



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA



UNIVERSITAT  
ROVIRA I VIRGILI

# **Eficacia de la dieta cetogénica en niños y adolescentes con epilepsia resistente al tratamiento con fármacos: revisión sistemática y metaanálisis**

## **Trabajo de fin de máster**

Máster Interuniversitario en Nutrición y Metabolismo, especialidad en Nutrición Clínica

**Maria Cancio Solé**

Barcelona, Junio 2022

## **Tutor**

Dr. José Antonio Fernández

Dpto. Bioquímica i Biomedicina Molecular, Facultad de Biología

Universidad de Barcelona

## **Estancia clínica**

Hospital Maternoinfantil Sant Joan de Déu

Esplugues de Llobregat, Barcelona

## Índice

Resumen .....	3
Abstract .....	4
Introducción .....	5
Hipótesis y objetivos .....	7
Material y métodos .....	7
<i>Estrategia de búsqueda</i> .....	7
<i>Selección de los estudios</i> .....	7
<i>Extracción de información</i> .....	8
<i>Evaluación del riesgo de sesgo</i> .....	8
<i>Análisis estadístico</i> .....	8
Resultados .....	9
<i>Estudios incluidos</i> .....	9
<i>Riesgo de sesgo en los estudios incluidos</i> .....	13
<i>Reducción del 50% o más de la frecuencia de las convulsiones</i> .....	17
<i>Eliminación total de las convulsiones</i> .....	18
Discusión .....	20
<i>Limitaciones</i> .....	22
Conclusiones .....	22
Referencias .....	23

## Resumen

**Introducción:** La dieta cetogénica (KD), caracterizada por un elevado contenido de grasa y bajo de carbohidratos, ha sido utilizada como terapia para la epilepsia resistente al tratamiento con fármacos. Aunque los mecanismos de acción no están del todo claros, ha mostrado reducir la frecuencia de las crisis convulsivas en estos pacientes.

**Objetivos:** Evaluar los efectos de la KD sobre la reducción de la frecuencia de las convulsiones y la eliminación de estas en niños y adolescentes con epilepsia resistente al tratamiento con fármacos.

**Métodos:** Se revisó la evidencia existente usando los buscadores *PubMed*, *Cochrane Library* y *Google Scholar*. Se incluyeron aquellos ensayos controlados aleatorizados y estudios de cohortes con un periodo de seguimiento mínimo de 3 meses, con participantes menores de 18 años, y tratados con cualquier tipo de KD. Todos los datos se extrajeron de los estudios publicados.

**Resultados:** La búsqueda arrojó un total de 147 artículos, de los cuales 8 fueron seleccionados para el análisis. El metaanálisis mostró una eficacia significativa de la KD en la reducción de  $\geq 50\%$  de la frecuencia de las convulsiones (MD = 1,96 (95% CI 1,06-2,84),  $p < 0,001$ ), y de la probabilidad de eliminar las convulsiones (MD = 0,66 (95% CI 0,30-1,01),  $p < 0,001$ ) comparado con el grupo control.

**Conclusiones:** A pesar de la heterogeneidad entre los estudios y de los sesgos de publicación y de reporte, en niños y adolescentes con epilepsia resistente al tratamiento con fármacos, la KD presentó una reducción de la frecuencia de las convulsiones y una mayor probabilidad de la eliminación total de estas en comparación con la no modificación de la dieta. Los estudios futuros deberían evaluar la eficacia de la KD a largo plazo, y diferenciar el uso de los distintos tipos de KD y su protocolo de iniciación.

**Palabras clave:** dieta cetogénica, epilepsia, convulsiones, niños, metaanálisis.

## **Abstract**

**Introduction:** The ketogenic diet (KD), characterized by a high fat and low carbohydrate content, has been used as a therapy for drug-resistant epilepsy. Although the mechanisms of action are not entirely clear, it has shown to reduce the frequency of seizures in these patients.

**Objectives:** To assess the effects of KD on the reduction of seizure frequency and seizure freedom in children and adolescents with drug-resistant epilepsy.

**Methods:** Existing evidence was reviewed using *PubMed*, *Cochrane Library* and *Google Scholar* searchers. Those randomized controlled trials and cohort studies with a minimum follow-up period of 3 months, with participants under 18 years of age, and treated with any type of KD were included. All data was extracted from published studies.

**Results:** The search resulted in a total of 147 articles, of which 8 were selected for analysis. The meta-analysis showed significant efficacy of the KD in reducing  $\geq 50\%$  of the seizure frequency (MD = 1,96 (95% CI 1,06-2,84),  $p < 0,001$ ), and the probability of seizure freedom (MD = 0,66 (95% CI 0,30-1,01),  $p < 0,001$ ) compared to the control group.

**Conclusions:** Despite heterogeneity between studies and publication and reporting biases, in children and adolescents with drug-resistant epilepsy, KD presented a reduction of seizure frequency and a greater probability of seizure freedom compared with no dietary modification. Future studies should evaluate long-term efficacy of KD, and differentiate the use of different types of KD and its initiation protocol.

**Keywords:** ketogenic diet, epilepsy, seizures, children, meta-analysis.

## Introducción

La epilepsia es una enfermedad neurológica caracterizada por una predisposición a la presencia de crisis convulsivas (1). Las convulsiones son episodios cortos de movimientos musculares involuntarios que pueden afectar al cuerpo de manera parcial o total, y que a veces pueden ir acompañados de la pérdida de conciencia y de control de la función vesical o intestinal (2). Son causadas por una excesiva actividad eléctrica en el cerebro y pueden conducir a un daño neurológico progresivo (1). La epilepsia afecta al 0,5-1% de los niños, y la incidencia es mayor durante los primeros 2 años de vida, comprometiendo su neurodesarrollo a largo plazo (3).

Los objetivos principales para el tratamiento de estos pacientes son conseguir un control de las crisis convulsivas, preservar la calidad de vida y evitar los eventos adversos (4). El control precoz de las convulsiones se asocia con un mejor desarrollo, pero muchas de las epilepsias infantiles tienen un mal pronóstico si no se consigue dicho control (3).

El primer tratamiento de elección es el uso de fármacos anticonvulsivos o antiepilépticos, pero alrededor de un 20-40% de los pacientes no responden bien a estos, es la llamada epilepsia resistente al tratamiento con fármacos. En estos casos se opta por otras terapias, como la quirúrgica, la estimulación del nervio vago o el tratamiento dietético (1,4).

La dieta cetogénica (KD, por sus siglas en inglés) se ha usado como terapia no farmacológica en estos pacientes y, especialmente, en niños y adolescentes. Se caracteriza por una distribución distinta de los macronutrientes en la dieta, aumentando las cantidades de grasa, reduciendo las de carbohidratos y manteniendo unas cantidades adecuadas de proteínas. Este patrón alimentario, que pretende mimetizar los efectos del ayuno en el organismo, usando la grasa como principal fuente energética a partir de la producción de cuerpos cetónicos (3), ha mostrado reducir la frecuencia de las convulsiones (1,5).

Podemos distinguir varios tipos de KD para el manejo de la epilepsia:

- Dieta cetogénica clásica (CKD, por sus siglas en inglés). Es la más usada para el tratamiento de la epilepsia resistente al tratamiento con fármacos. La mayoría de la grasa se obtiene de los triglicéridos de cadena larga presentes en los alimentos. Normalmente la relación de grasa respecto a la de carbohidratos junto con las proteínas es de 4:1, pero en el caso de los niños puede ser

reducida a 3,5:1 o 3:1 para favorecer la ingesta proteica necesaria para el crecimiento. Alrededor del 80-90% de las calorías provienen de la grasa.

- Dieta de triglicéridos de cadena media (MCT, por sus siglas en inglés). Comparada con la clásica, la mayor parte de la grasa se obtiene de los ácidos grasos octanoico y decanoico, los cuales producen una mayor cantidad de cetonas por kilocaloría de energía y se absorben de manera más eficiente. Este potencial cetogénico permite reducir la ingesta total de grasa e incluir más carbohidratos y proteínas, lo cual hace la dieta más agradable y menos estricta.
- Dieta Atkins modificada (MAD, por sus siglas en inglés). La relación de grasa respecto a la de carbohidratos junto con las proteínas es de 1-2:1. Alrededor del 65% de las calorías son obtenidas de la grasa. Normalmente se usa en adolescentes y adultos, ya que es más fácil de ser autoadministrada. También es un tipo de dieta menos restrictiva y más agradable.
- Dieta de bajo índice glucémico (LGIT, por sus siglas en inglés). En este patrón alimentario no hay tanta restricción de los hidratos de carbono, ya que están permitidos todos aquellos con bajo índice glucémico. Aunque esta dieta no conduce a una cetosis continua, estabiliza los niveles sanguíneos de glucosa produciendo efectos metabólicos similares. También es mucho más agradable y fácil de implementar.

Todas ellas han demostrado tener una seguridad y eficacia similar, y la mayoría de pacientes han conseguido una reducción de mínimo el 50% de la severidad de las convulsiones (1,5–10).

Aún así, la KD puede producir diversos efectos adversos como afectaciones gastrointestinales (dolor abdominal, diarreas, vómitos, reflujo esofágico), dislipemia (hiperlipidemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia), y afectaciones en el crecimiento, entre otras. Es por eso que la implementación de la KD y su evolución a lo largo del tiempo deben ser supervisadas por profesionales sanitarios especializados (1,11).

Los mecanismos anticonvulsivos de la KD no están del todo claros, pero se cree que los cuerpos cetónicos y los ácidos grasos poliinsaturados juegan un papel importante. Así durante el tratamiento con la KD el metabolismo energético deriva de la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria, generando grandes cantidades de acetil-CoA. La acumulación de acetil-CoA promueve la síntesis de cuerpos cetónicos a nivel hepático, como el  $\beta$ -hidroxibutirato, acetona y acetoacetato, que luego entran a la

circulación sanguínea. Estos cuerpos cetónicos son usados por el cerebro como fuente energética alternativa a la glucosa. Allí son transformados en acetil-CoA, que entra en el ciclo de Krebs produciendo en última instancia adenosina trifosfato (ATP) (1,2). Hay distintas hipótesis para explicar el efecto anticonvulsivo de la dieta cetogénica, habiéndose propuesto un posible papel sobre la acción de los neurotransmisores, el metabolismo energético del cerebro, el estrés oxidativo o los canales iónicos (2,11).

## **Hipótesis y objetivos**

La hipótesis de la presente revisión sistemática y metaanálisis fue valorar la eficacia de la aplicación de diversos tipos de dietas cetogénicas en la reducción de mínimo el 50% de la frecuencia de las convulsiones.

El objetivo del trabajo fue evaluar los efectos de la dieta cetogénica sobre la reducción de la frecuencia de las convulsiones y la eliminación de las convulsiones en niños y adolescentes con epilepsia resistente al tratamiento con fármacos, mediante la revisión de la evidencia de ensayos controlados aleatorizados y estudios de cohortes.

## **Material y métodos**

El diseño de estudio es una revisión sistemática y metaanálisis en el que se empleó la metodología de revisiones sistemáticas de Cochrane y se reportó la información según las recomendaciones PRISMA (12–14).

### ***Estrategia de búsqueda***

Se realizó una revisión de la literatura en los buscadores *PubMed*, *Cochrane Library* y *Google Scholar*. La búsqueda de los artículos se llevó a cabo desde febrero de 2022 hasta abril de 2022, y se restringió a los idiomas español e inglés. No hubo búsqueda manual de los artículos incluidos. Se aplicó el logaritmo de búsqueda: "*Diet, Ketogenic*" [MeSH] AND ("*Child, Preschool*" [MeSH] OR *Child* [MeSH]) AND *Epilepsy* [MeSH], y los filtros "*Clinical Trial*" y "*Randomized Controlled Trial*".

### ***Selección de los estudios***

Tras desarrollar la estrategia de búsqueda bibliográfica, se establecieron los criterios de inclusión y exclusión de los artículos con el fin de limitar y definir correctamente el

campo de estudio. Los criterios de inclusión para los artículos fueron: (1) ensayos controlados aleatorizados o estudios prospectivos de cohortes; (2) el periodo de seguimiento fue de 3 meses como mínimo; (3) los participantes del estudio eran individuos menores de 18 años con epilepsia diagnosticada resistente al tratamiento con fármacos; (4) la intervención fue cualquier tipo de dieta cetogénica (CKD, MCT, MAD y/o LGIT).

Los estudios debían haber valorado la reducción de la frecuencia de las convulsiones mediante porcentajes respecto a la frecuencia de convulsiones previa a la intervención. Para la selección de artículos se aplicaron los criterios de inclusión analizando el título y el resumen. En caso de no ser suficiente, se revisó el artículo completo. Se excluyeron todos los estudios que no cumplieran estos criterios de inclusión.

### ***Extracción de información***

Toda la información se extrajo de los artículos publicados. En una hoja de Excel se organizaron los artículos considerados útiles para el estudio. Se extrajo la siguiente información: autores, año de publicación, tipo de estudio, tiempo de seguimiento, país, tamaño de la muestra, edad, criterios de inclusión, descripción de la intervención, medición de las convulsiones y toma de fármacos antiepilépticos u otras co-intervenciones.

### ***Evaluación del riesgo de sesgo***

Para la evaluación del riesgo de sesgo (selección, realización, detección, desgaste, notificación, y otros sesgos) se usaron los diferentes ítems de la herramienta de la Colaboración Cochrane (14). Se realizó un resumen del riesgo de sesgo.

### ***Análisis estadístico***

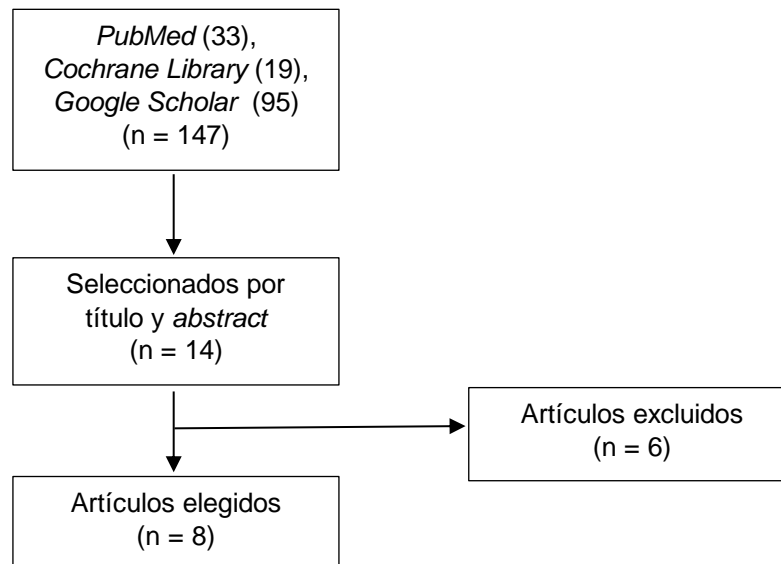
Los datos fueron presentados como porcentaje (número de participantes con una determinada condición en el grupo intervención o el grupo control), y se reportaron como el valor al final del seguimiento. Los resultados, es decir la reducción del 50% o más de la frecuencia de las convulsiones y la eliminación de las convulsiones, se presentaron como diferencia media (MD, por sus siglas en inglés) con un intervalo de confianza (CI, por sus siglas en inglés) del 95%. La heterogeneidad entre estudios se cuantificó como el estadístico I al cuadrado ( $I^2$ ), el cual indica el porcentaje de

variabilidad. Si el estadístico  $I^2$  estaba por encima del 50%, la heterogeneidad era elevada, y se utilizó un modelo de efectos aleatorios (RE, por sus siglas en inglés). Si no, se utilizó un modelo de efectos fijos (FE, por sus siglas en inglés) (15). Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el programa *Jamovi* (Versión 2.2) (16).

## Resultados

### *Estudios incluidos*

La búsqueda arrojó un total de 147 artículos. De estos se preseleccionaron 14 según el título y el resumen, y a partir de la lectura completa de los artículos se seleccionaron 8 para los análisis (Figura 1).



**Fig. 1.** Diagrama de flujo de la búsqueda y selección de artículos.

De los estudios escogidos para los análisis, siete de ellos fueron ensayos controlados aleatorizados (RCTs, por sus siglas en inglés) y uno fue un estudio de cohortes controlado prospectivo no aleatorizado. En total se incluyeron 672 participantes en el análisis. La duración del seguimiento varió entre 3 y 24 meses. Todos los estudios incluyeron niños y/o adolescentes de entre 0-18 años con epilepsia resistente al tratamiento con fármacos. Tanto los grupos de intervención como la implementación y el tipo de dieta cetogénica varió entre las investigaciones (Tabla 1).

**Tabla 1.** Descripción de los estudios incluidos

Estudio	Tipo de estudio, duración y país	Población	Intervención	Valoración de las convulsiones	Co-intervenciones
Neal <i>et al.</i> 2008 (17)	RCT 3 meses UK	145 participantes 2-16 años Frecuencia de convulsiones diarias o >7 veces/semana Fracaso de al menos 2 fármacos antiepilépticos No tratados previamente con KD	Grupo intervención: - Aleatorizados en KD clásica o dieta MCT - KD clásica: inicio en ratio 2:1, e incremento gradual a 3:1 o 4:1 - Dieta MCT: inicio en 30% grasa de cadena larga del total energético diario, e incremento a 45% - Suplementación con vitaminas y minerales Grupo control: - Dieta habitual	Registro diario de la frecuencia de convulsiones	Fármacos antiepilépticos mantenidos durante el periodo de estudio en ambos grupos Evaluación de la tolerancia de la dieta Evaluación de la cetosis en orina y sangre Evaluación antropométrica
Sharma <i>et al.</i> 2013 (18)	RCT 3 meses India	102 participantes 2-14 años Frecuencia de convulsiones diarias o >7 veces/semana Fracaso de al menos 3 fármacos antiepilépticos	Grupo intervención: - Tratamiento con MAD: restricción de 10 g de HC/día - Suplementación de vitaminas liposolubles y calcio Grupo control: - Dieta habitual	Registro diario de la frecuencia de las convulsiones	Fármacos antiepilépticos mantenidos durante el periodo de estudio en ambos grupos Registro dietético de 3 días en cada visita Evaluación de las cetonas en orina Evaluación de la tolerancia de la dieta y de los efectos secundarios
El-Rashidy <i>et al.</i> 2013 (19)	RCT 6 meses Egipto	36 participantes 1-3 años	Grupo intervención: - Aleatorizados en KD clásica o MAD - KD clásica: fórmula de leche Ketocal 4:1 de Danone, Nutricia - MAD: 60% grasa, 30% proteína y 10% HC según peso; 100 kcal/kg/día - Suplementación multivitamínica, calcio y vitamina D2 Grupo control: - En politerapia antiepiléptica - Dieta habitual	Registro mensual de la frecuencia y severidad de las convulsiones	Fármacos antiepilépticos mantenidos durante el periodo de estudio en ambos grupos Evaluación antropométrica Evaluación de las cetonas en orina y sangre Evaluación de la tolerancia de la dieta y de los efectos secundarios Evaluación del perfil lipídico en muestras de sangre

**Tabla 1.** (continuación)

Lambrechts <i>et al.</i> 2016 (20)	RCT 12 meses (el grupo control 4 meses) Holanda	57 participantes 1-18 años Fracaso de al menos 2 fármacos antiepilépticos	Grupo intervención: - Tratamiento con dieta MCT (si alimentación con sonda, uso de fórmula líquida de KD clásica) - Inicio según guía Holandesa Grupo control: - CAU	Registro de la frecuencia de las convulsiones Evaluación de la severidad de las convulsiones	Fármacos antiepilépticos mantenidos durante el periodo de estudio en ambos grupos Evaluación de los efectos secundarios Evaluación del perfil lipídico y cetosis en muestras de orina y sangre Evaluación antropométrica
Sharma <i>et al.</i> 2016 (21)	RCT 3 meses India	81 participantes 2-14 años Frecuencia de convulsiones diarias o >7 veces/semana Fracaso de al menos 2 fármacos antiepilépticos No tratados previamente con dieta	Grupo intervención: - Tratamiento con una versión simple de MAD: restricción de 10 g HC/día - Suplementación multivitamínica y de calcio Grupo control: - Dieta habitual	Registro diario de la frecuencia, tipo y duración de las convulsiones	Fármacos antiepilépticos mantenidos durante el periodo de estudio en ambos grupos Registro dietético de 3 días en cada visita Evaluación de la tolerancia de la dieta y de los efectos secundarios Evaluación de las cetonas en orina Evaluación de la función renal y hepática, y del perfil lipídico en ayunas en muestras de sangre Evaluación de los efectos de la MAD en aspectos distintos a las convulsiones
Wijnen <i>et al.</i> 2017 (22)	RCT 16 meses (el grupo control 4 meses) Holanda	48 participantes 1-18 años Fracaso de al menos 2 fármacos antiepilépticos	Grupo intervención: - Tratamiento con KD clásica, dieta MCT o mezcla de ambas dietas (decisión según dietista) - Si alimentación con sonda, uso de fórmula líquida de KD clásica Grupo control: - CAU	Registro diario de la frecuencia de las convulsiones Evaluación de la severidad de las convulsiones	Fármacos antiepilépticos mantenidos durante el periodo de estudio en ambos grupos Evaluación de las cetonas en orina o sangre Evaluación de la calidad de vida Evaluación de los efectos secundarios Evaluación de los costes de la KD

**Tabla 1.** (continuación)

Lakshminarayanan <i>et al.</i> 2021 (23)	RCT 3 meses India	40 participantes 2-15 años Frecuencia de convulsiones diarias o >7 veces/semana Fracaso de al menos 2 fármacos antiepilépticos	Grupo intervención: - Tratamiento con dieta LGIT: únicamente alimentos con IG <55 permitidos; restricción al 10% de HC del total energético diario (máximo 40-60 g/día) - Cambio de fármacos a formulaciones sin carbohidratos Grupo control: - Dieta basada en ingesta diaria recomendada - Fármacos antiepilépticos mantenidos	Registro diario de la frecuencia de las convulsiones	Evaluación de los efectos secundarios Evaluación antropométrica Registro dietético de 3 días en cada visita Evaluación de parámetros hematológicos, de función hepática y renal, y del perfil lipídico en muestras de sangre
Feng <i>et al.</i> 2022 (24)	Estudio de cohortes controlado prospectivo no aleatorizado 24 meses China	163 participantes > 2 meses Diagnóstico de epilepsia farmacorresistente Fracaso de ≥2 fármacos antiepilépticos No tratados previamente con KD	Grupo intervención: - Tratamiento con KD clásica: inicio en 1/3 de la cantidad total el primer día, 2/3 de la cantidad total el segundo día, y cantidad total entera el tercer día - Suplementación con vitaminas, minerales, calcio y potasio Grupo control: - AED	Registro de la frecuencia de las convulsiones	Fármacos antiepilépticos mantenidos durante el periodo de estudio en ambos grupos Evaluación de los efectos del género, tiempo de tratamiento, edad, tipo de síndrome de epilepsia, número de tipos de convulsiones y número de AED en la eficacia de la KD

*RCT*, ensayo controlado aleatorizado, por sus siglas en inglés; *UK*, Reino Unido, por sus siglas en inglés; *KD*, dieta cetogénica, por sus siglas en inglés; *MCT*, triglicéridos de cadena media; *MAD*, dieta Atkins modificada, por sus siglas en inglés; *g*, gramos; *HC*, hidratos de carbono; *kcal*, quilocalorías; *kg*, kilogramos; *CAU*, cuidados habituales, por sus siglas en inglés; *LGIT*, dieta de bajo índice glucémico, por sus siglas en inglés; *IG*, índice glucémico; *AED*, fármacos antiepilépticos, por sus siglas en inglés.

### Riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Se valoró el riesgo de sesgo según la herramienta de la Colaboración Cochrane para la evaluación del riesgo de sesgo (14), el cual está explicado en la Tabla 2. El riesgo de sesgo también se puede visualizar resumido en la Fig. 2.

En conjunto, la validez de cada estudio puede ser cuestionada ya que existen varios sesgos en los diferentes ensayos.

	Generación aleatoria de la secuencia (sesgo de selección)	Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento (sesgo de realización y detección)	Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación)	Otros sesgos
Neal <i>et al.</i> 2008 (17)	+	+	-	-	+	+
Sharma <i>et al.</i> 2013 (18)	+	+	-	+	+	-
El-Rashidy <i>et al.</i> 2013 (19)	?	?	-	-	?	-
Lambrechts <i>et al.</i> 2016 (20)	+	?	-	-	+	-
Sharma <i>et al.</i> 2016 (21)	+	+	-	+	+	+
Wijnen <i>et al.</i> 2017 (22)	+	?	-	-	+	-
Lakshminarayanan <i>et al.</i> 2021 (23)	+	+	-	+	+	?
Feng <i>et al.</i> 2022 (24)	-	?	-	?	?	?

**Fig. 2.** Resumen de la evaluación del riesgo de sesgo. Evaluación de cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio incluido. El color verde hace referencia a un bajo riesgo de sesgo, el color rojo a un alto riesgo de sesgo, y el color amarillo a un riesgo poco claro.

**Tabla 2.** Riesgo de sesgo conforme a la herramienta de la Colaboración Cochrane para la evaluación del riesgo de sesgo

	Sesgo de selección		Sesgo de realización y detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
<b>Estudio</b>	<b>Generación aleatoria de la secuencia</b>	<b>Ocultación de la asignación</b>	<b>Cegamiento de los participantes y del personal</b>	<b>Datos de resultado incompletos</b>	<b>Notificación selectiva de los resultados</b>	<b>Otras fuentes de sesgo</b>
Neal <i>et al.</i> 2008 (17)	Método de minimización con estratificación <i>Bajo riesgo</i>	Programa de ordenador <i>Bajo riesgo</i>	Estudio abierto, por lo que participantes y personal no fueron cegados <i>Alto riesgo</i>	Análisis ITT. Alta probabilidad de datos incompletos en el grupo control <i>Alto riesgo</i>	Protocolo disponible (NCT 00564915) <i>Bajo riesgo</i>	Cuidados similares entre el grupo intervención y el control <i>Bajo riesgo</i>
Sharma <i>et al.</i> 2013 (18)	La secuencia de asignación al azar fue generada por ordenador <i>Bajo riesgo</i>	Se usaron sobres cerrados opacos <i>Bajo riesgo</i>	Estudio abierto, por lo que participantes y personal no fueron cegados <i>Alto riesgo</i>	Abandono del estudio informado y análisis ITT realizado <i>Bajo riesgo</i>	Protocolo disponible (NCT 00836836) <i>Bajo riesgo</i>	Exclusión de participantes por problemas de motivación <i>Alto riesgo</i>
El-Rashidy <i>et al.</i> 2013 (19)	Se menciona asignación aleatoria, pero no cómo se hizo <i>Riesgo poco claro</i>	Sin información <i>Riesgo poco claro</i>	No mencionado, aunque parece poco probable debido al tipo de estudio <i>Alto riesgo</i>	Abandono del estudio informado, aunque no se realizó análisis ITT <i>Alto riesgo</i>	Protocolo no disponible <i>Riesgo poco claro</i>	Sin información de la frecuencia de convulsiones al inicio del estudio <i>Alto riesgo</i>

**Tabla 2.** (continuación)

Lambrechts <i>et al.</i> 2016 (20)	Método de minimización con estratificación <i>Bajo riesgo</i>	Sin información <i>Riesgo poco claro</i>	No mencionado, aunque parece poco probable debido al tipo de estudio <i>Alto riesgo</i>	Análisis ITT realizado. Seguimiento del grupo control solo de 4 meses <i>Alto riesgo</i>	Protocolo disponible (NTR 2498) <i>Bajo riesgo</i>	Diferencias significativas en la etiología de la epilepsia y el género de los participantes en ambos grupos. Los efectos adversos GI son mayores al inicio del estudio en el grupo intervención <i>Alto riesgo</i>
Sharma <i>et al.</i> 2016 (21)	La secuencia de asignación al azar fue generada por ordenador <i>Bajo riesgo</i>	Se usaron sobres cerrados opacos <i>Bajo riesgo</i>	Estudio abierto, por lo que participantes y personal no fueron cegados <i>Alto riesgo</i>	Abandono del estudio informado y análisis ITT realizado <i>Bajo riesgo</i>	Protocolo disponible (NCT 0189989) <i>Bajo riesgo</i>	Cuidados similares entre el grupo intervención y el control <i>Bajo riesgo</i>
Wijnen <i>et al.</i> 2017 (22)	Método de minimización con estratificación <i>Bajo riesgo</i>	Sin información <i>Riesgo poco claro</i>	No fue posible debido al tipo de estudio <i>Alto riesgo</i>	Análisis ITT realizado. Abandono del estudio del grupo intervención. Seguimiento del grupo control solo de 4 meses <i>Alto riesgo</i>	Protocolo disponible (NTR 2498) <i>Bajo riesgo</i>	Diferencias significativas en la etiología de la epilepsia y el género de los participantes en ambos grupos. Evaluación de las QALY debatibles <i>Alto riesgo</i>

**Tabla 2.** (continuación)

Lakshminarayanan <i>et al.</i> 2021 (23)	La secuencia de asignación al azar fue generada por ordenador <i>Bajo riesgo</i>	Se usaron sobres cerrados opacos numerados en serie <i>Bajo riesgo</i>	Estudio abierto, por lo que participantes y personal no fueron cegados <i>Alto riesgo</i>	Abandono del estudio informado y análisis ITT realizado <i>Bajo riesgo</i>	Protocolo disponible (NCT 01645072) <i>Bajo riesgo</i>	Versión de los fármacos antiepilépticos exenta de carbohidratos administrada únicamente en grupo intervención <i>Riesgo poco claro</i>
Feng <i>et al.</i> 2022 (24)	No aleatorización <i>Alto riesgo</i>	Sin información <i>Riesgo poco claro</i>	Aceptación de las familias al tratamiento <i>Alto riesgo</i>	Sin información <i>Riesgo poco claro</i>	Protocolo no disponible <i>Riesgo poco claro</i>	Sin información <i>Riesgo poco claro</i>

*ITT*, intención de tratar, por sus siglas en inglés; *NCT*, número de ensayo clínico nacional, por sus siglas en inglés; *NTR*, registro de ensayo de los Países Bajos, por sus siglas en inglés; *GI*, gastrointestinales; *QALY*, años de vida ajustados a la calidad, por sus siglas en inglés.

### **Reducción del 50% o más de la frecuencia de las convulsiones**

La reducción de  $\geq 50\%$  de la frecuencia de las convulsiones al final de la intervención fue reportada en 8 publicaciones. Todas ellas describieron un mayor porcentaje de participantes con reducción del 50% o más de la frecuencia de las convulsiones en el grupo intervención, comparado con el grupo control (Tabla 3).

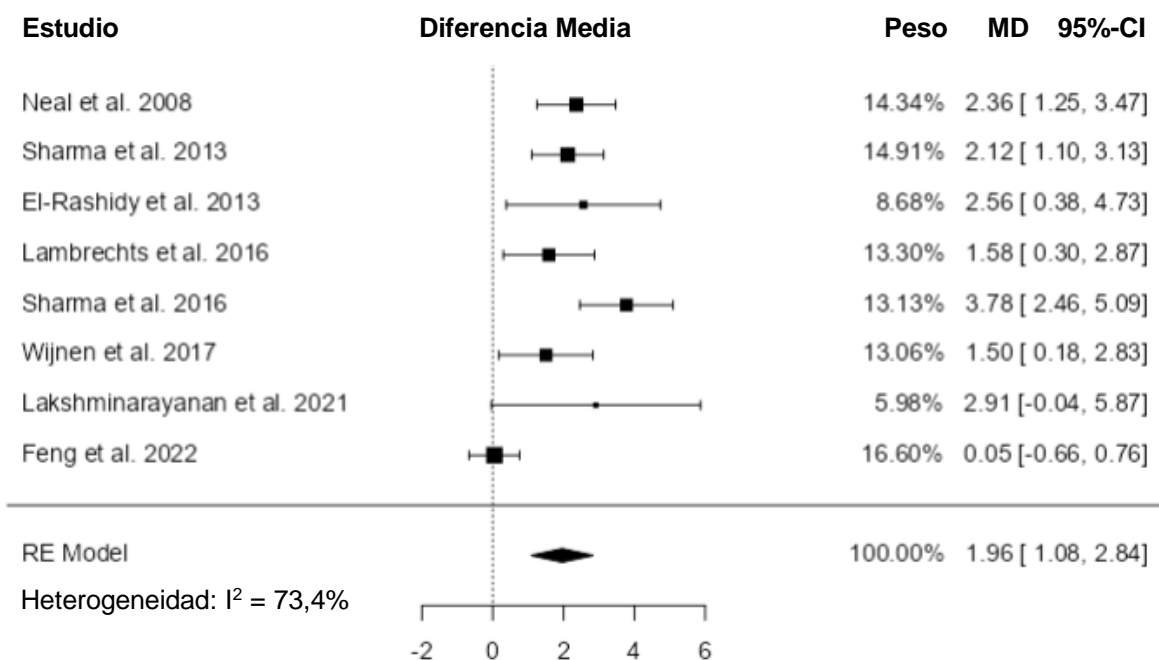
**Tabla 3.** Reducción de la frecuencia de las convulsiones

Estudio	Participantes del grupo intervención	Porcentaje de participantes con $\geq 50\%$ RFC del grupo intervención	Participantes del grupo control	Porcentaje de participantes con $\geq 50\%$ RFC del grupo control
Neal <i>et al.</i> 2008 (17)	73	38	72	6
Sharma <i>et al.</i> 2013 (18)	50	52	52	11,5
El-Rashidy <i>et al.</i> 2013 (19)	25	48	15	6
Lambrechts <i>et al.</i> 2016 (20)	29	44,8	28	14,3
Sharma <i>et al.</i> 2016 (21)	41	90,2	40	17,5
Wijnen <i>et al.</i> 2017 (22)	26	50	22	18,2
Lakshminarayanan <i>et al.</i> 2021 (23)	20	30	20	0
Feng <i>et al.</i> 2022 (24)	80	25	83	24,1

RFC, reducción de la frecuencia de las convulsiones.

En el estudio de *El-Rashidy et al. 2013* no se especificó el porcentaje exacto de la reducción de la frecuencia de las convulsiones. Tanto en el estudio de *Lambrechts et al. 2016* como en el de *Wijnen et al. 2017* los resultados usados fueron los obtenidos a los 4 meses de seguimiento. Finalmente, del estudio de *Feng et al. 2022* se incluyeron los datos relacionados con los grados I, II y III de la escala de Engel, correspondientes a la ausencia de convulsiones, una reducción de  $>90\%$  y del 50-90% de la frecuencia de las convulsiones, respectivamente. Se incluyeron datos referentes a la eliminación total de las convulsiones para hacer este análisis.

En el metaanálisis global se encontró una eficacia significativa de la reducción de la frecuencia de las convulsiones de al menos el 50% en el grupo intervención (MD = 1,96 (95% CI 1,06-2,84),  $p < 0,001$ ). Este hallazgo indica que la posibilidad de obtener al menos un 50% de reducción de las convulsiones siguiendo una dieta cetogénica es superior, con una diferencia de 1,96 veces respecto a si no se sigue (Fig. 3).



**Fig. 3.** Gráfico de bosque de la comparación de la reducción de  $\geq 50\%$  de la frecuencia de las convulsiones entre el grupo intervención y el grupo control. *MD*, diferencia media, por sus siglas en inglés; *95%-CI*, intervalo de confianza del 95%, por sus siglas en inglés; *RE Model*, modelo de efectos aleatorios, por sus siglas en inglés;  $I^2$ , heterogeneidad estadística.

### **Eliminación total de las convulsiones**

La eliminación total de las convulsiones después de la intervención fue reportada en 7 de las publicaciones. En todos los estudios el porcentaje de participantes con eliminación de las convulsiones fue mayor en el grupo intervención, en comparación con el de los participantes del grupo control (Tabla 4).

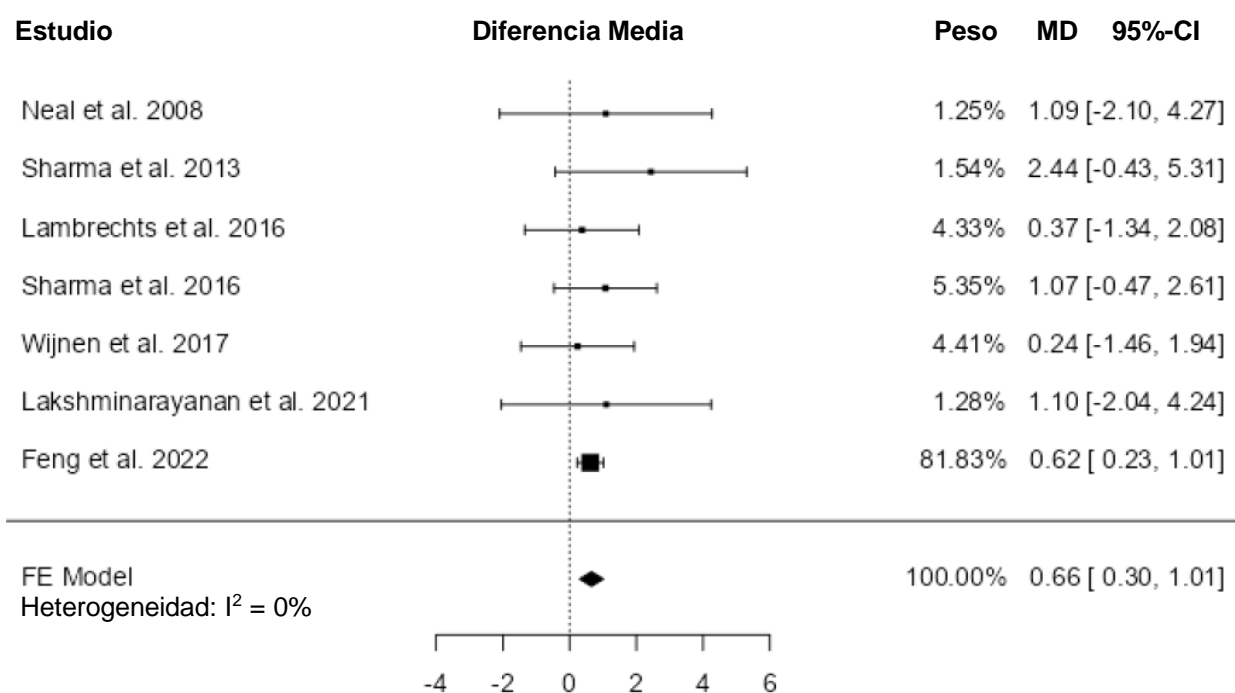
El estudio de *El-Rashidy et al. 2013* no obtuvo datos sobre la eliminación de las convulsiones al acabar la intervención, por lo que no se incluyó en este análisis. En el caso de las publicaciones de *Lambrechts et al. 2016* y *Wijnen et al. 2017* los resultados usados fueron los obtenidos a los 4 meses de seguimiento. Por último, para la recogida de datos del estudio de *Feng et al. 2022* se usó el grado I de la escala de Engel, que correspondía a la ausencia de convulsiones.

El metaanálisis global evidencia que hay una diferencia significativa en la eliminación total de las convulsiones entre el grupo intervención y el grupo control ( $MD = 0,66$  (95% CI 0,30-1,01),  $p < 0,001$ ). Este resultado indica que la probabilidad de alcanzar la ausencia de convulsiones siguiendo una dieta cetogénica es superior, con una diferencia de 0,66 veces respecto a si no se sigue (Fig. 4).

**Tabla 4.** Eliminación total de las convulsiones

Estudio	Participantes del grupo intervención	Porcentaje de participantes con ETC del grupo intervención	Participantes del grupo control	Porcentaje de participantes con ETC del grupo control
Neal <i>et al.</i> 2008 (17)	73	1	72	0
Sharma <i>et al.</i> 2013 (18)	50	10	52	0
Lambrechts <i>et al.</i> 2016 (20)	29	10	28	7
Sharma <i>et al.</i> 2016 (21)	41	14,6	40	5
Wijnen <i>et al.</i> 2017 (22)	26	11,5	22	9
Lakshminarayanan <i>et al.</i> 2021 (23)	20	5	20	0
Feng <i>et al.</i> 2022 (24)	80	53,7	83	28,9

ETC, eliminación total de las convulsiones.



**Fig. 4.** Gráfico de bosque de la comparación de la eliminación total de las convulsiones entre el grupo intervención y el grupo control. MD, diferencia media, por sus siglas en inglés; 95%-CI, intervalo de confianza del 95%, por sus siglas en inglés; FE Model, modelo de efectos fijos, por sus siglas en inglés;  $I^2$ , heterogeneidad estadística.

## Discusión

La presente revisión sistemática y metaanálisis compara los efectos de la dieta cetogénica con la no modificación de la dieta sobre la reducción de la frecuencia de las convulsiones y/o eliminación de estas en niños y adolescentes con epilepsia resistente al tratamiento con fármacos antiepilépticos. Por consiguiente, los estudios comparando dos o más tipos de dietas cetogénicas (clásica vs. MCT) (25), (clásica vs. MAD vs. LGIT) (26), (clásica vs. MAD) (27), (MAD vs. LGIT) (10), quedaron fuera del alcance de esta revisión.

Los resultados de este estudio sugieren que la terapia dietética con algún tipo de dieta cetogénica puede ser una opción de tratamiento efectiva para niños y/o adolescentes con epilepsia resistente al tratamiento con fármacos. La epilepsia está asociada a una disminución de la disponibilidad energética cerebral, con lo que el tratamiento con la dieta cetogénica permite aumentar las reservas de energía del cerebro y contribuye en la mejoría de su equilibrio y metabolismo. Los efectos de la dieta cetogénica son múltiples, aunque los mecanismos responsables no están del todo claros. Esta intervención dietética permite reducir la actividad epiléptica, al mismo tiempo que mejora las funciones cerebrales. Distintas vías bioquímicas cerebrales están afectadas, entre ellas la disminución de la glucólisis y el incremento de la oxidación de cuerpos cetónicos. El acúmulo de acetil-CoA permite la producción de ATP e inhibición de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés); promueve la hiperacetilación de histonas; disminuye los niveles de glutamato en el espacio intrasináptico; aumenta los niveles del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA, por sus siglas en inglés); atenúa los mediadores inflamatorios; y permite la apertura de la ATPasa de sodio y potasio, que en consecuencia reduce la excitabilidad de las neuronas (28,29). Además, la alteración de la microbiota intestinal le permite desempeñar un papel beneficioso en el control de las crisis convulsivas (30).

En la actual revisión y metaanálisis, se identificaron siete RCTs y un estudio de cohortes controlado prospectivo, que evaluaban la eficacia de la intervención dietética con cualquier tipo de dieta cetogénica (CKD, MCT, MAD y/o LGIT) en un periodo de seguimiento mínimo de 3 meses. Se observó que la reducción de al menos el 50% de la frecuencia de las convulsiones fue alcanzada en el 25-90,2% de los participantes del grupo intervención, comparado con el 0-24,1% en el grupo control. El metaanálisis

mostró una diferencia significativa en la reducción de  $\geq 50\%$  de la frecuencia de las convulsiones en el grupo que siguió una dieta cetogénica respecto al que no la seguía (MD = 1,96 (95% CI 1,06-2,84),  $p < 0,001$ ). Estos resultados están en línea con la revisión y metaanálisis de *Sourbron et al.* (4), que evaluaba la eficacia y tolerabilidad de la CKD y MAD comparado con un grupo control que no recibía intervención dietética. En dicho estudio, la reducción de  $\geq 50\%$  de la frecuencia de las convulsiones ocurrió en el 35-56,1% de los participantes del grupo intervención, comparado con el 6-18,2% en el grupo control. Su metaanálisis mostró una eficacia significativa de la dieta cetogénica comparado con el grupo control.

En siete ensayos también se evaluó la eliminación total de las convulsiones al final de la intervención. Esta se logró en el 1-53,7% de los participantes del grupo intervención, contrastado con el 0-28,9% en el grupo control. El metaanálisis global identificó una diferencia significativa en el grupo consumidor de una dieta cetogénica, en relación con el que seguía su dieta habitual (MD = 0,66 (95% CI 0,30-1,01),  $p < 0,001$ ).

Los resultados obtenidos en este estudio son similares a los de *Martin-McGill et al.* (8), en que la ausencia y reducción de las convulsiones en niños con epilepsia resistente al tratamiento eran favorables para los que siguieron una intervención dietética con dieta cetogénica (CKD, MCT, MCT-CKD o MAD) respecto a los que no la siguieron. Aun así, los autores referían no estar seguros de que estas estimaciones fueran del todo acuradas debido a la evidencia de baja certeza asociada al riesgo de sesgos y la imprecisión causada por poblaciones de estudio pequeñas.

En el estudio de *Lyons et al.* (3), la proporción de niños que consiguieron la reducción de al menos el 50% de la frecuencia de las convulsiones fue del 59%, y del 33% en aquellos que lograron eliminarlas. Otra revisión sistemática en que se examinaba la eficacia de la dieta cetogénica, sugirió que aproximadamente la mitad de los niños con epilepsia tendrían mejoras clínicas significativas después del tratamiento con dieta cetogénica, entre ellas la reducción de las convulsiones (31).

Aun teniendo en cuenta la evidencia publicada sobre la eficacia del tratamiento de la epilepsia con la dieta cetogénica sobre la reducción de la frecuencia de las convulsiones, e incluso su eliminación, esta no está exenta de efectos secundarios. Diversos ensayos han mostrado que la razón principal de abandono durante el estudio fue la intolerancia a la dieta, siendo los efectos adversos gastrointestinales los más comunes (17,18,20,22,23). *Groesbeck et al.* (32) demostraron el mantenimiento de la eficacia de la dieta cetogénica después de su uso prolongado (por más de 6 años)

como tratamiento de la epilepsia en niños. Aun así, determinados efectos secundarios como un retraso en el crecimiento, la presencia de cálculos renales y fracturas debían ser monitorizados.

### ***Limitaciones***

Hay distintas limitaciones en esta revisión sistemática y metaanálisis. La validez de cada estudio puede ser cuestionada debido a que se encontraron diversos riesgos de sesgo en los ensayos. Aunque, tratándose de una intervención dietética, la falta de cegamiento de los participantes y personal puede ser comprendida. La evaluación de la reducción de la frecuencia de las convulsiones, que en la mayoría de estudios fue medida por los padres o cuidadores de los participantes, podía llevar a un riesgo de cometer errores subjetivos. Otra de las limitaciones es la relativamente corta duración del seguimiento de las intervenciones en la mayoría de ensayos, lo que no permitió testar la eficacia a largo plazo.

Estas son limitaciones importantes que deberían abordarse en futuras investigaciones. Asimismo, los niños menores de 2 años han mostrado responder de manera más favorable al tratamiento con dieta cetogénica que los niños mayores (33,34), por lo que sería interesante tenerlo en cuenta en futuras investigaciones. La diferenciación entre el uso de los distintos tipos de dieta cetogénica, así como el protocolo de inicio de la intervención dietética, deberían ser considerados para explorar el modelo de intervención más eficaz y mejor tolerado para estos pacientes.

### **Conclusiones**

En niños y adolescentes con epilepsia resistente al tratamiento, la dieta cetogénica, en comparación con la no modificación de la dieta, presenta una mayor reducción de al menos el 50% de la frecuencia de las convulsiones y una mayor probabilidad de la eliminación total de las convulsiones. Los objetivos propuestos al inicio del estudio han podido ser evaluados a lo largo de esta revisión y metaanálisis. Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos hallazgos pueden estar influenciados por sesgos de reporte y de publicación, así como por la heterogeneidad metodológica entre los distintos estudios incluidos.

La consideración de los riesgos-beneficios de los distintos tratamientos es esencial para el manejo de estos pacientes. Teniendo en cuenta los resultados beneficiosos

del presente estudio y estudios similares, la dieta cetogénica y sus distintas variaciones deberían ser consideradas como opción de tratamiento en niños y adolescentes con epilepsia resistente al tratamiento con fármacos, siempre bajo la supervisión de profesionales sanitarios.

## Referencias

1. Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, Behtari M, Rahimi Khamaneh S, Raeisi S. Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *Nutritional Neuroscience*. 2021;**24**(4):307–16.
2. Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ, Pluta R, Januszewski S. Ketogenic diet and epilepsy. *Nutrients*. 2019;**11**(10):2510.
3. Lyons L, Schoeler NE, Langan D, Cross JH. Use of ketogenic diet therapy in infants with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2020;**61**(6):1261–81.
4. 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.
5. McDonald TJW, Cervenka MC. Ketogenic diet therapies for seizures and status epilepticus. *Seminars in Neurology*. 2020;**40**(6):719–29.
6. Rezaei S, Abdurahman AA, Saghadzadeh A, Badv RS, Mahmoudi M. Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Nutritional Neuroscience*. 2019;**22**(5):317–34.
7. Falsaperla R, D'Angelo G, Praticò AD, Mauceri L, Barbagallo M, Pavone P, *et al*. Ketogenic diet for infants with epilepsy: A literature review. *Epilepsy & behavior*. 2020;**112**:107361.
8. Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;**6**(6):CD001903.
9. Pietrzak D, Kasperek K, Rekawek P, Piatkowska-Chmiel I. The therapeutic role of ketogenic diet in neurological disorders. *Nutrients*. 2022;**14**(9):1952.

10. Gupta S, Dabla S, Shankar Kaushik J. Modified Atkins diet vs low glycemic index treatment for drug-resistant epilepsy in children: An open label, randomized controlled trial. *Indian Pediatrics*. 2021;**58**(9):815–9.
11. Cai QY, Zhou ZJ, Luo R, Gan J, Li SP, Mu DZ, *et al*. Safety and tolerability of the ketogenic diet used for the treatment of refractory childhood epilepsy: a systematic review of published prospective studies. *World journal of pediatrics*. 2017;**13**(6):528–36.
12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al*. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *British Medical Journal*. 2021;**372**:n71.
13. Manterola C, Astudillo P, Arias E, Claros N. Revisiones sistemáticas de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. *Cirugía Española*. 2013;**91**(3):149–55.
14. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration [Internet]. 2011; Available from: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
15. Quang Hung T. How to read a forest plot? [Internet]. Cochrane UK. 2016. Available from: <https://uk.cochrane.org/news/how-read-forest-plot>
16. The jamovi project. jamovi [Internet]. [Computer Software]; 2021 [cited 2022 May 26]. Available from: <https://www.jamovi.org>
17. Neal EG, Chaff H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, *et al*. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurology*. 2008;**7**:500–6.
18. Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, Agarwala A. Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2013;**54**(3):481–6.
19. El-Rashidy OF, Nassar MF, Abdel-Hamid IA, Shatla RH, Abdel-Hamid MH, Gabr SS, *et al*. Modified Atkins diet vs classic ketogenic formula in intractable epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2013;**128**(6):402–8.
20. Lambrechts DAJE, de Kinderen RJA, Vles JSH, de Louw AJA, Aldenkamp AP, Majoie HJM. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2017;**135**(2):231–9.

21. Sharma S, Goel S, Jain P, Agarwala A, Aneja S. Evaluation of a simplified modified Atkins diet for use by parents with low levels of literacy in children with refractory epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsy Research*. 2016;**127**:152–9.
22. Wijnen BFM, de Kinderen RJA, Lambrechts DAJE, Postulart D, Aldenkamp AP, Majoie MHJM, *et al.* Long-term clinical outcomes and economic evaluation of the ketogenic diet versus care as usual in children and adolescents with intractable epilepsy. *Epilepsy Research*. 2017;**132**:91–9.
23. Lakshminarayanan K, Agarawal A, Panda PK, Tripathi M, Pandey RM, Gulati S. Efficacy of low glycemic index diet therapy (LGIT) in children aged 2–8 years with drug-resistant epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsy Research*. 2021;**171**:106574.
24. Feng L, Wang J, Li X, Hu Y, Hong S, Jiang L. Prospective control study of efficacy and influencing factors of a ketogenic diet on refractory epilepsy in children. *Translational Pediatrics*. 2022;**11**(1):138–48.
25. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, *et al.* A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2009;**50**(5):1109–17.
26. Sondhi V, Agarwala A, Pandey RM, Chakrabarty B, Jauhari P, Lodha R, *et al.* Efficacy of ketogenic diet, modified Atkins diet, and low glycemic index therapy diet among children with drug-resistant epilepsy: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*. 2020;**174**(10):944–51.
27. Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, Lee JS, Kim JT, Kim HD, *et al.* Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2016;**57**(1):51–8.
28. Simeone TA, Simeone KA, Stafstrom CE, Rho JM. Do ketone bodies mediate the anti-seizure effects of the ketogenic diet? *Neuropharmacology*. 2018;**133**:233–41.
29. Desli E, Spilioti M, Evangelidou A, Styllas F, Magkos F, Dalamaga M. The efficacy and safety of ketogenic diets in drug-resistant epilepsy in children and adolescents: A systematic review of randomized controlled trials. *Current Nutrition Reports*. 2022.

30. Dahlin M, Prast-Nielsen S. The gut microbiome and epilepsy. *EBioMedicine*. 2019;**44**:741–6.
31. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics*. 2000;**105**(4):e46.
32. Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2006;**48**(12):978–81.
33. Nordli DR, Kuroda MM, Carroll J, Koenigsberger DY, Hirsch LJ, Bruner HJ, *et al*. Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics*. 2001;**108**(1):129–33.
34. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Vining EPG, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics*. 2002;**109**(5):780–3.