent review of titles and abstracts; screened according to selection criteria. The summary of the evidence followed the GRADE recommendations, and the individual methodological quality of the articles was assessed.

Results: 12 systematic reviews were included that report effectiveness and / or safety in the use of DK in the treatment of refractory epilepsy. In the study by Lyons et al, 2020, under 24 months of age, control of 50% or more of the seizures was achieved by 63% of the patients at 3 months of follow-up, 60% at 6 months and 74% at 12 months, 24% of the patients achieved freedom from seizures at 3 months, 30% at 6 months and 23% at 12 months respectively (31). The quality of the evidence from the meta-analyses does not allow us to reliably recommend this intervention.

Conclusions: The evidence is in favor of a significant improvement in seizure control in this group of patients with KD as an adjunct in difficult-to-manage epilepsy in children and that it is a safe intervention. Is necessary good quality randomized controlled trials to build strong bodies of evidence.

Key Words Ketogenic Diet; refractory epilepsy; Atkins diet; kids; teenagers; difficult to manage epilepsies; systematic review; epileptic crisis.

1. FORMULACION DEL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La epilepsia es un desorden neurológico que se caracteriza por la presencia de dos o más crisis, sin desencadenantes, separadas en más de 24 horas o una primera crisis con un riesgo de recurrencia en los siguientes 10 años del 60% (1). Aproximadamente que entre 50 y 70 millones de personas en todo el mundo padecen epilepsia y la incidencia de casos anual esta entre 2,4 y 4,6 millones de personas (1). La incidencia en los países de bajos ingresos llega a ser de 139 casos por 100000 personas vs 48,9 por cada 100000 casos en los países con ingresos altos. Esta cifra podría ser explicada, al menos de forma parcial debido a que en países con bajos ingresos tiene más prevalencia de neuroinfecciones, TCE y alto riesgo neurológico neonatal, con respecto a países de altos ingresos. (2).

La epilepsia refractaria, se define como aquel paciente que tiene diagnóstico confirmado de epilepsia, en quien se han intentado al menos dos tratamientos farmacológicos, adecuados para el síndrome epiléptico y para el tipo de crisis, a dosis adecuadas, en quien, a pesar de los requisitos anteriores, persisten las crisis epilépticas (3). De acuerdo con un metaanálisis (4), se calculó que la incidencia de epilepsia refractaria es 25% en la población infantil y cerca del 15% en la población adulta. Sin embargo, solo el 12% de los estudios incluidos en este estudio cumplieron criterios de la ILAE para la definición epilepsia refractaria.

Con respecto a los tratamientos propuestos para la epilepsia refractaria, la primera línea de manejo son los fármacos antiepilépticos (FAE) en monoterapia y politerapia según sea el caso. El manejo con múltiples antiepilépticos está basado en administrar medicamentos con diferente mecanismo de acción con el fin de lograr controlar o disminuir las crisis (3).

En varios estudios reportan que la utilización de fármacos antiepilépticos de forma secuencial, en aquellas personas que en los que han fallado dos líneas de tratamiento, tienen muy baja probabilidad de control total de convulsiones,

reportando una remisión total estimada del 5% (4). Se reporta una reducción de la mitad de las crisis 20 al 70% de los pacientes, sin embargo, existe un porcentaje mínimo que llega a la farmacoresistencia absoluta al no responder a seis fármacos antiepilépticos (5). No obstante, en estudios a largo plazo el control de crisis no se mantiene en el tiempo en más del 25% de los pacientes tratados por lo que estos pacientes requerirán otras medidas para el control de crisis convulsivas (6) .

Dada la refractariedad que presentan algunos pacientes se plantean otras opciones terapéuticas para el control de crisis en las cuales se encuentra la cirugía de epilepsia como indicación para epilepsia refractaria (7).

Aunque la cirugía de la epilepsia puede ser una opción de tratamiento para estos pacientes, puede estar contraindicada por la localización de la lesión y posibilidad de causar déficits neurológicos severos. En estos pacientes, la dieta cetogénica, la estimulación del nervio vago, la estimulación cerebral profunda (*Deep Brain Stimulation*, DBS por sus siglas en inglés DBS) son alternativas terapéuticas no farmacológica para el control de las crisis.

La dieta cetogénica se introdujo como tratamiento para la epilepsia en 1920, pero su uso fue disminuyendo con la aparición de medicamentos antiepilépticos (8). En la actualidad, a pesar de los avances en el diagnóstico y en su manejo tanto en niños como adultos, aproximadamente el 30% de los niños que desarrollan epilepsia todavía experimentan convulsiones no controladas o efectos secundarios intolerables de los FAE, además de tener opciones limitadas para su tratamiento crónico.

En consecuencia, ha habido un aumento del interés en la dieta cetogénica como tratamiento para la epilepsia refractaria en pediatría y de sus potenciales mecanismos de acción en los últimos 3 años, existiendo una amplia disponibilidad de información que sugiere beneficios en términos de control de crisis, disminución de fármacos antiepilépticos e impacto en calidad de vida y de su cuidador (9).

1.2. JUSTIFICACIÓN

La dieta cetogénica ha tenido un auge en el tratamiento para el control de epilepsia refractaria la población infantil. La evidencia sugiere que es útil en el tratamiento de algunos síndromes epilépticos refractarios (10).

Investigar en la dieta cetogénica para establecer su eficacia en pacientes con epilepsia refractaria como tratamiento de la epilepsia infantil, busca impactar en la práctica clínica como adyuvante para el control de la enfermedad, con la consecuente disminución en los costos de hospitalización, reducción de dosis de medicamentos antiepilépticos y mejoras en la calidad de vida de los pacientes y sus familiares.

Recalcando la importancia de la evidencia, la recopilación y análisis de la información que se ha publicado sobre el tema y la constante necesidad de tomar decisiones basados en evidencia, realizar una revisión tipo umbrella permite agrupar y sintetizar una mayor cantidad de información, evaluando resultados de estudios relacionado con preguntas de investigación similares realizadas de forma independiente, fundamentadas en una visión global de la información existente, su consistencia o contradicción. De la misma forma poder evaluar la calidad de cada estudio con el fin de avalar o refutar esta intervención.

1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la efectividad y seguridad de la dieta cetogénica como tratamiento de la epilepsia refractaria en niños?

Tabla 1. Sistematización de la pregunta de revisión.

Población	Intervención	Desenlace	Tipos de revisión
Población pediátrica con epilepsia (menores de 18 años)	Dieta cetogénica (clásica, modificada o Dieta Atkins)	Efectividad. (Control de crisis, Tiempo libre de crisis, disminución de dosis de antiepilépticos, disminución del número de antiepilépticos.)	Revisiones sistemáticas y metaanálisis de efectividad

2. ANTECEDENTES

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más comunes que se observan en los niños, con tasas de incidencia que oscilan entre 33,3 y 82 casos por 100.000 por año, siendo mayor en el primer año de vida y disminuyendo hacia la adolescencia. En cuanto a la etiología sigue siendo desconocida en casi la mitad de los pacientes (11).

El tratamiento para la epilepsia se basa en el uso de fármacos antiepilépticos, el cual consiste en una selección individualizada teniendo en cuenta las características del paciente, el tipo de convulsión, los mecanismos de acción de los medicamentos y las interacciones que puedan tener estos(12).

Los resultados de algunos metaanálisis mostraron la superioridad de la lamotrigina y el levetiracetam en las convulsiones focales, comparado con la carbamazepina, la cual es superior a la fenitoína y el fenobarbital. Con respecto al control de las convulsiones generalizadas, el ácido valproico es superior al fenobarbital, el topiramato y la carbamazepina (13).

Considerando que el diagnóstico clínico de epilepsia se cumple cuando un niño tiene dos o más convulsiones no provocadas o si el riesgo previsto de recurrencia de la convulsión es del 60 %, es en ese momento que se debe tomar la decisión de iniciar un fármaco anticonvulsivante (12). De acuerdo al estudio de Sillanpää et al 2006 (14) el 67 % de los pacientes con epilepsia recién diagnosticada entran en remisión a largo plazo, de los cuales la mitad de estos pacientes entran en remisión en el primer año de tratamiento. La falta de respuesta a los dos fármacos antiepilépticos o la presencia de múltiples convulsiones previo al inicio de terapia están relacionadas con epilepsia refractaria (15).

La epilepsia refractaria, que se estima que afecta a un 10-20% de los niños con epilepsia, puede tener un efecto profundo en la educación, el funcionamiento social y cognitivo y las actividades recreativas del niño (16). Clásicamente se ha definido la epilepsia refractaria como la persistencia de convulsiones a pesar del uso de dos fármacos antiepilépticos apropiados para el tipo de epilepsia en particular(17).

La epilepsia refractaria se asocia a mayor morbilidad y mortalidad, disminución de calidad de vida y problemas cognitivos y psicosociales(18).

Se han postulado elementos clínicos que pueden de alguna medida predecir una evolución refractaria en los pacientes y farmacorresistencia. Estos marcadores son importantes para realizar un diagnóstico precoz de un posible paciente refractario y así establecer el tratamiento. En primer lugar, a respuesta inicial a fármacos, una respuesta deficiente al inicio del tratamiento se puede asociar con refractariedad, En segundo lugar, la etiología de las convulsiones, teniendo en cuenta que aquellas que se relacionan con alteraciones estructurales o epilepsias sindromáticas son más susceptibles de ser refractarias que aquellas de origen idiopático. Finalmente, el número de crisis previo a tratamiento se relaciona con refractariedad a tratamiento. De otro lado factores como los hallazgos electroencefalográficos o el tipo de crisis no han demostrado una asociación sólida con refractariedad(19)).

En el pasar de los años los fármacos antiepilépticos han sido primera línea de tratamiento en epilepsia, pero un tercio de esos pacientes van a tener refractariedad al tratamiento. Se ha establecido por el seguimiento en estudios epidemiológicos que no hay un control de crisis, posterior al tercer fármaco. (20) Es por esta razón que se debe buscar otra alternativa de tratamiento,

En los pacientes con pobre respuesta a medicamentos, en donde se deben explorar otras opciones terapéuticas para el control de crisis, dentro de las cuales está la cirugía de epilepsia como indicación para epilepsia refractaria (21)(22).

A pesar de la opción quirúrgica, esta conlleva a su vez varias desventajas, requiere de múltiples estudios para poder identificar la zona epileptógena, adicionalmente, no todos los pacientes son candidatos a la cirugía, ya que requiere de una exhaustiva selección y según la localización de la lesión puede representar la posibilidad de causar déficits neurológicos severos (23).

En estos pacientes, la dieta cetogénica, la estimulación del nervio vago, la estimulación cerebral profunda (DBS) son alternativas terapéuticas no farmacológica para el control de las crisis. La dieta cetogénica se introdujo como tratamiento para la epilepsia en 1920, consiste en una dieta rica en grasas, baja en carbohidratos y adecuado porcentaje de proteínas para conservar una cantidad normal de calorías (23).

Esta dieta se ha utilizado como tratamiento en niños con epilepsia refractaria, simulando el ayuno sostenido o una “dieta de agua” la cual se sabe desde la antigüedad que sirve para controlar las crisis en la epilepsia, al replicar los efectos de ayuno; sus beneficios son dados por la producción de cetonas como B-hidroxibutirato, acetoacetato y acetona en el hígado(24). Durante el uso de DK como tratamiento de epilepsia en niños, en una revisión retrospectiva, se evaluaron 276 pacientes que comenzaron la dieta cetogénica; 65 pacientes (24%) lograron la libertad de crisis convulsivas mínimo de un mes (antes con convulsiones diarias), 53 pacientes el 85% recurrieron las convulsiones intercurrentes ocasionales, pero siempre en menor frecuencia que antes de iniciar la dieta cetogénica(25).

En la actualidad el 35% de los pacientes siguen siendo refractarios a pesar del uso de los FAE, el tratamiento con la dieta cetogénica continúa siendo un pilar fundamental en estos pacientes (26).

Se reportan distintos tipos de dieta cetogénica, en las cuales se han realizado algunos cambios con el objetivo de tener una proporción de carbohidratos y proteínas en relación con la grasa ingerida, de una manera que pueda ser mejor tolerada, tener diversidad de alimentos y aumentar la palatibilidad y adherencia (27).

2.1 HISTORIA DE LA DIETA CETOGENICA COMO TRATAMIENTO DE EPILEPSIA

El primer uso moderno de la inanición como tratamiento para la epilepsia fue registrado por un par de médicos parisinos, Gulep y Marie, en 1911. Trataron a 20 niños y adultos con epilepsia e informaron que las convulsiones fueron menos graves durante el tratamiento, pero no se dieron detalles específicos; y A principios de la década de 1920, los Dres. Cobb y Lennox de la Facultad de Medicina de Harvard comenzaron a estudiar los efectos del ayuno en un tratamiento para la epilepsia. Fueron los primeros en notar que la mejoría de las convulsiones por lo general ocurría después de 2 a 3 días (28).

Posteriormente Geyelin en el 1921 confirmó que el ayuno absoluto puede cesar las convulsiones, y Wilder en el mismo año recomendó que una dieta alta en grasas y baja en carbohidratos sería similar al ayuno(21).

Dentro del mecanismo anticonvulsivo de la dieta cetogénica, se propuso la adenosina como un componente clave una dieta muy baja en carbohidratos que puede ser muy eficaz en la epilepsia refractaria a fármacos.

Esta hipótesis no se ha abordado en estudios clínicos, aunque es lógico pensar que la susceptibilidad a las convulsiones clínicamente elevada secundaria a un mayor metabolismo o eliminación de la adenosina (análogo a los ratones ADK-Tg) podría ser particularmente sensible a un DK, mientras que los polimorfismos A1R humanos asociados con un aumento la susceptibilidad a las convulsiones (análoga a los ratones con inactivación de A1R "leve") puede ser un candidato especialmente pobre para el tratamiento con DK (29).

Se han descrito pacientes que responden a la DK, con reducción de la frecuencia de convulsiones en >50%, dentro de los factores asociados a la adecuada respuesta se ha reportado alteraciones metabólicas como la deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (GLUT-1) y la deficiencia del complejo piruvato deshidrogenasa. Los estudios han demostrado que la eficacia de la DK difiere

según las mutaciones genéticas específicas en pacientes con encefalopatía epiléptica y del desarrollo (DEE).

Los respondedores son pacientes con DEE y mutaciones, como SCN1A, KCNQ2, STXBP1 o SCN2A, mientras que los que no responden son aquellos con mutaciones CDKL5. Por lo tanto, en este grupo particular de sujetos, la identificación de la mutación patológica puede facilitar al médico la predicción de la eficacia de la respuesta DK (30)

2.1.1. DIETA CETOGÉNICA CLÁSICA

La dieta cetogénica clásica (DCC) tiene un alto contenido en grasas 90% principalmente triglicéridos de cadena larga (TCL), el 10% restante son las proteínas (restringidas a los requisitos mínimos para el crecimiento) y muy pocos carbohidratos limitados principalmente a pequeñas porciones de frutas y verduras (31). Es una dieta estricta debe ser calculada matemática e individualmente, siempre monitoreada por un médico y nutricionista.

Adicionalmente debe proporcionar vitaminas y minerales adecuados para el paciente. Existe un cambio en el metabolismo energético de la producción de energía glucolítica a la generación de energía a través de fosforilación oxidativa (b-oxidación de ácidos grasos y producción de cuerpos cetónicos) es parte del mecanismo anticonvulsivo de la dieta cetogenica (26). Se usa una relación 3:1 y 4:1, (por cada 3 o 4 gramos de grasa, se ofrece 1 gramo de proteínas y carbohidratos se adecua de acuerdo de las necesidades energéticas de cada paciente (27).

2.1.2. DIETA CETOGÉNICA CON TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA

La dieta cetogénica con triglicéridos de cadena media (DC-TCM) fue propuesta en 1971 por Huttenlocher (32). Es una dieta un poco más apetecible y la principal diferencia es el tipo de grasas. Los lípidos de TCM se metabolizan más rápido, requieren menos ingesta de grasa para producir cetosis en comparación con una DCC (33). Los TCM producen más cetonas por kilocaloría de energía que los LCT utilizados en la DCC consiguiendo cetosis más rápido y con proporciones más bajas (1,2:1); se pueden alcanzar excelentes resultados sin tener una dieta tan restrictiva como la DCC.

Está diseñada para proporcionar el 60% de la energía con TCM, dado que hay pacientes que no lo toleran; pueden tener emesis, diarrea, distensión y dolor abdominales se puede realizar una versión modificada, en la que se utiliza 30% de la energía con TCM y el otro 30% con LCT y se aumenta gradualmente el porcentaje de TCM (32)

2.1.3. DIETA ATKINS MODIFICADA (DAM)

Es una forma menos restrictiva de dieta cetogénica, adicionalmente es una dieta casi equilibrada (60% de grasas, 30 % de proteínas y 10% de carbohidratos) no requiere ninguna restricción calórica según las calorías recomendadas según la edad del paciente (31).

La dieta Atkins es buena opción para pacientes que no toleran la DCC, es bien aceptada por los pacientes con epilepsia refractaria y por sus familiares. En un estudio prospectivo realizado en 20 niños con epilepsia refractaria, a los que se inicia DAM demostró que, A los 6 meses, 13 (65%) tuvieron una mejoría > 50% y siete (35%) tuvieron una mejoría > 90% (cuatro estaban libres de convulsiones)(34)

3. OBJETIVOS

3.1.OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia y seguridad de la dieta cetogénica como tratamiento para la epilepsia infantil refractaria de acuerdo con la evidencia disponible.

3.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir las características clínicas de los niños con epilepsia incluidos en los estudios.

Evaluar la evidencia de la dieta cetogénica como tratamiento de epilepsia refractaria en niños

Sintetizar la evidencia alrededor de la eficacia en términos de control de crisis, disminución de número y dosis de FAE y seguridad de la dieta cetogénica en epilepsia.

Identificar las diferencias en la frecuencia y tipo de eventos adversos, efectos no esperados o complicaciones de la dieta.

4. METODOLOGÍA

4.1.TIPO DE ESTUDIO

Se realizó una revisión sistemática de la literatura tipo umbrella, justificado en el creciente volumen de investigaciones y revisiones sobre el uso de dieta cetogénica en pacientes con epilepsia refractaria, y como resultado no hay una conclusión que apoye fehacientemente esta intervención. Esta revisión se

desarrolló utilizando los elementos del informe para revisiones del Joanna Briggs Institute (35) ver ANEXO 1.

4.2. PROTOCOLO Y REGISTRO

El presente estudio se encuentra registrado en PROSPERO con el número CRD42021245619.

4.3. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE ESTUDIOS

4.3.1. FUENTES DE INFORMACIÓN Y TIPO DE ESTUDIOS

Como fuente de información se consideraron las bases de datos MEDLINE a través de PUBMED, SCOPUS, LILACS, COCHRANE, EPISTEMONIKOS, PROSPERO, JBI, OSF y literatura gris. Se incluyeron artículos tipo revisión sistemática y metaanálisis, desde el año 2000 hasta el 2021, en inglés, español y portugués.

- TIPO DE PARTICIPANTES: Pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de epilepsia refractaria.
- INTERVENCION/FENOMENO DE INTERES: Dieta cetogénica (clásica, modificada o Dieta Atkins) como tratamiento coadyuvante
- OUTCOME: Control de crisis, Tiempo libre de crisis, disminución de dosis de antiepilépticos, disminución del número de antiepilépticos.
- COMPARADOR: Tratamiento estándar, variantes de dieta cetogénica
- TIPO DE ESTUDIOS: Revisiones sistemáticas de la literatura y meta análisis de efectividad.

4.4. FUENTES DE INFORMACIÓN

Se utilizaron las bases de datos MEDLINE, EMBASE a través de PUBMED, SCOPUS, LILACS, COCHRANE, EPISTEMONIKOS, PROSPERO, JBI, OSF, MedRXiv y literatura gris como fuentes de información.

4.5. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

El 6 de mayo de 2021, utilizando términos MESH o DESC relacionados con el tema de esta revisión, se realizó búsqueda en las bases de datos: SCOPUS, BVS (LILACS,IBECS,MEDLINE), PUBMED, COCHRANE, EPISTEMONIKOS, JBI, MedRXiv y OSF los resultados y términos MESH están descritos en el ANEXO 2.

4.5.1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Posterior a la identificación de revisiones sistemáticas y meta análisis relacionados con nuestra pregunta, se realizó una tamización, por parte de dos revisores independientes: NT y VC mediante la herramienta Rayyan. Según los resultados de la búsqueda, aquellos artículos que cumplían los criterios de inclusión y que los dos revisores independientes hayan aceptado, fueron incluidos. Los artículos que no fueron aceptados unánimemente se evaluaron por un tercer revisor independiente JB para determinar su inclusión o exclusión.

4.6. PROCESO DE EXTRACCIÓN

Se construyó un instrumento de extracción de información en EXCEL que contiene los datos de identificación del artículo, variables muestra, intervención, desenlace. Una vez completado, se procedió a la lectura de texto completo de

los artículos tamizados. El listado completo de variables que se extrajeron y tipo de análisis se puede encontrar en ANEXO 3.

4.7. LISTA DE VARIABLES

A continuación, se puede observar el listado de variables que se tendrán en cuenta para evaluar la efectividad de la DK en la epilepsia refractaria en niños.

Tabla 2. Lista de ítems

Variable		Clasificación
Nombre	Etiqueta	Valores
		Naturaleza
País	País de publicación	##### Categoría (Politémica)
Efecto	Diseño estudio Efecto	1. Seguridad 2. Efectividad 3. Alcance Categoría (Dicotómica)
Tipoart	Tipo de artículo	1. Revisión Sistemática 2 Meta-análisis Categoría (Dicotómica)
Age	Edad del paciente en años	##### Cuantitativa (Continua)
Sex	Género cromosómico del paciente	1: Femenino 2: Masculino Categoría (Dicotómica)
Dietaketo	Dieta Cetogénica	1 No. 1 Si Categoría (Dicotómica)
Dimcrisis	Disminución de Crisis	0 No. 1 Si Categoría (Dicotómica)
FAE	Uso antiepilépticos	1 no. 1 si Categoría (Dicotómica)
Numfae	Numero de antiepilépticos usados	##### Cuantitativa (Discreta)
TipEpi	Tipo de epilepsia	1 Lennox-Gastaut 2 Síndrome de West 3 Síndrome de Dravet 4 Síndrome de Doose 5 Otras epilepsias Categoría (Politémica)
Dosisfae	Disminución dosis Antiepilépticos	0 No. 1 Si Categoría (Dicotómica)

Variable			Clasificación
Nombre	Etiqueta	Valores	Naturaleza
Disnumfae	Disminución número de FAE	0 No. 1 Si	Categoría (Dicotómica)
Tiempolibre	Tiempo Libre de crisis 4 meses	0 No. 1 Si	Categoría (Dicotómica)
Tipodieta		1. Dieta clásica, 2. Dieta de triglicéridos de cadena media combinada 3. Dieta MCT 4. Dieta Atkins	Categoría (Politémica)
TimeDiet	Duración de la dieta en meses	###	Cuantitativa (Discreta)
Eas	Efectos adversos	0 no. 1 si	Categoría (Dicotómica)

4.8. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

Para determinar los desenlaces a evaluar dentro de la presente revisión sistemática se realizó una actividad de priorización de desenlaces, invitando a expertos en temas relacionados con la pregunta de investigación y de diferentes áreas: se evaluó cada desenlace propuesto por el grupo investigador, mediante una calificación en escala tipo Likert, que va de 1 a 9, donde 1 corresponde a la más baja importancia dada a un desenlace y 9 corresponde a la más alta importancia.

Así, desenlaces calificados entre 1 y 3 se consideraron con importancia limitada, los calificados entre 4-6 fueron considerados importantes, pero no críticos para tomar una decisión, y los calificados entre 7-9 considerados críticos para tomar una decisión. La actividad se desarrolló mediante una encuesta anónima (ver ANEXO 4.) que incluye todos los desenlaces planteados.

Igualmente se solicitó a los expertos, mencionar otros desenlaces de interés y dejarlos también calificados en cuanto a su importancia.

Los resultados se analizaron con estadística descriptiva, mediante el cálculo de medianas, donde solo aquellos desenlaces puntuados entre 7-9, es decir considerados críticos, se tuvieron en cuenta en el proceso de selección de la evidencia. Los demás desenlaces se analizaron solo si en los estudios seleccionados se reportaban.

4.9. CONSIDERACIONES ETICAS

Dada la naturaleza de esta investigación, que es a través de fuentes secundarias de información, las consideraciones éticas se regirán de acuerdo con los principios establecidos en la Ley 23 de 1982 "Sobre los derechos de autor" y el Reglamento de propiedad intelectual de la Universidad del Rosario y CES. así mismo se declara que los investigadores involucrados en el trabajo no tienen conflictos de interés.

Para poder garantizar, se utiliza un gestor de bibliografía (Mendeley), así como un gestor de selección de artículos científicos para la selección de cada investigador (RAYYAN).

Por otro lado, la asignación de autoría y coautoría se estableció en función de la participación y aportes.

Todos los artículos utilizados en el proceso de extracción de información para los antecedentes, así como los artículos para el análisis, relacionado con el desarrollo de esta investigación fueron obtenidos de manera legal a través de las bases de datos registradas a través de la Universidad del Rosario.

El presente estudio está avalado por el comité de ética de la universidad CES, refrendado en sesión e incluido en el acta 167 del Comité Institucional de Ética de Investigación en Seres Humanos.

5. RESULTADOS

Se realizó una revisión de la literatura tipo umbrella, se construyó un algoritmo de búsqueda por medio de la identificación de las palabras clave en diversas bases de datos, a través de esta búsqueda se encontraron 245 artículos relacionados, de los cuales 237 procedían de diferentes bases de datos y 8 a registros externos.

Se eliminaron 58 registros debido a duplicación, 100 artículos fueron eliminados por otras razones. Finalmente, 19 artículos se consideraron para revisión de texto completo, se excluyeron 10, las principales razones fueron: Desenlace no relacionado (n=3), tipo de estudio (n=1), idioma (griego n=1) y calidad (n=1).

5.1 DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA

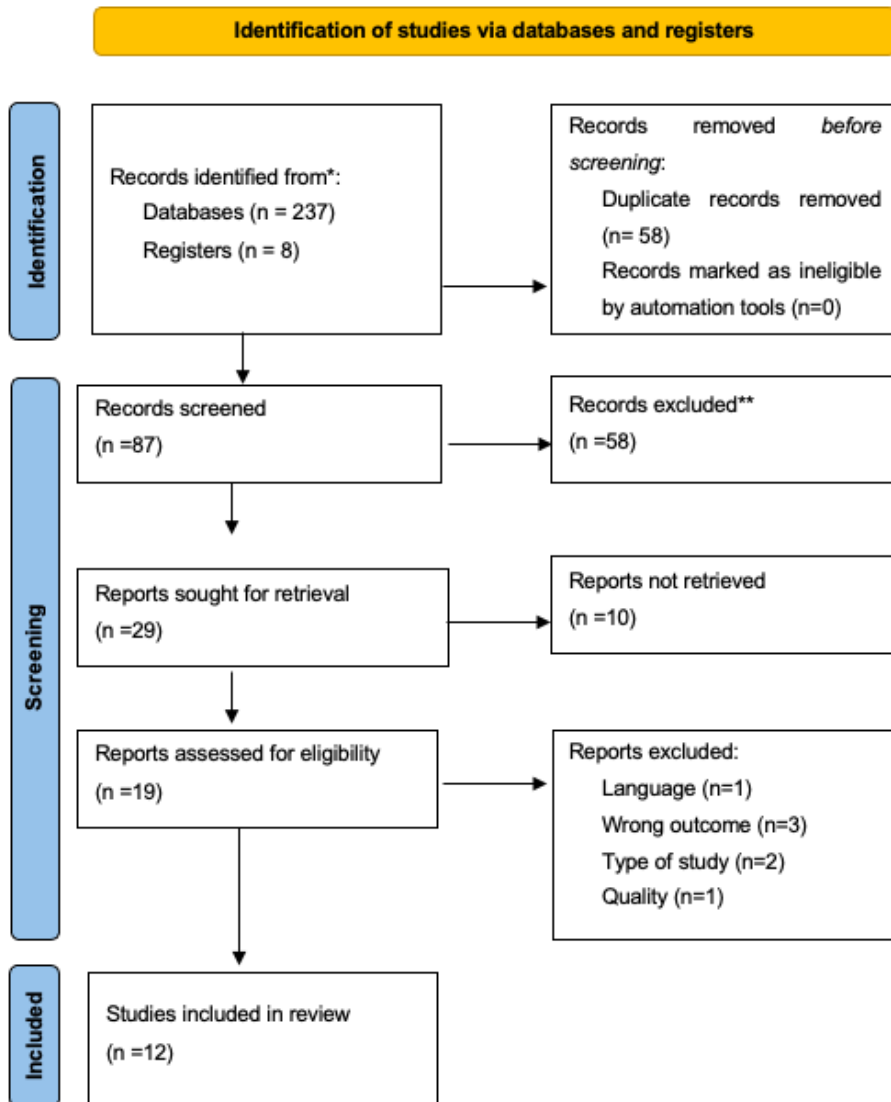


Gráfico 1 Diagrama de flujo PRISMA

5.2 ESTUDIOS INCLUIDOS

Doce artículos cumplieron con los criterios de inclusión planteados, entre los que se incluyeron 5 revisiones sistemáticas y 4 metaanálisis, con rango de publicaciones entre el año 2000 hasta el año 2020. Que corresponde a un total de 6047 pacientes. que recibieron dieta cetogénica los estudios incluidos se resumen en la **Tabla 3**.

Uno de los metaanálisis seleccionados, fue publicado en Cochrane en 2020, siendo esta su última versión, Esta publicación ha tenido 4 actualizaciones siendo la primera versión la publicada en 2003 (36). Por lo que dentro de este estudio se tomó en cuenta esta última versión para el análisis y evaluación de evidencia, Sin embargo, se revisaron las versiones anteriores como parte de la evolución y calidad de la evidencia.

Tabla 3. Lista de revisiones incluidas.

Autor	País	Población	Edad	Diseño	Num artículos	Tipo artículos
Henderson, 2006	USA	1084	5.78 ± 3.43	Meta análisis	19	RCT
Sourbron, 2020	Países Bajos	472	1 a 18	Revisión sistemática y Meta análisis	7	RCT
Liu, 2019	China	1062	-	Revisión sistemática y Meta análisis	18	RCT
Lyons, 2020	UK	534	< 24 meses	Meta análisis	33	RCT, CC, CH
McGill, 2020	UK	932	0-18 años	Meta análisis	13	RCT, CC, CH
Prezioso, 2017	Italia	341	0 18 a	Revisión sistemática	13	RCT
Wang, 2020	China	167	9-141 meses	Meta análisis	7	4 RT, 3 PT
Keene, 2006	Canadá	972	< 18 años	Revisión sistemática	15	2 PT, 13 RT
Lefevre, 2000	USA	483	1-16 años	Revisión sistemática	11	9 RT. 2 PT

RCT: Ensayos clínicos controlados, CC: Casos y controles, CH: Cohortes, RT: Retrospectivos, PT: Prospectivos

5.3 ESTUDIOS EXCLUIDOS

Siete artículos fueron excluidos, principales razones fueron por los desenlaces no acordes con los criterios de inclusión.

Tabla 4. Lista de revisiones excluidas.

AUTOR	AÑO	PAÍS	MOTIVO EXCLUSIÓN
Ji Min Song Et Al	2017	Corea	Desenlaces no acordes
Hadjinikolaou Et Al	2011	Grecia	Idioma - Griego
Carroll Et Al	2019	UK	Tipo estudio - Revisión narrativa
Zupec-Kania Ba	2008	USA	Tipo de estudio - Artículo revisión
Cai Qy	2017	China	Desenlaces no acordes
Schoeler Ne	2021	UK	Desenlaces no acordes
Araya-Quintanilla	2016	Chile	Calidad de la revisión

5.4 SÍNTESIS CUALITATIVA DE LA REVISIÓN

En el estudio de Henderson y et al, 2006 (37); se incluyeron 19 artículos, con un total de 1084 pacientes, de los cuales 538 correspondían a hombres, con DK como intervención, durante un periodo de seguimiento variable entre pacientes que oscilaba entre 6 a 48 meses. Los resultados que se evaluaron fueron definidos como éxito al lograr un control del 50% o más de las crisis, así como el 100% del control de la crisis, se encontró en el grupo de seguimiento a los 24 meses que 215 sujetos lograron 100% del control de las crisis y 301 lograron un control > 90% de las crisis.

En la revisión sistemática y metaanálisis realizado por Sourbron y et al en 2020 (38), se incluyeron 5 RCT que correspondían a 7 publicaciones, con una población de 472 participantes con diagnóstico de epilepsia refractaria, con edades entre 1 y 18 años, intervenidos dieta cetogénica clásica y MAD durante un periodo de seguimiento de 3 y 4 meses y uno de 16 meses, el resultado primario fue control del 50% o más de las crisis. Se evidenció que para el grupo de intervención se logró en el 35 al 56,1%, por otro lado, compararon DK clásica

y MAD sin encontrar diferencia entre ellas en cuanto a eficacia. En cuanto al abandono, se encontró que del 10 al 26% de los participantes abandonaron la dieta, la mayoría como resultado de intolerancia a la dieta, infelicidad de los padres o efectos adversos como síntomas gastrointestinales, cambios en las convulsiones y pérdida de peso. Se reportaron efectos adversos en todos los estudios calculado en el 30% de la población incluida como vómito, diarrea y constipación, sin embargo, la mayoría fueron tratados con medicamentos o con ajuste de la dieta.

En el metaanálisis de Liu y et al, 2019 (39), se incluyó 18 estudios RCT, con 1062 participantes con epilepsia refractaria y otros síndromes como Doose, Lennox-Gastaut y espasmos infantiles, tratados con KD clásica, MCD, MAD, con el fin de comparar la eficacia a 3 meses y a 6 meses de la intervención, se encontró que no hay diferencia entre el manejo de 3 o 6 meses, y que, por ende, la respuesta a los 3 meses puede predecir resultados a 6 meses.

En el estudio de Lyons y et al, 2020 (40), se incluyeron 33 artículos con 534 participantes menores de 24 meses de edad, con diagnóstico de epilepsia refractaria y otros síndromes epilépticos, que fueron tratados con dieta cetogénica, el resultado principal fue definido como la reducción del 50% o más de las crisis y libertad de crisis. Dentro del grupo de estudios prospectivos (n=18), encontraron que en cuanto al resultado de control del 50% o más de las crisis un 63% de los pacientes lo alcanzó a los 3 meses de seguimiento, el 60% a los 6 meses y el 74% a los 12 meses, dentro de los cuales el 24% de los pacientes logró libertad de crisis a los 3 meses, 30% a los 6 meses y el 23% a los 12 meses respectivamente. Cuando se meta-analizaron los 33 estudios, se encontró una respuesta para el 50% o más de las crisis del 0.58 (95% CI 0.52-0.64) con una heterogeneidad moderada y en cuanto a libertad de crisis, la proporción general de respondedores fue de 0,34 (IC del 95%: 0,26 a 0,43) con una heterogeneidad moderada.

En el estudio de Martin-McGill de 2020 (41), se desarrolló un metaanálisis en pacientes adultos y pediátricos con epilepsia refractaria, donde se seleccionaron

13 estudios con un total de 932 participantes, de los cuales 711 corresponden a pacientes entre los 4 meses y los 18 años, y 221 adultos.

Uno de los objetivos era evaluar la reducción del 100% de la crisis en el uso de dieta cetogénica versus el uso de anticonvulsivantes, los estudios utilizados para evaluar este objetivo fueron 5, en los que se incluyeron 286 pacientes, dentro de los hallazgos, se evidenció que con el uso de dieta Atkins modificada, entre el 10% y el 25% de los pacientes pediátricos van a reducir todas las crisis comparadas con el grupo que no utilizó dieta cetogénica.

Por otro lado, se evaluó la reducción de al menos el 50% de la frecuencia de las crisis; cuatro estudios fueron elegidos, donde se incluyeron 385 participantes, reportando una disminución de las crisis entre el 42% al 60% el grupo de la dieta Atkins modificada. El 43% de los niños con una DK clásica, lograron una reducción de las convulsiones. Los niños que recibieron una DK con una relación 4:1, 58% al 85% mientras que en la dieta con relación 3:1 disminuyen la frecuencia de crisis 43%.

Respecto a la presencia de efectos adversos, los más frecuentemente reportaron en 5 estudios fueron: vómito, estreñimiento y diarrea; en 2 estudios se reportó pérdida de peso. Además, un estudio encontró que la pérdida de peso y las alteraciones gastrointestinales eran más frecuentes en la dieta cetogénica 4:1 frente a dieta cetogénica 3:1. En otro estudio, hubo una mayor incidencia de hipercalciuria entre los niños que recibían dieta cetogénica con respecto a los niños que no lo recibían. Dentro de los análisis implementados no fue posible realizar metaanálisis de los datos dado la heterogeneidad de todos los estudios, lo que impedía realizar este tipo de análisis.

El estudio de Prezioso et al 2017 (42) que buscaba evaluar la eficacia de la dieta cetogénica en los pacientes con espasmos infantiles. Medido por la reducción global de las convulsiones de más del 50% después de un período de seguimiento de 1 a 6 meses. El objetivo secundario evaluar la tasa de paciente

con ausencia de convulsiones en un periodo de 1, 3 y 6 meses. En general, 167 de 291 pacientes (57,4%) experimentaron una mejora de > 50% en la frecuencia de los espasmos dentro de los 6 meses de tratamiento con la dieta cetogénica eficacia media: 64,7%, IQR: 38,94%. Por otro lado 116 de 345 pacientes (33,62%) estaban libres de espasmos dentro de los 6 meses de seguimiento (tasa mediana libre de convulsiones: 34,61%, IQR: 37,94)

En el metaanálisis de Yan-Qiu Wang del 2020 (43), se incluyeron 7 artículos, 4 estudios retrospectivos y 3 prospectivos, con un total de 167 pacientes todos con síndrome de Dravet. Se evaluó la eficacia de la dieta cetogénica 4:1 como tratamiento del síndrome de Dravet, rango de edad de inicio dieta cetogénica es de 9-141 meses, con una tasa de eficacia para una reducción de las convulsiones $\geq 50\%$ en los meses 3, 6 y 12 fue del 63% (IC del 95% = 0,47-0,79 $p < 0,01$), 60% (IC 95% = 0.42-0.78, $p < 0.01$) y 47% (95% IC = 0,30-0,64, $p < 0,01$).

En la revisión sistemática de Lefevre et al del 2000 (44), se incluyeron 11 estudios, 9 eran retrospectivos de pacientes de una sola institución, y 2 son estudios prospectivos; de los cuales uno de estos es un ensayo multicéntrico. Los participantes son alrededor de 483 niños con epilepsia refractaria a tratamientos con FAE, la edad de los pacientes oscila entre 1 y 16 años, y son tratados con dieta cetogénica en sus diferentes variantes. El objetivo de estudio es evaluar la eficacia de la dieta cetogénica para reducir la frecuencia de las convulsiones. En sus resultados se evidencia un porcentaje de pacientes que son libres de convulsiones del 15,8% con (IC: 11,0-21,7), reducción >90% de la frecuencia de las convulsiones es del 32% (IC del 95%: 25,3-39,8), y una reducción superior >50% de las convulsiones en el 56% (IC del 95%: 41,2 a 69,7), con los datos obtenidos es una realidad que la dieta cetogénica es eficaz para reducir la frecuencia de las convulsiones en los niños con epilepsia refractaria.

En una revisión sistemática de Keene del año 2006 (45), se incluyeron 15 artículos con 973 pacientes, todos los participantes menores de 18 años, con epilepsia refractaria en tratamiento con dieta cetogénica clásica por 6 meses, con el objetivo de evaluar la eficacia, efectos adversos y costos. Se evidenció

que la tasa estimada para obtener control completo de las convulsiones fue de 15,6% (IC del 95% 10,4-20,8%) y el 33% (IC: 95% del 24,3-41,8%) con una reducción >50%; los efectos adversos no son muy frecuentes, se encontró un 5,53% de vómito en los pacientes, y no se encontraron estudios de costo-beneficio.

5.5. METAANÁLISIS COCHRANE

Levy (2003) (46) planteó como objetivo determinar la eficacia de la dieta cetogénica comparada con un placebo o un tratamiento de control activo en el control de las convulsiones, y cualquier beneficio en la cognición y el comportamiento. Desafortunadamente en ese momento no se encontraron ensayos controlados aleatorios que apoyaran el uso de dietas cetogénica para personas con epilepsia. Sin embargo, para ese entonces existían varios estudios observacionales que sugerían la idea de el beneficio de dieta cetogénica en el control de las crisis en los pacientes con epilepsia. Por lo que dentro de sus expectativas estaban esperar mientras se desarrollaban esos estudios en curso y posteriormente evaluar nuevamente la evidencia

Posteriormente Levy (2012) (47), expone nuevamente como objetivo determinar la eficacia de la dieta cetogénica comparada contra el placebo o medidas farmacológicas. En este estudio incluyeron 289 niños, derivados de 4 estudios. No obstante, dado la heterogeneidad de los estudios no fue posible realizar metaanálisis, sin embargo, los estudios sugieren el beneficio a corto y medio plazo en el control de las convulsiones, cuyos efectos son comparables a los de los fármacos antiepilépticos modernos. Aunque un estudio de resultados a largo plazo informa de una alta tasa de abandono de la dieta. Esto sugiere que muchos niños encuentran la dieta difícil de tolerar. Las principales razones de los abandonos en los estudios incluidos son los efectos secundarios gastrointestinales y la aversión a la dieta.

Martin en 2016 (48) nuevamente en un metaanálisis, se proponen a evaluar la eficacia y la efectividad de esta intervención, para ellos hacen nuevamente una revisión incluyendo los artículos de las revisiones anteriores, e incluyendo tres estudios más en esta revisión (El-Rashidy 2013; Raju 2011; Sharma 2013). Aumentando así el número de pacientes a 427 niños con epilepsia. Debido a la heterogeneidad clínica y metodológica, no fue posible realizar un metaanálisis para esta revisión. Demostrando así las limitaciones de las pruebas para las intervenciones dietéticas en personas con epilepsia. Además, no había consenso con respecto a cuál intervención dietética es más efectiva y apropiada. Esto destaca la necesidad de realizar más investigaciones en esta área para abordar estas esos ítems.

Martin-McGill (21) en 2018 actualiza la evidencia recogida en los anteriores estudios, evaluando los efectos de las dieta cetogénica para la epilepsia resistente a los medicamentos: en la revisión, se identificaron los estudios previamente relacionados en las anteriores publicaciones y entraron 4 nuevos ensayos (Kim 2016; Lambrechts 2017; Sharma 2016; Zare 2017). La población pediátrica en los ensayos llego a 718, sin embargo, dado la heterogeneidad clínica y metodológica, no fue posible realizar un metaanálisis para esta revisión. Esto demuestra las limitaciones de las pruebas para las intervenciones dietéticas en personas con epilepsia.

El metaanálisis Martin-McGill de 2020(41) tenía como objetivo evaluar los efectos de las dieta cetogénica en personas (adultos y niños) con epilepsia resistente a los medicamentos. Pero dado la naturaleza de esta revisión nos centraremos en los hallazgos relacionados con la población pediátrica. Planteando como objetivo primarios, el control del 100% de las convulsiones, la reducción de por lo menos el 50% de las convulsiones y la presencia de efectos adversos.

Para este metaanálisis, se adicionaron 2 estudios más a los que previamente se habían seleccionado en las publicaciones anteriores, de estos, 7 estudios compararon una dieta cetogénica (DC) con un grupo de tratamiento con FAE (El-Rashidy 2013; Kverneland 2018; Lambrechts 2017; Neal 2008; Sharma 2013; Sharma 2016; Zare 2017), y seis estudios compararon una intervención de dieta cetogénica con otro tipo de intervención de DK (Bergqvist 2005; Kim 2016; Kossoff 2007; McDonald 2018; Raju 2011; Seo 2007).

Dentro de los hallazgos para evaluar el primer objetivo se revisaron 4 estudios con un total de 385 pacientes encontrando que el uso de la DK en comparación con la atención habitual (cociente de riesgos [RR] 3,16; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,20 a 8,35; $p = 0,02$; evidencia de muy baja certeza;

Para el objetivo de disminución de convulsiones en al menos 50% se utilizaron 4 estudios ($n=385$) favoreciendo el uso de DK en la reducción de las crisis mayor o igual al 50% (RR 5,80; IC del 95%: 3,48 a 9,65; $p < 0,001$

En cinco estudios ($n = 425$) encuentran que la proporción de niños que abandonaron el tratamiento varía los datos del metaanálisis indicaron que no había diferencia entre el grupo que recibía la dieta con respecto al grupo control con respecto, Por otro lado solo un estudio evaluó el impacto de la intervención sobre la calidad de vida por ende no pudo ser metaanalizado.

5.6. ANÁLISIS POR DESENLACES

Al evaluar los desenlaces primarios: La reducción del 50% de las crisis y la reducción del 100% de las crisis. Dentro de los artículos incluidos, 8 artículos evidenciaron reducción igual o mayor del 50% de las crisis con la implementación de la DK. La revisión sistemática de Lefevre et al del 2000 (44), evidencian 56%; en la revisión sistemática de Keene del año 2006 (45), el 33%; en el metaanálisis de Yan-Qiu Wang del 2020 (43), a los 3 meses el 63%, a los 6 meses el 60% y a los 12 meses el 47%, todos con una reducción mayor del 50% de las crisis.

5.4.1 REDUCCIÓN DEL 50% DE LAS CRISIS

A continuación, se describe una tabla con la reducción del 50% de la crisis en los artículos incluidos en el estudio.

Tabla 5. Resultados de reducción de 50% de las crisis.

AUTOR	RR	Reducción 50% crisis
Liu, 2019	-0.01(-0.09, 0.06)	
Lyons, 2020		58%
Henderson, 2006		83,60%
Sourbron, 2020		35-56,1%
Prezioso,2017,		6 m 60% - 2 m 47%
Wang, 2020		3 m 63%
Keene, 2006		33,00%
Lefevre, 2000		55.80%

5.4.2 DISMINUCIÓN DEL 100% DE LAS CRISIS

Adicionalmente, se evaluó la reducción del 100% de las crisis, en 7 de los 8 artículos se habla de reducción del 100% de las crisis. No en todos los participantes, pero si hay un porcentaje que mejora el 100% y varia de 15-50%, en la siguiente tabla se evidencian los resultados de los artículos incluidos.

Tabla 6. Resultados de reducción de 100% de las crisis.

Autor	RR	%
Liu, 2019	-0.031(-0.081, 0.020)	
Lyons, 2020	0.34 (95% CI 0.26-0.43)	
McGill, 2020	3.16 (1.20 - 8.35)	
Prezioso,2017		57.6 %
Keene, 2006		15,30%
Lefevre, 2000		32,30%
Henderson, 2006		24% - 52%

5.4.3 REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE LOS FAE

Ninguno de los artículos incluidos en la revisión tenía como resultado primario o secundario disminución del número de los FAE.

5.4.4 DISMINUCIÓN DE LAS DOSIS DE FAE

Ninguno de los artículos incluidos en la revisión tenía como resultado primario o secundario disminución la dosis de los FAE.

5.4.5 EFECTOS ADVERSOS

De los artículos incluidos 4 presentaron datos Henderson,2006, Sourbon 2020. Martin, 2020. Keene 2006 de efectos adversos reportados a la DK, (37–39,41,45)

En el estudio de Martin(32) 2020, 5 estudios que contemplan 425 pacientes, los eventos adversos reportados más frecuentes fueron vomito, estreñimiento o diarrea. Sin embargo, son síntomas similares reportados en el grupo control. También reportan otros efectos adversos como infección del tracto respiratorio inferior, pancreatitis aguda, disminución de la densidad de la matriz ósea, cálculos biliares, hígado graso, nefrocalcinosis, hipercolesterolemia, estado epiléptico, acidosis, deshidratación, taquicardia, hipoglucemia, hambre, dolor abdominal, reducción de la estatura clínicamente relevante, hipercalcemia y cálculos renales. En cambio, dentro de la revisión no indican la incidencia de estos eventos

Henderson 2016 reportó como efectos adversos más frecuente a los pacientes que recibieron dieta hasta los 3 meses es la constipación 14%, otros eventos reportados fueron, pérdida de peso o problemas de crecimiento (13%); náuseas

y vómitos (5%); problemas de comportamiento o irritabilidad (4%); aumento del colesterol o los triglicéridos séricos (4%); letargo (4%); hipercalciuria (2. 5%); aumento de las enzimas hepáticas (2,4%); cálculos renales (1,9%); y diarrea (1,6%). Algo similar a lo reportado por Sourbron 2020 reportó 30% de los pacientes presentaron síntomas gastrointestinales (vómito, diarrea y estreñimiento). Keene 2006, reporto una baja frecuencia de efectos adversos, de 1066 casos, 203 (19%) presentaron. Algún evento adverso siendo el más frecuente los síntomas gastrointestinales 7.41%.

6 VALORACIÓN INDIVIDUAL DE RIESGO

El riesgo individual de sesgo se evaluó el JBI *critical appraisal checklist for systematic reviews and research syntheses*.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Lefevre, 2000	Red	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Red	Green	Green
Henderson, 2006	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green
Sourbron, 2020	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Liu et al, 2019	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
Lyons, 2020	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Keene, 2006	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green
Wang, 2020	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Green	Green
Martin, 2020	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Prezioso, 2017	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green

Gráfico 2. Valoración del riesgo de sesgo individual de los estudios.

7 ARTICULOS SUPERPUESTOS

Se revisa los estudios utilizados en los 9 artículos incluidos en esta revisión sistemática, y se encuentran un total de 94 artículos entre 1970 al 2020, algunos artículos superpuestos en diversas revisiones. El 23% se repite al menos en 2 artículos, el 6% en 3 artículos, el 1% en 4 artículos y el 1% en 5 artículos. El artículo con más superposición es el de Freeman de 1998 (41) esta en 5 de los 9 de los artículos incluidos. Es un estudio prospectivo donde se evaluó la eficacia de la dieta cetogénica como tratamiento de epilepsia refractaria en niños, se siguieron 150 niños durante al menos 1 año. En los resultados se evidencia que a los 3 meses después desde el inicio de la dieta, el 83% de los pacientes permanecieron en la dieta y el 34% tuvo una disminución en las convulsiones >90%, a los 6 meses permanecieron el 71% y el 32% con una mejoría > 90%, al año permaneció el 55% y el 27% mejoraron en sus crisis >90%; y concluyen que la dieta cetogénica debe ser considerada como una terapia alternativa para los niños con epilepsia refractaria.

Tabla 7. Valoración de la superposición de los estudios.

Autor	Año	1(44)	2(45)	3(37)	4(42)	5 (30)	6(29e n)	7(43)	8(40)	9(50)	Total
Hopkins y Lynch	1970	x		x							2
Huttenlocher y otros	1971	x									1
Janaki y otros	1976	x									1
Huttenlocher	1976	x									1
Berman	1978	x									1
Trauner	1985	x		x							2
Sills y otros	1986	x		x							2
Schwartz y otros	1989	x									1
Kinsman y otros	1992	x	x								2
Vining et al	1998	x	x	x							3
Freeman	1998	x	x	x		x			x		5
DiMario	2002		x	x							2
Coppola	2002		x	x					x		3
1.Lefevre, 2000. 2. Keene, 2006. 3. Henderson 2006. 4. Prezioso,2017. 5.Liu, 2019.6. Sourbon, 2020. 7.Wang, 2020.8. Lyons, 2020 9. McGill, 2020											

Autor	Año	1(44)	2(45)	3(37)	4(42)	5 (30)	6(29en)	7(43)	8(40)	9(50)	Total
Maydell	2001		x	x		x			x		4
Hassan	1999		x	x							2
Kankirawatan a	2001		x	x							2
Kang	2005		x						x		2
Nordli	2001		x	x					x		3
Kossoff	2002		x	x		x					3
Ruthenstein	2005		x								1
Lion François	2003		x								1
Wirrell	2002		x	x							2
Vaisleib	2004		x								1
Dressler A et al.	2015							x	x		2
Liu FY et al	2019							x			1
Nabbout R et al.	2011							x			1
Carballo RH et al.	2005							x			1
Ni Y et al	2018							x			1
Liu JW et al.	2019							x			1
Woody et a	1988			x							1
MacCracken and Scalisi	1999			x							1
Lightstone et al	2001			x							1
Vining et al	2002			x							1
Couch et al	1999			x							1
Mady et al	2003			x							1
Carballo	2011				x						1
Eun	2006				x	x			x		3
Hirano	2015				x				x		2
Hong	2010				x				x		2
Hussain	2016				x						1
Kayyali	2014				x						1
Kossoff	2008				x					x	2
Lee	2013				x						1
Li	2012				x						1
Numis	2011				x	x					2
Pires	2013				x						1
Than	2005				x						1
Ville	2015				x						1
Vehmeijer	2015					x					1
Porta et al.	2009					x					1

1.Lefevre, 2000. 2. Keene, 2006. 3. Henderson 2006. 4. Prezioso,2017. 5.Liu, 2019.6. Sourbon, 2020. 7.Wang, 2020.8. Lyons, 2020 9. McGill, 2020

Autor	Año	1(44)	2(45)	3(37)	4(42)	5 (30)	6(29en)	7(43)	8(40)	9(50)	Total
Miranda et al	2011					x					1
Amari et al	2015					x					1
Pires et al.	2013					x			x		2
Lambrechts et al	2015				x	x				x	1
Neal et al.	2009					x	x			x	3
Zhu et al.	2016					x					1
Coppola et al.	2010					x			x		2
Wu et al.	2016					x			x		2
Wiemer-Kruel et al	2017					x					1
Zhang et al.	2016					x					1
Lemmon et al.	2012					x					1
El-Rashidy et al.	2013						x			x	2
Sharma et al.	2013						x			x	2
Ijff et al.	2016						x				1
Sharma et al.	2016						x			x	2
Lambrechts et al.	2017						x			x	2
Wijnen et al.	2017						x				1
Ismayilova et al	2018								x		1
Wirrell et al	2018								x		1
Takeoka et al	2002								x		1
Hosain et al									x		1
Dahlin et al	2007								x		1
Villeneuve et al	2009								x		1
Tonekaboni et al	2010								x		1
Dahlin et al	2005								x		1
Jung et al	2012								x		1
Kumada et al	2012								x		1
Larson et a	2012								x		1
Sharma et al	2012								x		1
Caraballo et al	2014								X		1

1.Lefevre, 2000. 2. Keene, 2006. 3. Henderson 2006. 4. Prezioso,2017. 5.Liu, 2019.6. Sourbon, 2020. 7.Wang, 2020.8. Lyons, 2020 9. McGill, 2020

Autor	Año	1(44)	2(45)	3(37)	4(42)	5 (30)	6(29e n)	7(43)	8(40)	9(50)	Total
van der Louw et al	2015								x		1
Vehmeijer et al	2015								x		1
Kim et al	2016								x	x	2
Sampaio et al	2017								x		1
Yan et al	2018								x		1
Zhang et al	2018								x		1
Dressler et al	2018								x		1
Dressler et al	2019								x		1
Bergqvist	2005									x	1
Kverneland	2018									x	1
McDonald	2018									x	1
Raju	2011									x	1
Seo	2007									x	1
Zare	2017									x	1
1.Lefevre, 2000. 2. Keene, 2006. 3. Henderson 2006. 4. Prezioso,2017. 5.Liu, 2019.6. Sourbon, 2020. 7.Wang, 2020.8. Lyons, 2020 9. McGill, 2020											

8 DISCUSIÓN

Este estudio identificó 10 revisiones sistemáticas que buscaban evaluar la eficacia de la dieta cetogénica como tratamiento coadyuvante de las convulsiones en los pacientes con epilepsia refractaria. Además, se planteó evaluar la calidad de la evidencia disponible para recomendar la intervención en este grupo de pacientes. Una de nuestras limitaciones es la ausencia de estudios de gran calidad que permitan recomendar fehacientemente el uso de la dieta cetogénica para niños con epilepsia refractaria. Adicionalmente la heterogeneidad de la presentación de resultados y la ausencia de información de los grupos control no permitió metaanalizar los datos encontrados. A pesar de esto la gran mayoría de revisiones concuerdan que hay mejoría significativa en el control de las crisis en este grupo de pacientes.

Con respecto a dieta cetogénica y el control del 100% de las crisis convulsivas, Martin(41) encontró que los pacientes en quienes se utilizó la dieta cetogénica tienen 3 veces más probabilidad de mitigar las crisis en su totalidad y 6 veces más disminución de crisis al 50% en el grupo con respecto al grupo que no utiliza la dieta cetogénica como coadyuvante. Sin embargo, al revisar los estudios incluidos, se observa que el tiempo libre de crisis evaluado se encuentra entre los 3 y 4 meses de intervención, lo que es una limitación teniendo en cuenta que no se puede determinar si la efectividad a largo plazo de la dieta cetogénica se mantiene.

Por otro lado, en los estudios de Henderson(37) y Leferve (44) reportan control de total de las crisis en 52% y control de crisis mayor al 90% en un 16% de los pacientes. Ahora bien, en estas revisiones, no se tiene claro el tiempo de duración de la libertad de crisis. Adicionalmente, en el estudio de Leferve los estudios revisados son series de casos analizados de forma retrospectiva, lo que en su momento era una gran limitación dado la ausencia de estudios aleatorizados controlados.

Lyons(40) evaluó la efectividad del uso de dieta cetogénica largo plazo, reportando efectividad en la reducción del 50% de las crisis en 52% y 24% control total de crisis, a los 12 meses la eficacia se mantiene, reportando 55% de los pacientes aún tienen menos del 50% de las convulsiones y el 22% estaba libre de convulsiones, pero su estudio estaba limitado por la baja calidad de estudios incluidos la heterogeneidad reportada.

En el estudio de Prezioso(42), la tasa media global de pacientes libres de espasmos fue cercana al 35% y el control de las crisis fue mayor al 50%, lo que corresponde a una tasa por encima del 60%. Estos reportes fueron superiores a otras revisiones, atribuyendo estos hallazgos a la heterogeneidad clínica de los sujetos, en los diferentes tipos de estudios que se incluyeron dentro de la revisión. La tasa media global de pacientes libres de espasmos es cercana al 35% y control de crisis >50%, una tasa por encima al 60%. Estos reportes fueron superiores otras revisiones, atribuyendo estos hallazgos a la heterogeneidad clínica de los sujetos, en los diferentes tipos de estudios que se incluyeron dentro de la revisión.

Una de las limitaciones del presente estudio, es la heterogeneidad de los resultados presentados en las revisiones, las cuales no pudieron ser metaanalizadas. Dentro de los objetivos primarios se encontraba el evaluar la eficacia, así como la calidad de las revisiones sistemáticas.

Al evaluar la eficacia de la dieta cetogénica para el control de crisis, estaba el control del 100% de las crisis y disminución de por lo menos el 50% de las crisis, pero, al evaluar las revisiones, estaban muy limitadas, algunas por el tipo artículos que se incluyeron y otros dados por la calidad de los mismos estudios.

9 CONCLUSIONES

La población pediátrica con diagnóstico de epilepsia refractaria, son paciente con alto riesgo de morbimortalidad dada por la frecuencia de las crisis, polifarmacia, interacciones farmacológicas y efectos adversos asociados.

Al realizar la revisión de la literatura disponible hasta el momento, analizando las revisiones sistemáticas que han evaluado su efectividad, así como su seguridad, se puede concluir que la evidencia disponible a la fecha está a favor de la DK como manejo coadyuvante para lograr mejoría significativa en el control de las crisis en este grupo de pacientes, igualmente, se le considera como una intervención segura en cuanto a efectos adversos descritos.

Por otra parte, los estudios que cumplieron los criterios de inclusión carecen de buena calidad que avale firmemente esta intervención, de modo que es necesario que se desarrollen más estudios aleatorizados controlados de buena calidad e idealmente con condiciones similares para poder reafirmar estos hallazgos.

10 ANEXOS

ANEXO 1. JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR SYSTEMATIC REVIEWS AND RESEARCH SYNTHESSES

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR SYSTEMATIC REVIEWS AND RESEARCH SYNTHESSES					
	PREGUNTA	SI	NO	POCO CLARO	NO APLICABLE
1	¿La pregunta de la revisión se establece clara y explícitamente?				
2	¿Fueron los criterios de inclusión apropiados para la pregunta de revisión?				
3	¿Fue adecuada la estrategia de búsqueda?				
4	¿Fueron adecuadas las fuentes y los recursos utilizados para la búsqueda de estudios?				
5	¿Fueron adecuados los criterios para evaluar los estudios?				
6	¿La evaluación crítica fue realizada por dos o más revisores de forma independiente?				
7	¿Fueron los métodos para minimizar los errores en la extracción de datos?				
8	¿Fueron adecuados los métodos utilizados para combinar estudios?				
9	¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?				
10	¿Las recomendaciones de política y / o práctica fueron apoyadas por los datos reportados?				
11	¿Fueron adecuadas las directrices específicas para nuevas investigaciones?				
Evaluación general	Incluido				
	Excluido				
	Buscar para más información				

ANEXO 2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

BASE DE DATOS	ALGORITMO	FECHA	RESULTADOS
SCOPUS(B)	(TITLE-ABS-KEY ("ketogenic AND diet" AND epilepsy) AND DOCTYPE (re)) AND (child OR adolescent OR infant OR childhood OR children) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Systematic Review"))	6/05/21	53
Biblioteca Virtual en Salud: (B)	(dieta cetogénica) AND (epilepsia) AND (type_of_study:("systematic_reviews" OR "policy_brief"))	6/05/21	18
LILACS (1)			
IBECS (2)			
MEDLINE (15)			
PUBMED (B)	(((epilepsy[MeSH Terms] OR (seizure[MeSH Terms])) AND (diet, ketogenic[MeSH Terms])) OR (diets, ketogenic[MeSH Terms])) OR (diet, atkins[MeSH Terms])) OR (atkins diet[MeSH Terms]) Filters: Meta-Analysis, Systematic Review, Child: birth-18 years	6/05/21	16
COCHRANE (R)	ketogenic diet en Título, Resumen AND epilepsy en Título, Resumen	6/05/21	3
PROTOSCOLOS COCHRANE (R)	ketogenic diet en Título, Resumen AND epilepsy en Título, Resumen		1
EPISTEMONIKOS (B)	ketogenic diet en Título, Resumen AND epilepsy en Título, Resumen		50
JB I (R)	Ketogenic diet; epilepsy	6/05/21	2
MedRXiv (W)	"ketogenic diet" (match all words) and abstract or title "epilepsy" (match all words)	6/05/21	100
OSF (R)	ketogenic diet AND epilepsy	6/05/21	2

ANEXO 3. FORMATO EXTRACCION DE DATOS JBI

Autor	Ano	Pais	Revista	DOI	Tipodieta	TimeDiet (meses)	NumPoblacion	Eas	Abandono (num de los que la dejaron)	Edad	Genero (num hombres)	Diseño del estudio	Num Articulos	Tipo articulos incluidos	Numfae	Tipepi	Dosisfae	Disnumfae	Reducción 100%	Reducción 50% crisis
Henderson	2006	USA	Journal of Child Neurology	10.2310/7010.2006.00044	0. No especifica	6-48 meses	1084	1	552	5.78 ± 3.43	538	Metanaanálisis	19	RCT	no reporta	1 Lennox-Gastaut	-	1	24% - 52%	83.6% de la población
Sourbron, J	2020	Países Bajos	Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery	10.1007/s00381-020-04578-7	4. Varias	3 (3 estudios), 4 (2 estudios), 16 (1 estudio)	472	1	10-26%	1 a 18	-	Revisión sistemática y Metanaanálisis	7	RCT	-	5 Otras epilepsias	-	-	-	35-56,1%
Liu, X	2019	China	Frontiers in Neurology	10.3389/fneur.2019.00244	4. Varias	3 y 6	1062	1	-	-	625	Revisión sistemática y Metanaanálisis	18	RCT	-	5 Otras epilepsias	-	-	-0.031(-0.081, 0.020) 0.39	-0.01(-0.09, 0.06)
Lyons, L	2020	UK	Epilepsia	10.1111/epi.16543	1. Dieta clásica	3 a 12 meses	534	0	-	< 24 meses (4,1 meses)	146	Metanaanálisis	33	RCT, CC, CH	-	5 Otras epilepsias	-	2,9	0.34 (95% CI 0.26-0.43)	58% 0.58 (95% CI 0,52-0,64)
Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN	2020	UK	Cochrane Database of Systematic Reviews	10.1002/14651858.CD001903.pub5.	1. Dieta clásica	3 a 6 meses	932	1	RR 1.08 (0.74 to 1.57). De 457	0-18 años	-	Metanaanálisis	13	RCT, CC, CH	-	5 Otras epilepsias	-	-	RR 3.16 (1.20 to 8.35)	RR 5.80, 95% CI 3.48 to 9.65; P < 0.001
G. Prezioso	2017	Italia	Acta Neurologica Scandinava	DOI: 10.1111/ane.12830	0. No especifica	1-156	341	0	-	0 18 a	147	Revisión sistemática	13	RCT	-	5 Otras epilepsias	No reporta	No report	57.6 %	33.62%
Yan-Qiu Wang	2020	China	European journal of epilepsy	10.1016/j.seizure.2020.07.011	1. Dieta clásica	3-12 meses	167	0	-	9-141 meses	84	Metanaanálisis	7	4 retrospectivos, 3 prospectivos	-	3 Síndrome de Dravet	-	No report	-	3 m 63%, 6 m 60%, 12 m 47%
Keene DL	2006	Canadá	Pediatric Neurology	10.1016/j.pediatrneurol.2006.07.011	1. Dieta clásica	3 y 6 meses	972	1	-	< 18 años	-	Revisión sistemática	15	2 prospectivos, 13 retrospectivos.	-	6. no especifica	No reporta	reporta disminución del 60% en costos	15,3% - seizure free	33,00%
Lefevre	2000	USA	PEDIATRICS	DOI: 10.1542/peds.105.4.e46	4. Varias	3 y 6 meses	483	2	-	1-16 años	-	Revisión sistemática	11	9 retrospectivos. 2 prospectivo	-	6. no especifica	No reporta	No reporta	32,3% seizure free	55,80%

ANEXO 4 ANALISIS DE IMPORTANCIA DE LOS DESENLACES

Análisis de importancia de los desenlaces

Descripción del formulario

Importancia de: 100% libre de crisis *

1 2 3 4 5

Totalmente desacuerdo Totalmente de acuerdo

Importancia de: 50% libre de crisis *

1 2 3 4 5

Totalmente de acuerdo Totalmente de acuerdo

Importancia de: Disminución de número de FAE *

1 2 3 4 5

Totalmente de acuerdo Totalmente de acuerdo

Importancia de: Dosis de FAE *

1 2 3 4 5

Totalmente de acuerdo Totalmente de acuerdo

Importancia de: reporte de EA *

1 2 3 4 5

Totalmente de acuerdo Totalmente de acuerdo

11 REFERENCIAS

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82.
2. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy. *Neurology*. 2017;88(3):296–303.
3. Concepts C, Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-Resistant Epilepsy. 2011;919–26.
4. French JA. Refractory Epilepsy: Clinical Overview. *Epilepsia*. 2007;48(s1):3–7.
5. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: Effect of past treatment history. *Neurology*. 2008;70(1):54–65.
6. Berg AT, Levy SR, Testa FM, D'Souza R. Remission of epilepsy after two drug failures in children: A prospective study. *Annals of Neurology*. 2009 May;65(5):510–9.
7. Rugg-Gunn F, Miserocchi A, McEvoy A. Epilepsy surgery. *Practical Neurology* [Internet]. 2019 Aug 16 [cited 2022 Jan 1];20(1):practneurol-2019-002192. Available from: <http://pn.bmj.com/lookup/doi/10.1136/practneurol-2019-002192>
8. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy. *Drug and Therapeutics Bulletin*. 2012;50(6):66–8.
9. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Rho JM. Ketogenic diets: an update for child neurologists. Vol. 24, *Journal of child neurology*. *J Child Neurol*; 2009. p. 979–88.
10. Kossoff EH, McGrogan JR. Worldwide use of the ketogenic diet. Vol. 46, *Epilepsia*. *Epilepsia*; 2005. p. 280–9.

11. Fine A, Wirrell EC. Seizures in children. *Pediatrics in Review*. 2020;41(7):321–47.
12. Moosa ANV. Antiepileptic Drug Treatment of Epilepsy in Children. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. 2019 Apr 1;25(2):381–407.
13. Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Smith CT, Marson AG, Group CE. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 Dec 15 [cited 2022 Apr 15];2017(12). DOI: 10.1002/14651858.CD011412.pub3
14. Sillanpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain* [Internet]. 2006 Mar 1 [cited 2022 Apr 15];129(3):617–24. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/129/3/617/390833>
15. Atrick P, Wan K, Artin M, Rodie JB. Early Identification of Refractory Epilepsy. 2009 Aug 20 [cited 2022 Apr 15];342(5):314–9. DOI: 10.1056/NEJM200002033420503
16. French JA. Refractory Epilepsy: Clinical Overview. *Epilepsia* [Internet]. 2007;48(s1):3–7. Available from: <http://10.0.4.87/j.1528-1167.2007.00992.x>
17. Tang F, Hartz AMS, Bauer B. Drug-resistant epilepsy: Multiple hypotheses, few answers. *Frontiers in Neurology*. 2017 Jul 6;8(JUL):301.
18. French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia* [Internet]. 2007 Feb [cited 2022 Apr 28];48 Suppl 1(SUPPL. 1):3–7. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00992.x>
19. Ledda Aguilera Jaime Godoy Rodrigo Salinas Directorio ILAE President Samuel Wiebe D, Mulenga Zimba A, Silva J, Juan Luis Moya Vilches Vicepresidente Pablo González Rodríguez Secretario General Darío Ramírez Carvajal Tesorero Juan Salinas Véliz Directores Dra Perla David Dra Carla Manterola M PG, Internacional Roberto Caraballo C, Eduardo Barragán A, et al. Comité Revisión de

Pares Consideraciones éticas en el tratamiento de las enfermedades raras. [cited 2022 Apr 28]; Available from: <http://www.diarioconstitucional.cl/noticias/ac->

20. Fine A, Wirrell EC. Seizures in Children. *Pediatr Rev* [Internet]. 2020 Jul;41(7):321–47. <https://doi.org/10.1542/pir.2019-0134>

21. Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2018(11).

22. Madaan P, Gupta A, Gulati S. Pediatric Epilepsy Surgery: Indications and Evaluation. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Apr 28];88(10):1000–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03668-x>

23. Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, Behtari M, Rahimi Khamaneh S, Raeisi S. Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. Vol. 24, *Nutritional Neuroscience*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 307–16.

24. Boison D. New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. Vol. 30, *Current Opinion in Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 187–92.

25. Taub KS, Kessler SK, Bergqvist AGC. Risk of seizure recurrence after achieving initial seizure freedom on the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2014 Apr 1;55(4):579–83.

26. D’Andrea Meira I, Romão TT, Do Prado HJP, Krüger LT, Pires MEP, Da Conceição PO. Ketogenic diet and epilepsy: What we know so far. *Frontiers in Neuroscience*. 2019 Jan 29;13(JAN):5.

27. Giner C, Villaroya E, Castillo N, Faria A, Alcolea B, Peñas J, et al. Manual para la práctica de la dieta cetogénica [Internet]. Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral. 2016 [cited 2021 Apr 26]. p. 45. Available from: https://www.senpe.com/documentacion/grupos/estandarizacion/manual_dieta_cetogonica.pdf

28. Wheless JW. History of the ketogenic diet. In: *Epilepsia*. 2008. p. 3–5.
29. Ruskin DN, Kawamura M, Masino SA. Adenosine and Ketogenic Treatments. *J Caffeine Adenosine Res*. 2020 Sep 1;10(3):104–9.
30. Verrotti A, Iapadre G, Di Francesco L, Zagaroli L, Farello G. Diet in the treatment of epilepsy: What we know so far. Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020. p. 1–19.
31. Auvin S. Should we routinely use modified Atkins diet instead of regular ketogenic diet to treat children with epilepsy? Vol. 21, *Seizure*. Elsevier; 2012. p. 237–40.
32. Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology*. 1971;21(11):1097–103.
33. Vásquez-Builes S, Jaramillo-Echeverri P, Montoya-Quinchia L, Apraéz-Henao L. Dieta cetogénica como tratamiento de la epilepsia refractaria durante la infancia: revisión práctica de la literatura. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2019 Nov 22;20(1).
34. Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP. A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2006 Feb;47(2):421–4.
35. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey C, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Chapter 10: Umbrella Reviews. In: *JBIManual for Evidence Synthesis*. JBI; 2020.
36. Levy RG, Cooper PP. Ketogenic diet for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003;(3).
37. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: Meta-analysis. *Journal of Child Neurology*. 2006;21(3):193–8.

38. Sourbron J, Klinkenberg S, van Kuijk SMJ, Lagae L, Lambrechts D, Braakman HMH, et al. Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Child's Nervous System*. 2020;36(6):1099–109.
39. Liu XY, Chen J, Zhu M, Zheng G, Guo H, Lu XP, et al. Three and Six Months of Ketogenic Diet for Intractable Childhood Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*. 2019;10(March):1–8.
40. Lyons L, NE S, Langan D, JH C. Use of ketogenic diet therapy in infants with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2020;61(6):1261–81.
41. Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
42. Prezioso G, Carlone G, Zaccara G, Verrotti A. Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: A systematic review. Vol. 137, *Acta Neurologica Scandinavica*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 4–11.
43. Wang YQ, Fang ZX, Zhang YW, Xie LL, Jiang L. Efficacy of the ketogenic diet in patients with Dravet syndrome: A meta-analysis. *Seizure*. 2020;81(January 2020):36–42.
44. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. Vol. 105, *Pediatrics*. 2000.
45. Keene DL. A Systematic Review of the Use of the Ketogenic Diet in Childhood Epilepsy. *Pediatric Neurology*. 2006;35(1):1–5.
46. Levy RG, Cooper PP. Ketogenic diet for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003;(3).
47. Levy RG, Cooper PN, Giri P, Weston J. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;2012(3).

48. Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;2016(2).
49. Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018 Jun 24;2018(6).
50. Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020 Jun 24;2020(6).