



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA



UNIVERSITAT  
ROVIRA I VIRGILI

# **Revisión sistemática y metaanálisis: Efecto de la dieta cetogénica en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria**

**Trabajo de fin de máster**

Máster Interuniversitario en Nutrición y Metabolismo, especialidad en Nutrición Clínica

**Regina Puiggròs Vega**  
Barcelona, Septiembre de 2024

**Tutor académico:** Dr. José Antonio Fernández  
Departamento de Bioquímica y Biomedicina Molecular, Facultad de Biología UB

**Tutora clínica:** Natalia Egea Castillo  
Dietista-nutricionista. Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición infantil.  
Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

**Estancia clínica:** Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.  
Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición infantil.

## ÍNDICE

<i>Resumen</i> .....	2
<i>Abstract</i> .....	3
<i>Introducción</i> .....	4
<i>Hipótesis</i> .....	7
<i>Objetivos</i> .....	7
<i>Materiales y métodos</i> .....	8
<i>Resultados</i> .....	10
<i>Discusión</i> .....	23
<i>Conclusiones</i> .....	25
<i>Referencias bibliográficas</i> .....	26

## Resumen

**Introducción:** La dieta cetogénica (DC) es a menudo la terapia de elección para aquellos pacientes con epilepsia refractaria a fármacos (ERF). Se caracteriza por ser rica en lípidos, adecuada en proteínas y baja en hidratos de carbono, lo que provoca un estado de cetosis. A pesar de que a día de hoy los mecanismos de acción no se conocen del todo, lo más probable es que al consumir una DC, el cuerpo use la grasa como fuente energética, lo que produce un efecto anticonvulsivo.

**Objetivos:** Evaluar el efecto de la DC en la reducción de la frecuencia de las convulsiones (RFC) en pacientes pediátricos con ERF, mediante una revisión sistemática y un metaanálisis.

**Métodos:** Se revisó la literatura actual utilizando *PubMed* y *Cochrane*. Se implementaron diferentes criterios predefinidos para obtener estudios que cumplieran los requisitos: ser un ensayo clínico aleatorizado con menos de 10 años de antigüedad, con pacientes entre 0 y 18 años que presentaran ERF, y durante el período de estudio tenían que seguir una DC. A partir de los estudios seleccionados se prosiguió a la extracción de datos y la evaluación de calidad de los mismos.

**Resultados:** Después de la exclusión por criterios de inclusión y elegibilidad, el número de artículos incluidos en la revisión sistemática fue 17, pero solamente 4 de ellos fueron seleccionados para el metaanálisis. Se mostró que  $\geq 50\%$  RFC del grupo DC respecto al grupo control era estadísticamente significativo (MD=1.10; IC 95%:0.22,1.98;  $p<0,001$ ). En el caso de la eliminación total de las convulsiones, el resultado no fue significativo (MD=0.34; IC 95%: -0.48,1.17;  $p=0,411$ ).

**Conclusiones:** Pese a la heterogeneidad y los sesgos de los estudios y, la DC en comparación a no modificar la dieta de los pacientes pediátricos, mostró una reducción en la frecuencia de las convulsiones y una mayor probabilidad de eliminarlas al 100%. Investigaciones futuras deberían evaluar la eficacia a largo plazo de la DC como tratamiento de la ERF, diferenciar entre los distintos tipos de DC y comparar la intervención con un grupo control sin modificaciones dietéticas.

**Palabras clave:** Dieta cetogénica, epilepsia refractaria a fármacos, convulsiones, metaanálisis, población pediátrica.

## Abstract

**Introduction:** Ketogenic diet (KD) is often the therapy of choice for patients with drug-refractory epilepsy (DRE). It is characterized by being high in fats, adequate in proteins and low in carbohydrates, which induces a state of ketosis. Although the exact mechanisms of action are not yet fully understood, it is likely that by following a KD, the body uses fat as an energy source, producing an anticonvulsant effect.

**Objectives:** To evaluate the effect of the KD on reducing the frequency of seizures (RFS) in pediatric patients with DRE through a systematic review and meta-analysis.

**Methods:** The current literature was reviewed using *PubMed* and *Cochrane*. Different predefined criteria were implemented to obtain studies that met the following requirements: being a randomized clinical trial less than 10 years old, involving patients aged 0 to 18 years, present DRE, and during the study period, they had to follow a KD. From the selected studies, data extraction and quality evaluation were then carried out.

**Results:** The literature search resulted in a total of 886 screened records. After exclusion based on inclusion and eligibility criteria, 17 articles were included in the systematic review, but only 4 were selected for the meta-analysis. The meta-analysis showed that a  $\geq 50\%$  SFR in the KD group was statistically significant (MD = 1.10; 95% CI: 0.22, 1.98;  $p < 0.001$ ) compared to the control group. However, in the case of complete seizure elimination, the result was not significant (MD = 0.34; 95% CI: -0.48, 1.17;  $p = 0.411$ ).

**Conclusions:** Despite the heterogeneity and biases in the studies, the KD (dietary change) compared to not modifying the diet of pediatric patients, showed a reduction in seizure frequency and a higher probability of eliminating them completely. Future research should assess the long-term efficacy of KD as a treatment for CKD, differentiate between the various types of KD, and compare the intervention with a control group without dietary modifications.

**Keywords:** Ketogenic diet, drug-resistant epilepsy, seizures, meta-analysis, pediatric population.

## **Introducción**

La epilepsia se define como una enfermedad crónica no transmisible caracterizada por una predisposición a la aparición de crisis o ataques epilépticos en individuos pediátricos o adultos (1–3). Estas crisis son convulsiones causadas por una actividad eléctrica excesiva en el cerebro (4,5), lo cual también puede causar cambios en el comportamiento y el movimiento de la persona (1). Cuando estos ataques epilépticos ocurren con alta frecuencia, provocan un daño neuronal progresivo, que en muchas ocasiones, tiene consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales (2,4).

Las crisis epilépticas se clasifican según su origen, la presencia o ausencia de síntomas, y si afectan o no a la conciencia (2). Además, las características de las convulsiones varían dependiendo de la zona del cerebro donde se inicia la alteración eléctrica y el grado de propagación de esta. Los principales síntomas incluyen pérdida de conciencia, alteraciones en el movimiento, cambios en el estado de ánimo, fracturas de huesos, hematomas, y pueden llegar a mostrarse afecciones psicológicas como ansiedad y/o depresión (3).

La epilepsia es una enfermedad prevalente a nivel mundial, pues afecta a aproximadamente al 1% de la población (4), es decir, a más de 50 millones de personas. Sin embargo, solo entre 4-10 personas de cada 1000 tienen la epilepsia activa y padecen crisis continuas. Cada año se diagnostican aproximadamente a 5 millones de personas. Se ha visto que existen diferencias según el nivel socioeconómico del país: en aquellos con altos ingresos, la incidencia es de 40 personas de cada 100.000, en cambio, en los países de ingresos medios y bajos la incidencia aumenta hasta 139 personas por cada 100.000 (3).

Según la Fundación Española de Enfermedades Neurológicas (FEEN), en España todavía faltan datos epidemiológicos reales y actualizados de esta enfermedad, lo cual es muy necesario para conocer la morbilidad y calcular el coste que supone la epilepsia para nuestro país. Los últimos datos son del 2011 (6), y nos indican que en España hay alrededor de 400.000 pacientes con epilepsia y el 20% de ellos tienen crisis recurrentes (2,6). 6.935 euros es el coste

medio de los recursos económicos destinados a un paciente con epilepsia farmacorresistente (6).

En la mayoría de las ocasiones (70%) la epilepsia es tratable pues las crisis se controlan con medicamentos anticonvulsivos. Pero por desgracia, un alto porcentaje de las personas afectadas (30%) tienen epilepsia refractaria o farmacorresistente, esto significa que son resistentes a cualquier terapia farmacológica y tienen que optar por otro tratamiento para reducir la aparición de crisis y consecuentemente, mejorar la calidad de vida y reducir la probabilidad de muerte súbita (1,4,5).

Las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica y de las Sociedades Científicas más relevantes, referentes a la epilepsia refractaria, dicen que es crucial identificar a los pacientes con epilepsia refractaria para optimizar su tratamiento farmacológico. Comentan que se debe emplear una politerapia racional con fármacos antiepilépticos hecha de combinaciones que mejoren la eficacia y reduzcan los efectos secundarios (7).

La epilepsia refractaria es más difícil de tratar y puede causar problemas clínicos más graves. Desde hace muchos años (1921), se comprobó que el seguimiento de una dieta cetogénica / dieta *keto* es la solución a las crisis para las personas que no responden a los fármacos (1,4,5,8).

### ***Dieta cetogénica***

La dieta *keto*, se define como una dieta rica en lípidos, adecuada en proteínas y baja en hidratos de carbono, lo que provoca un estado de cetosis. Esta estimula efectos metabólicos similares a los del ayuno y consigue que el cuerpo utilice la grasa como fuente energética, obteniendo así un efecto anticonvulsivo (1,8). Durante el ayuno, el cuerpo humano realiza la lipólisis en los depósitos de grasa, produciendo así ácidos grasos. Estos viajan hasta el hígado, donde a través de la beta-oxidación producen cuerpos cetónicos, sustratos que las células utilizan como precursores para generar ATP (8). Existen distintos tipos de dieta cetogénica, el que se utilice una u otra dependerá de cada paciente, sus hábitos alimentarios, requerimientos nutricionales y también, de la experiencia del hospital en que se encuentre (8).

Las cuatro principales terapias dietéticas cetogénicas son las siguientes:

1) La dieta cetogénica clásica: con alto contenido en lípidos, moderado en proteínas y muy bajo en hidratos de carbono. El objetivo es que el cuerpo quemase grasas como principal fuente de energía. 2) La dieta Atkins modificada: similar a la cetogénica clásica pero menos estricta, con fases de reintroducción de los carbohidratos hasta llegar a la normalidad. 3) La dieta cetogénica con triglicéridos de cadena media: las grasas son triglicéridos de cadena media, que se metabolizan más rápidamente y aumentan la producción de cetonas. 4) El tratamiento de bajo índice glucémico: limita la cantidad de carbohidratos en la dieta pero aumenta la variedad y cantidad de aquellos alimentos con un índice glucémico bajo, para controlar la glucemia y producir efectos metabólicos parecidos a la cetosis (1).

Hay 2 diferencias principales entre un tipo u otro de dieta, la primera son las variaciones de la proporción entre los macronutrientes: lípidos : hidratos de carbono + proteínas (4:1 o 3:1). La segunda diferencia es la fuente lipídica que se introduzca, ya sean triglicéridos de cadena larga o bien de cadena media. Hasta el momento no se han encontrado diferencias en la efectividad de cada proporción, pero sí que variará la tolerancia y aceptación en función del paciente que la consuma (8).

Aunque la dieta cetogénica sea eficiente para el tratamiento de la epilepsia, para su correcto funcionamiento y resultado, es esencial que se instaure de forma lenta y correcta, y que haya una buena comprensión y aceptación por parte del paciente y su familia. No es un tratamiento fácil de seguir; más bien, es todo un desafío que requiere conocimientos nutricionales para que sea estricta y balanceada a la vez, o la ayuda de un equipo multidisciplinar que cuente con algún profesional de la nutrición que pueda guiar, aconsejar y ayudar a minimizar los efectos adversos y evitar posibles complicaciones (8).

La dieta cetogénica ya se utiliza en más de 50 países como tratamiento de primera línea en los espasmos infantiles que no responden a fármacos, y está indicada de forma inicial siempre que existe un déficit del transportador de glucosa GLUT-1 y de la piruvato deshidrogenasa. Los síndromes epilépticos son

subtipos de la epilepsia, pero tienen patrones específicos y muy característicos que permiten hacer un mejor diagnóstico y tratamiento. Los ejemplos principales serían el síndrome de Dravet, el síndrome de Doose y el síndrome de Rett, entre otros. Todos estos subtipos, son refractarios a la medicación antiepiléptica y se tratan con la dieta cetogénica (8).

Actualmente todavía se necesitan más ensayos clínicos controlados aleatorizados que permitan evaluar la eficacia, efectos adversos y la respuesta individual a este tipo de dieta, para saber que restricciones dietéticas son adecuadas según el perfil metabólico del paciente y la severidad de la enfermedad (1).

Por el contrario, en otras enfermedades metabólicas como por ejemplo el déficit de piruvato carboxilasa, los defectos en la beta-oxidación, la porfiria o las acidurias orgánicas, la dieta cetogénica puede empeorar la situación basal y por tanto, no se recomendará utilizar esta estrategia (8).

## **Hipótesis**

La dieta cetogénica tiene un efecto positivo y significativo en la epilepsia refractaria a fármacos, pues reduce la frecuencia de las convulsiones epilépticas.

## **Objetivos**

### Objetivo principal:

Evaluar el efecto de la dieta cetogénica en la reducción de la frecuencia de las convulsiones en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria mediante una revisión sistemática y un meta-análisis.

### Objetivos secundarios:

- Valorar si la dieta cetogénica reduce como mínimo el 50% de la frecuencia de las convulsiones en los pacientes pediátricos con epilepsia refractaria
- Determinar si es posible eliminar por completo las crisis epilépticas gracias a la dieta cetogénica
- Establecer qué tipo de dieta cetogénica es más eficiente en la reducción de la frecuencia de las convulsiones

## **Materiales y métodos**

### ***Estrategia de búsqueda***

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo las guías PRISMA 2020 (9).

Como el objetivo era encontrar ensayos clínicos o *Randomized Controlled Trials* (RCTs) se consultaron dos potentes bases de datos: *PubMed* y *Cochrane Library*. Se desarrolló una ecuación de búsqueda hecha con las palabras clave y operadores booleanos adecuados para focalizar la búsqueda en los artículos de mayor interés: ("Diet, Ketogenic"[Mesh]) AND "Epilepsy"[Mesh]. Los resultados se importaron al gestor bibliográfico Mendeley Desktop 1.19.8 para eliminar las referencias duplicadas.

### ***Selección de los estudios***

Una vez realizada la búsqueda, se aplicaron una serie de filtros en la misma base de datos (*PubMed*) para asegurar que los estudios cumplieran todos los criterios establecidos previamente (inclusión): (I) Ensayos clínicos o Ensayos clínicos controlados aleatorizados; (II) publicados a partir del año 2014 (máximo 10 años de antigüedad); (III) redactados en español o inglés; (IV) pacientes pediátricos (de 0 a 18 años); (V) pacientes con epilepsia refractaria a fármacos; (VI) el grupo intervención debe someterse a algún tipo de dieta cetogénica durante un periodo de tiempo determinado; (VII) los estudios deben comparar la mejoría o no en la reducción de crisis epilépticas de los pacientes con epilepsia refractaria que consuman dieta cetogénica versus aquellos que no la consuman. Se excluyeron, por tanto, aquellos estudios que no cumplieran los criterios de inclusión.

### ***Extracción de la información***

Se extrajeron distintos datos sobre aquellos estudios incluidos en la revisión sistemática: primer autor, año de publicación, país, tipo de estudio, período en que se realizó, número de sujetos (número del grupo intervención/número del grupo control), rango de edad de los sujetos y la media, descripción de la intervención dietética, la reducción de la frecuencia de las convulsiones (%/n), el intervalo de confianza utilizado (%), si ambos grupos tomaban fármacos anticonvulsivos y la cantidad y otros ajustes estadísticos de interés de cada estudio.

### ***Evaluación de la calidad (riesgo de sesgo)***

Con el objetivo de evaluar la calidad metodológica de aquellos estudios incluidos en la revisión sistemática, se usó la herramienta de Cochrane (10). Los criterios de este recurso son los siguientes: (I), Generación aleatoria de la secuencia (sesgo de selección); (II) Ocultación de la asignación (sesgo de selección); (III) Cegamiento de los participantes y el personal (sesgo de realización y detección); (IV) Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste); (V) Notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación y, por último, (IV) Otros sesgos.

### ***Análisis estadístico***

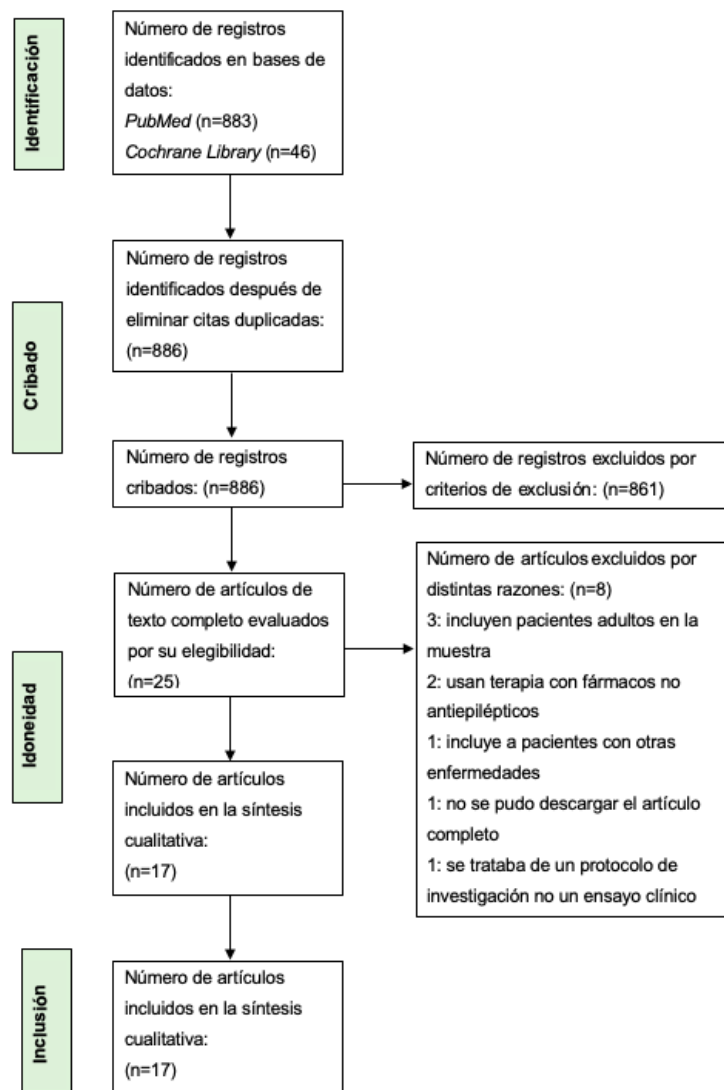
El análisis estadístico para el correspondiente metaanálisis se llevó a cabo con el software *Jamovi* (Versión 2.2) (11).

Los resultados obtenidos de los estudios se presentaron como una variable continua con datos enteros; se usó el modelo dicotómico. Se trataba del número de participantes con una condición específica respecto al grupo que pertenecían (control o intervención): la reducción como mínimo del 50% de la frecuencia de las convulsiones al final del período de estudio. También se optó por analizar que participantes lograban reducir el 100% de las convulsiones. Los resultados de ambas variables analizadas se presentaron como diferencia media (MD) siempre con un 95% de intervalo de confianza (IC). Para el análisis, se usó el modelo de efectos aleatorios (RE). Con la finalidad de descubrir la heterogeneidad que existía entre los estudios escogidos, se usó el porcentaje de variabilidad, indicado por  $I^2$ . Si este era  $>50\%$  se consideraba que la heterogeneidad era elevada.

## Resultados

### Selección de estudios

Como se puede ver en la **Figura 1**, se identificaron 929 ensayos clínicos o RCT en la búsqueda bibliográfica: 883 a través de *PubMed* y 46 a través de *Cochrane Library*. Una vez se eliminaron las citas duplicadas, quedaron un total de 886 artículos. El siguiente paso fue incorporar filtros en la base de datos para eliminar aquellos estudios que no cumpliesen con los criterios de inclusión establecidos. Se excluyeron 861 artículos, quedando un total de 25. Una vez se evaluaron los estudios uno por uno, se descartaron 5 más: 3 por incluir a participantes adultos, 2 por usar terapia con fármacos no antiepilépticos, 1 por incluir a pacientes que presentaban otras enfermedades, 1 por no poder descargarlo y 1 último por tratarse de un protocolo de investigación no de un ensayo clínico. El número final de artículos incluidos en la revisión sistemática fueron 17 (**Tabla 1**).



**Figura 1.** Diagrama de flujo sobre la selección de artículos para la revisión sistemática.

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Estudio (Autores, año publicación, país)	Tipo de estudio	Periodo de tratamiento con DC	n (intervención/control), y edad	Descripción Intervención Dietética	Reducción de la Frecuencia de las convulsiones (%/n) y p-valor	IC (%)
<i>De Kinderen et al.</i> 2016, Países Bajos (12)	RCT	Jul 2010- Sept 2014  <b>Periodo de estudio:</b> 4m <b>Seguimiento:</b> 12m (solo DC)	<b>Sujetos:</b> 48 (26 DC/22 CAU)  <b>Edad:</b> 1-18a <u>Media:</u> 35 meses <b>RDC:</b> ≥50% RC	<b>DC:</b> -Clásica (4:1) -MCT -Mix	<b>Total RDC (&gt;50%) 4m:</b> 13/4 <b>DC:</b> 13/26 (50%) <b>CAU:</b> 4/22 (18.2%)	95
<i>Ijff et al.</i> 2016, Países Bajos (13)	RCT	Ago 2010 – Ago 2014  <b>Periodo de estudio:</b> 4m	<b>Sujetos:</b> 50 (28 DC/22 CAU)  <b>Edad:</b> 1-18 años <u>Media:</u> DC: 7.6a CAU: 8.1a	<b>DC:</b> -Clásica -MCT -Ketocal -Mix	<b>4 MESES:</b> <b>POMS:</b> correlación positiva en la reducción de las convulsiones del grupo DC ( $p = .004^*$ ) (no en tabla, en texto 3.1.)	95
<i>Kim et al.</i> 2016, Corea (14)	RCT	Mar 2011- Mar 2014  <b>Periodo de estudio:</b> 1m, 3m, 6m	<b>Sujetos:</b> 104 (51/53) <b>3m:</b> 86 (39 DC /47 MAD) <b>6m:</b> 70 (34 DC /36 MAD)  <b>Edad:</b> 1-18a <u>Media:</u> DC: 4.9a MAD: 4.8a <b>RDC:</b> ≥50% RC (respecto al número de participantes inicial, no se indica el número final)	<b>DC:</b> 4:1  <b>MAD:</b> <b>1m:</b> 10g CH/día <b>2m:</b> 60%LIP, 30% PROT, 10% CH	<b>6 MESES:</b> <b>1 – &lt;2a:</b> ≥50% RC: <b>DC:</b> 10/17; <b>MAD:</b> 9/20( $p=0.515$ )NS 100% RC: <b>DC:</b> 9/17; <b>MAD:</b> 5/20 ( $p=0.101$ ) NS <b>2 – &lt;6a:</b> ≥50% RC: <b>DC:</b> 6/16; <b>MAD:</b> 7/17 ( $p=1.000$ ) NS 100% RC: <b>DC:</b> 4/16; <b>MAD:</b> 4/17 ( $p=1.000$ ) NS <b>6 – 18a:</b> ≥50% RC: <b>DC:</b> 4/18; <b>MAD:</b> 3/16 ( $p=1.000$ ) NS 100% RC: <b>DC:</b> 3/18; <b>MAD:</b> 3/16 ( $p=1.000$ ) NS	95

<i>Lambrechts et al.</i> 2016, Países bajos (15)	RCT	Jul 2010-Ago 2014 <b>Periodo de estudio:</b> 4m <b>Seguimiento:</b> 12m (grupo DC)	<b>Sujetos:</b> 48 (26/22) <b>Edad:</b> 1-18 años <u>Media inicio DC:</u> DC: 7a 8m CAU: 8a 1m <b>RDC:</b> ≥50% RC	<b>DC:</b> -MCT -DC clásica (si nutrición artificial)	<b>4 MESES:</b> Total RDC: (13/26), (4/22) ≥50% RC: <b>DC:</b> 7/26; <b>CAU:</b> 1/22 ≥90% RC: <b>DC:</b> 3/26; <b>CAU:</b> 1/22 100% RC: <b>DC:</b> 3/26; <b>CAU:</b> 2/22 <b>4m</b> % convulsiones respecto al inicio: <b>DC:</b> 56%; <b>CAU:</b> 99% ( $p=0,024^*$ )	95
<i>Zamani et al.</i> 2016, Iran (16)	Open Label Trial	Ene 2014 – Jul 2015  <b>Periodo de estudio:</b> 3m, 6m	<b>Sujetos:</b> 33 todos DC  <b>Edad:</b> >2 años <u>Media:</u> 6 años  <b>RDC:</b> ≥50% RC	<b>DC:</b> 4:1	<b>Total RDC (&gt;50%) 6m:</b> 21/33 50-75% RC, <b>6m:</b> <b>DC:</b> 15/33 75-90% RC, <b>6m:</b> <b>DC:</b> 6/33 100% RC, <b>6m:</b> <b>DC:</b> 0/33 <b>6m:</b> 3 convulsiones respecto a 10 en el inicio ( $p<0.001$ )	95
<i>Ashrafi et al.</i> 2017, Iran (17)	Open Label Trial	<b>Periodo de estudio:</b> 4m	<b>Sujetos:</b> 22 todos DC <b>Edad:</b> 12m – 5a <u>Media:</u> 35 meses <b>RDC:</b> ≥50% RC	<b>DC:</b> 4:1 Ketocal (fórmula en polvo)	<b>DC total RDC (&gt;50%) 4m:</b> 15/22 ( $p<0.05^*$ ) <b>DC:4m:</b> 90-50% RC: 9/22 <b>DC:4m:</b> 100% RC: 6/22	95
<i>Baby et al.</i> 2018, India (18)	Estudio pragmático	Ago 2010 – Sept 2015	<b>Sujetos:</b> 70 ( <b>3m:</b> 54; <b>6m:</b> 4; <b>12m:</b> 30; <b>18m:</b> 17) <b>Edad:</b> 0 – 18a <u>Media introducción DC:</u> 6.16a <b>RDC:</b> ≥50% RC	DC: 3:1/4:1	<b>Total RDC 12m:</b> ≥50% RC: <b>DC:</b> 26/30 ≥90% RC: <b>DC:</b> 17/30 100% RC: <b>DC:</b> 8/30	95
<i>Bjurulf et al.</i> 2019, Suecia (19)	RCT Histórico Prospectivo	Abr 2007- Oct 2007 <b>Admin. DC:</b> 2005- 2012 <b>Periodo de estudio:</b> 7m	<b>Sujetos:</b> todos DC 51 (22 Sí supl. / 29 NO supl.) <b>Edad media:</b> Sí supl.: 1a 7m NO supl.: 6a 1m <b>RDC:</b> ≥50% RC	<b>DC:</b> 3:1 o 4:1	<b>Total RDC 7m:</b> 9/8 ≥50% RC: 17/51 <b>Sí supl.:</b> 9/22 <b>NO supl.:</b> 8/29 ( $p=0.4$ ) NS	95
<i>Guzel et al.</i> 2019, Turquía (20)	RCT Prospectivo	Jun 2012- Ene 2016 <b>Periodo de est.:</b> 1m, 3m, 6m, 12m	<b>Sujetos (n):</b> todos DC ( <b>1m:</b> 369; <b>3m:</b> 314; <b>6m:</b> 225; <b>12m:</b> 160) <b>Edad:</b> 6m – 18 años ( <u>Media DC:</u> 4a) <b>RDC:</b> ≥50% RC	<b>DC:</b> 2.5:1-4:1	<b>DC total RDC 12m:</b> 133/160 ( $p>0.05$ ) NS <b>DC:12m:</b> 90-50% RC: 26/160 <b>DC:12m:</b> 90-99% RC: 38/160 <b>DC:12m:</b> 100% RC: 69/160	95

Poorshiri et al. 2019, Irán (21)	RCT	Mar 2017- Nov 2018  <b>Periodo de estudio:</b> 6m	<b>Sujetos:</b> 35 (24 DC /11 MAD) <b>Edad:</b> 2-15 años <u>Media:</u> DC: 48.7m; MAD: 58.53m <b>RDC:</b> ≥50% RC	<b>DC:</b> <b>1m:</b> 4:1 <b>2, 3m:</b> 3:1 <b>4, 5, 6m:</b> 2:1 <b>MAD:</b> 30%PROT, 60%LIP, 10%CH	<b>Total RDC 6m:</b> 13/5 ≥90% RC: <b>2/35</b> → <b>DC:</b> 2/24; <b>MAD:</b> 0/11 ( $p=0.1362$ ) NS ≥50% RC: <b>16 (16)/35</b> → <b>DC:</b> 11/24; <b>MAD:</b> 5/11 ( $p=0.437$ ) NS	95
Gupta et al. 2021, India (22)	RCT	Feb 2018 – Mar 2019  <b>Periodo de estudio:</b> 12s (3m)	<b>Sujetos:</b> 60 (30 MAD/30 LGIT) <b>Edad:</b> 6m – 14a <u>Media:</u> MAD: 30m; LGIT:24m <b>RDC:</b> ≥50% RC	LGIT Sí IG < 50  MAD	<b>Total RDC 12s:</b> 27/28 ≥50% RC: <b>35/60</b> → <b>MAD:</b> 13/30; <b>LGIT:</b> 22/30 ( $p=0.03^*$ ) ≥90% RC: <b>13/60</b> → <b>MAD:</b> 9/30; <b>LGIT:</b> 4/30 ( $p>0.05$ ) NS 100% RC: <b>7/60</b> → <b>MAD:</b> 5/30; <b>LGIT:</b> 2/30 ( $p>0.05$ ) NS	95
Lakshminarayanan et al. 2021, India (23)	RCT	Mar 2011 – Jul 2012  <b>Periodo de estudio:</b> 3m	<b>Sujetos:</b> 40 (20 LGIT/20 CAU) <b>Edad:</b> 2 – 15 años <u>Media:</u> LGIT:3.85a; CAU: 3.95a <b>RDC:</b> ≥50% RC	LGIT Sí IG < 55 (NO IG > 55) CH 10%	<b>Total RDC (&gt;50%) 3m:</b> ( $p=0.02^*$ ) <b>LGIT:</b> 6/20; <b>CAU:</b> 0/20 <u>Frecuencia convulsiones</u> <b>LGIT inicial vs LGIT 3m</b> ( $p=0.02^*$ ) <b>LGIT 3m vs CAU 3m</b> ( $p=0.16$ ) NS	95
Su et al. 2021, China (24)	Clinical Trial (NO RCT)	Ene 2018- Ene 2019  <b>Periodo de estudio:</b> 6m	<b>Sujetos:</b> todos DC 31 (17 Sí RDC/14 NO RDC) <b>Edad:</b> 1-18 años <u>Media:</u> 6.69a <b>Sí RDC:</b> 6.7 <sup>a</sup> ; <b>NO RDC:</b> 7.33a <b>RDC:</b> ≥50% RC	<b>DC:</b> 2:1 → 3:1 → 4:1	<b>Antes DC:</b> ( $p=0.905$ ) NS <b>Sí RDC:</b> 103.59 conv/mes <b>NO RDC:</b> 63.64 conv/mes <b>6m DC:</b> ( $p=0.011^*$ ) <b>Sí RDC:</b> 20.82 conv/mes <b>NO RDC:</b> 59.36 conv/mes	95
Archna et al. 2022, India (25)	RCT	Oct 2019 – May 2021  <b>Periodo de estudio:</b> 3m	<b>Sujetos:</b> 101 (51 MAD/50 LEV) <b>Edad:</b> 2 – 12a <u>Media:</u> MAD: 60.1m LEV: 62.5m <b>RDC:</b> ≥50% RC	MAD CH < 10g/día  LEV 20-60 mg/kg/día	<b>Total RDC 3m:</b> 39/16 ≥50% RC: <b>38/101</b> <b>MAD:</b> 27/51; <b>LEV:</b> 11/50 ( $p=0.001^*$ ) ≥90% RC: <b>9/101</b> <b>MAD:</b> 6/51; <b>LEV:</b> 3/50 ( $p=0.49$ ) NS 100% RC: <b>8/101</b> <b>MAD:</b> 6/51; <b>LEV:</b> 2/50 ( $p=0.27$ ) NS	95

<i>El-Shafie et al. 2023, Egipto</i> (26)	RCT Prospectivo	Ene 2020-Abr 2022  <b>Periodo de estudio:</b> 6m <b>Seguimiento:</b> 24m	<b>Sujetos:</b> 30 (15/15)  <b>Edad:</b> 4-144 meses <u>Media:</u> DC: 3a MAD: 6a	<b>DC:</b> 3:1 o 4:1  <b>MAD:</b> 60%LIP, 30% PROT, 10% CH	<b>Frecuencia convulsiones después de los 3m y 6m VS inicial:</b> $p < 0.0001^*$ (NO dif. significativas <b>DC</b> y <b>MAD</b> : $p > 0.05$ NS) <b>Total RDC 6m:</b> 15/15 NS $\geq 50\%$ RC: <b>2/30</b> → <b>DC:</b> 1/15; <b>MAD:</b> 1/15 $90 < 100\%$ RC: <b>0/30</b> → <b>DC:</b> 0/15; <b>MAD:</b> 0/15 $100\%$ RC: <b>16/30</b> → <b>DC:</b> 9/15; <b>MAD:</b> 7/15 ( $p = 0.46540$ ) NS	95
<i>Schoeler et al. 2023, Reino Unido</i> (27)	RCT	Ene 2015- Sep 2021  <b>Periodo de estudio:</b> 2m <b>Seguimiento:</b> 12m	<b>Sujetos:</b> 136 (78/58) <b>8s:</b> 111 (63/48), <b>12m:</b> 75 (43/32)  <b>Edad:</b> 1-24 meses <u>Media reclutamiento:</u> DC: 1,23a (0.54) CAU: 1,10a (0.48)  <b>RDC:</b> $\geq 50\%$ RC	<b>DC</b> clásica (2:1/3:1/4:1)	<b>2 meses:</b> <b>DC total RDC:</b> 28/63 $\geq 50\%$ RDC: 28/63 $100\%$ RC: 7/63 <b>CAU total RDC:</b> 19/48 $\geq 50\%$ RC: 19/48 $100\%$ RC: 6/48  $p$ -valor RDC 2m DC vs CAU = NS (respecto al número de participantes inicial, no se indica el número final)	95
<i>Sharma et al. 2023, India</i> (28)	RCT	Feb 2020 – Mar 2021  <b>Periodo de estudio:</b> 3m	<b>Sujetos:</b> 40 (20 DC /20 MAD) <b>Edad:</b> 9m – 3a <u>Media:</u> DC: 19m MAD: 21.5m <b>RDC:</b> $\geq 50\%$ RC	<b>DC:</b> 1:1-4:1 LIP (80-90%); PROT (6-8%); CH (2-4%)  <b>MAD:</b> 1:1 LIP (65%); PROT (25%); CH (10%)	<b>3 meses:</b> $\geq 50\%$ RC: <b>DC:</b> 5/20; <b>MAD:</b> 3/20 ( $p = 0.41$ ) NS $\geq 90\%$ RC: <b>DC:</b> 2/20; <b>MAD:</b> 4/20 ( $p = 0.63$ ) NS $100\%$ RC: <b>DC:</b> 3/20; <b>MAD:</b> 4/20 ( $p = 0.67$ ) NS	95

RCT, ensayo controlado aleatorizado, por sus siglas en inglés; CAU, cuidados habituales, por sus siglas en inglés; DC, Dieta Cetogénica; MAD, dieta Adkins modificada, por sus siglas en inglés; LGIT, dieta de bajo índice glucémico, por sus siglas en inglés; IG, Índice Glucémico; RDC, Respondedores Dieta Cetogénica; RC, Reducción Convulsiones; AEDs, fármacos antiepilépticos, por sus siglas en inglés; MCT, triglicéridos de cadena media, por sus siglas en inglés; a, años; m, meses; CH, carbohidratos; PROT, Proteínas; LIP, lípidos; Vit, Vitamina/s; Min, Mineral/es; AOVE: Aceite de Oliva Virgen Extra; POMS, Profile of Mood States; PARS, Personal Adjustment and Role Skills Scale; HARCES, Hague Restrictions in Childhood Epilepsy Scale; SEV, Social Emotional Questionnaire; Conv, Convulsiones; LEV, Levetiracetam; NS, Estadísticamente No Significativo; \*, Estadísticamente Significativo

***Riesgo de sesgo en los estudios incluidos***

Para valorar cuál era el riesgo de sesgo (de selección, de realización y detección, de desgaste, de notificación y otros sesgos) de cada uno de los ensayos clínicos incluidos. La herramienta elegida fue la Colaboración de Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo (10). En primer lugar, se desarrolló la **Tabla 2**, donde se analizaron los 17 estudios incluidos en la revisión sistemática, y se indicó si el riesgo de cada sesgo era alto, bajo o poco claro, explicando el porqué.

**Tabla 2.** Riesgo de sesgo según la herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo

Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización y detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de los resultados	
<i>De Kinderen et al.</i> 2016 (12)	Se menciona asignación aleatoria pero no como se hizo <b>Riesgo poco claro</b>	Sin información <b>Riesgo poco claro</b>	No mencionado, poco probable por el tipo de estudio <b>Alto riesgo</b>	Análisis ITT realizado. Seguimiento del grupo control sólo 4m, intervención 12m. Sí información abandono del estudio. <b>Riesgo poco claro</b>	Protocolo no disponible <b>Riesgo poco claro</b>	Diferencias significativas en la etiología de la epilepsia y el género de los participantes de ambos grupos. Fallo al medir los beneficios en términos QALY. No herramientas adecuadas para QALY. <b>Alto riesgo</b>
<i>Ijff et al.</i> 2016 (13)	Se menciona asignación aleatoria pero no como se hizo <b>Riesgo poco claro</b>	Sin información <b>Riesgo poco claro</b>	No mencionado, poco probable por el tipo de estudio <b>Alto riesgo</b>	No Análisis ITT. Ambos grupos mismo tiempo de seguimiento (4m) Sí información abandono del estudio <b>Alto riesgo</b>	Protocolo no disponible <b>Riesgo poco claro</b>	Diferencias significativas en la etiología de la epilepsia y el género de los participantes de ambos grupos. Uso de más de un tipo de DC. Cuidados similares entre el grupo control y el grupo intervención. <b>Riesgo poco claro</b>
<i>Kim et al.</i> 2016 (14)	Secuencia de asignación al azar por el ordenador. Método de minimización con estratificación. <b>Bajo riesgo</b>	Herramienta informática <b>Bajo riesgo</b>	Asignación aleatoria por personal médico independiente al estudio y cegamiento de la identidad del paciente. Paciente no cegado. Evaluadores no cegados. <b>Riesgo poco claro</b>	Análisis ITT realizado. Sí información abandono del estudio. <b>Bajo riesgo</b>	Protocolo disponible (NCT2100501) <b>Bajo riesgo</b>	No diferencias significativas en la etiología de la epilepsia y el género de los participantes de ambos grupos. Uso de más de un tipo de DC. Sí información frecuencia de convulsiones al inicio. Cuidados similares entre los dos grupos. <b>Bajo riesgo</b>
<i>Lambrechts et al.</i> 2016 (15)	Secuencia de asignación al azar por el ordenador. Método de minimización con estratificación. <b>Bajo riesgo</b>	Sin información <b>Riesgo poco claro</b>	No mencionado, poco probable por el tipo de estudio <b>Alto riesgo</b>	Análisis ITT realizado. Seguimiento del grupo control sólo 4m <b>Alto riesgo</b>	Protocolo disponible (NTR2498) <b>Bajo riesgo</b>	Más efectos adversos en el grupo control que en el grupo intervención. Diferencias significativas en la etiología de la epilepsia y el género de los participantes del grupo intervención y del grupo control. <b>Alto riesgo</b>

<i>Zamani et al.</i> 2016 (16)	No aleatorización (no RCT) <b>Alto riesgo</b>	Misma intervención a todos los participantes <b>Alto riesgo</b>	Estudio abierto, personal/participantes/familiares/evaluadores no cegados <b>Alto riesgo</b>	No Análisis ITT. <b>Alto riesgo</b>	Protocolo no disponible <b>Riesgo poco claro</b>	Ningún abandono. Misma intervención dietética a todos los participantes del estudio. <b>Riesgo poco claro</b>
<i>Ashrafi et al.</i> 2017 (17)	No aleatorización (no RCT) <b>Alto riesgo</b>	Misma intervención a todos los participantes <b>Alto riesgo</b>	Estudio abierto, personal/participantes/familiares/evaluadores no cegados <b>Alto riesgo</b>	No Análisis ITT. Sí información abandono del estudio. <b>Alto riesgo</b>	Protocolo disponible (IRCT20121001690N5) <b>Bajo riesgo</b>	Misma intervención dietética a todos los participantes del estudio. <b>Riesgo poco claro</b>
<i>Baby et al.</i> 2018 (18)	No aleatorización (no RCT) <b>Alto riesgo</b>	Misma intervención a todos los participantes <b>Alto riesgo</b>	Estudio abierto, personal/participantes/familiares/evaluadores no cegados <b>Alto riesgo</b>	Análisis ITT realizado. Sí información abandono del estudio. <b>Bajo riesgo</b>	Protocolo no disponible <b>Riesgo poco claro</b>	Misma intervención dietética a todos los participantes del estudio. <b>Riesgo poco claro</b>
<i>Bjurulf et al.</i> 2019 (19)	No aleatorización (no RCT).Suplementación de citrato potásico debida a la fecha de incorporación al estudio. <b>Alto riesgo</b>	Misma intervención a todos los participantes. Suplementación de citrato potásico debida a la fecha de incorporación al estudio. <b>Alto riesgo</b>	Estudio abierto, personal/participantes/familiares/evaluadores no cegados <b>Alto riesgo</b>	No Análisis ITT. No información abandono del estudio. <b>Alto riesgo</b>	Protocolo no disponible <b>Riesgo poco claro</b>	Misma intervención dietética a todos los participantes del estudio. Suplementación extra al grupo 2 debido a la fecha de incorporación. <b>Alto riesgo</b>
<i>Guzel et al.</i> 2019 (20)	No aleatorización (no RCT) <b>Alto riesgo</b>	Misma intervención a todos los participantes. <b>Alto riesgo</b>	Estudio abierto, personal/participantes/familiares/evaluadores no cegados <b>Alto riesgo</b>	No Análisis ITT. No información abandono del estudio. <b>Alto riesgo</b>	Protocolo no disponible <b>Riesgo poco claro</b>	Misma intervención dietética a todos los participantes del estudio. Misma suplementación a todos los participantes del estudio. <b>Riesgo poco claro</b>
<i>Poorshiri et al.</i> 2019 (21)	Se menciona asignación aleatoria pero no como se hizo <b>Riesgo poco claro</b>	Sin información <b>Riesgo poco claro</b>	No mencionado, poco probable por el tipo de estudio <b>Alto riesgo</b>	No Análisis ITT. Sí información abandono del estudio. <b>Alto riesgo</b>	Protocolo no disponible <b>Riesgo poco claro</b>	Posibles errores subjetivos en la recogida de datos sobre la frecuencia de convulsiones. Gran diferencia en el número de participantes en ambos grupos (doble). <b>Alto riesgo</b>
<i>Gupta et al.</i> 2021 (22)	Secuencia de asignación al azar por el ordenador. Método de minimización con estratificación. <b>Bajo riesgo</b>	Sin información <b>Riesgo poco claro</b>	No mencionado, poco probable por el tipo de estudio <b>Alto riesgo</b>	Análisis ITT realizado. Sí información abandono del estudio. <b>Bajo riesgo</b>	Protocolo disponible (CTRI201712010898) <b>Bajo riesgo</b>	No diferencias significativas en la etiología de la epilepsia y el género de los participantes de ambos grupos. Periodo de seguimiento corto. Tamaño de muestra limitado. <b>Riesgo poco claro</b>

<i>Lakshminarayanan et al. 2021 (23)</i>	Secuencia de asignación al azar por el ordenador <b>Bajo riesgo</b>	Sobres cerrados opacos numerados en serie <b>Bajo riesgo</b>	No ciego de participantes ni personal <b>Alto riesgo</b>	Análisis ITT realizado. Sí información abandono del estudio <b>Bajo riesgo</b>	Protocolo disponible (NCT 01645072) <b>Bajo riesgo</b>	Sólo cambio de fármacos (AEDs) iniciales a AEDs sin CH al grupo intervención. <b>Riesgo poco claro</b>
<i>Su et al. 2021 (24)</i>	No aleatorización (no RCT) <b>Alto riesgo</b>	Misma intervención a todos los participantes. <b>Alto riesgo</b>	Estudio abierto, personal/participantes/familiares/evaluadores no cegados <b>Alto riesgo</b>	No Análisis ITT. <b>Alto riesgo</b>	Protocolo no disponible <b>Riesgo poco claro</b>	Ningún abandono. Misma intervención dietética a todos los participantes del estudio. <b>Riesgo poco claro</b>
<i>Archana et al. 2022 (25)</i>	Secuencia de asignación al azar por el ordenador. Método de minimización con estratificación. <b>Bajo riesgo</b>	Sobres cerrados opacos preparados por alguien no involucrado en el estudio <b>Bajo riesgo</b>	Estudio abierto, personal/participantes/familiares/evaluadores no cegados <b>Alto riesgo</b>	Análisis ITT realizado. Sí información abandono del estudio. <b>Bajo riesgo</b>	Protocolo disponible (NCT04172311) <b>Bajo riesgo</b>	No diferencias significativas en la etiología de la epilepsia y el género de los participantes de ambos grupos. Cuidados similares entre ambos grupos. Posibles errores subjetivos en la recogida de datos sobre la frecuencia de convulsiones. <b>Riesgo poco claro</b>
<i>El-Shafie et al. 2023 (26)</i>	Método de minimización con estratificación. <b>Bajo riesgo</b>	Sobres cerrados opacos <b>Bajo riesgo</b>	Doble ciego (personal y participantes) <b>Bajo riesgo</b>	No Análisis ITT. Sí información abandono del estudio. <b>Alto riesgo</b>	Protocolo no disponible <b>Riesgo poco claro</b>	No diferencias significativas en la edad y el género de los participantes de ambos grupos. Tamaño de muestra limitado. Cuidados similares entre el grupo control y el grupo intervención. <b>Riesgo poco claro</b>
<i>Schoeler et al. 2023 (27)</i>	Secuencia de asignación al azar por el ordenador (página web). <b>Bajo riesgo</b>	Vía email a las enfermeras que los clasificarían. <b>Riesgo poco claro</b>	Estudio abierto, personal/participantes/familiares/evaluadores no cegados <b>Alto riesgo</b>	Análisis ITT realizado. Sí información abandono del estudio. <b>Bajo riesgo</b>	Protocolo disponible (NCT02205931) <b>Bajo riesgo</b>	Cuidados similares entre el grupo control y el grupo intervención. Gran diferencia en el número de participantes en ambos grupos. <b>Riesgo poco claro</b>
<i>Sharma et al. 2023 (28)</i>	Secuencia de asignación al azar por el ordenador. <b>Bajo riesgo</b>	Sobres cerrados opacos que contenían el código del grupo. Sobres numerados en secuencia y guardados con su número de serie. <b>Bajo riesgo</b>	Estudio abierto, personal/participantes/familiares/evaluadores no cegados <b>Alto riesgo</b>	No Análisis ITT. Sí información abandono del estudio. <b>Alto riesgo</b>	Protocolo disponible (CTR1202003023791) <b>Bajo riesgo</b>	No diferencias significativas en la etiología de la epilepsia, la edad y el género de los participantes de ambos grupos. Cuidados similares entre ambos grupos. <b>Riesgo poco claro</b>

*RCT*, ensayo controlado aleatorizado, por sus siglas en inglés; *ITT*, intención a tratar, por sus siglas en inglés; *NCT*, número de ensayo clínico nacional, por sus siglas en inglés; *NTR*, registro de ensayo clínico de los Países Bajos, por sus siglas en inglés; *CTRI/IRCT*: registro de ensayo clínico de India; *QALY*, años de vida ajustados a la calidad, por sus siglas en inglés; *DC*, dieta cetogénica; *AEDs*, fármacos antiepilépticos, por sus siglas en inglés; *m*: meses

### **Análisis de los datos cuantitativos**

Los 17 estudios elegidos en esta revisión sistemática presentaban datos sobre la reducción  $\geq 50\%$  y del 100% de las convulsiones después de la intervención dietética. Desafortunadamente no se pudieron incluir todos ellos en el metaanálisis, pues la mayoría en lugar de tener un grupo control (no modificación en la dieta) y un grupo intervención (seguimiento de alguna DC), optaron por probar 2 tipos de DC diferentes en ambos grupos de participantes (14,21,22,26,28) o bien usar un único grupo de participantes y evaluar la mejoría de las convulsiones después de incorporar la DC en todos ellos, sin ningún grupo con que comparar los resultados (16–20,24).

Así pues, pese a mostrar resultados interesantes, no nos servían para resolver los objetivos de la presente revisión sistemática. Además, 3 de los estudios (12,13,15) utilizaron los mismos datos, provenientes de un estudio anterior (29) y por tanto, con la finalidad de prevenir un importante sesgo, se optó por escoger únicamente al estudio que detallaba mejor los datos (15). Finalmente solo se incluyeron 4 estudios (15,23,25,27) porque eran los únicos con un grupo DC y un grupo CAU.

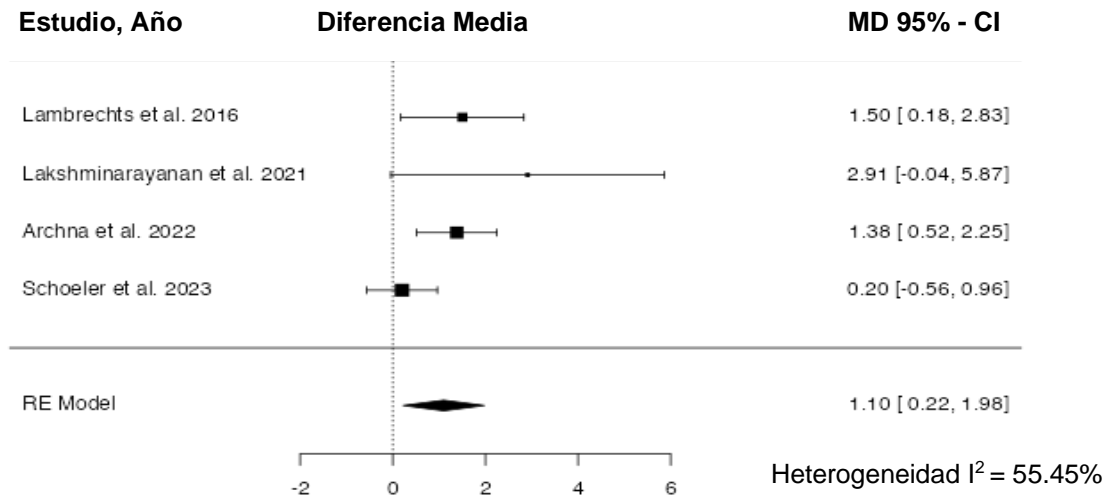
#### $\geq 50\%$ Reducción de la frecuencia de las convulsiones

Esta variable estaba en los 4 estudios elegidos y todos ellos comparten que la proporción de los participantes que alcanza este porcentaje de reducción de la frecuencia de las convulsiones igual o superior al 50% es mayor siempre en el grupo intervención (ver **Tabla 3**).

**Tabla 3.** Reducción de la frecuencia de las convulsiones  $\geq 50\%$  de las iniciales

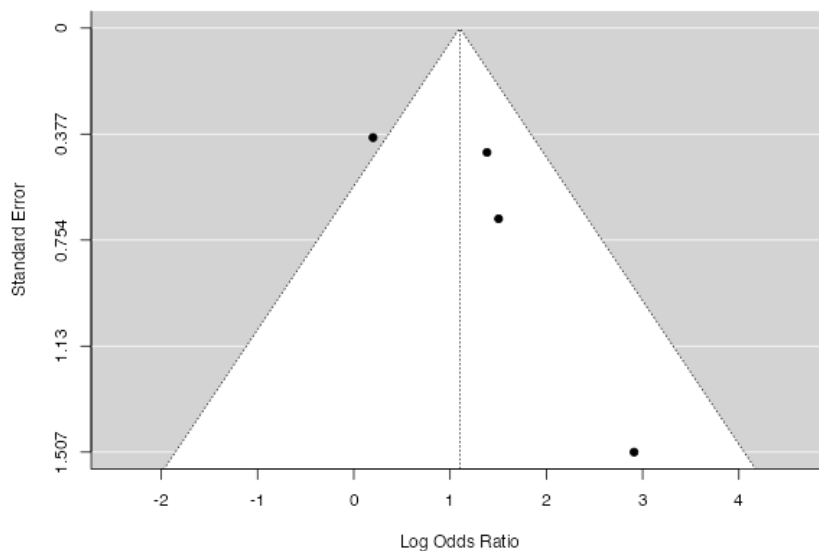
Autor, año	Nº pacientes $\geq 50\%$ RC DC	Nº TOTAL pacientes DC	Nº pacientes $\geq 50\%$ RC CAU	Nº TOTAL pacientes CAU
Lambrechts et al. 2016	13	26	4	22
Lakshminarayanan et al. 2021	6	20	0	20
Archna et al. 2022	27	51	11	50
Schoeler et al. 2023	28	63	19	48

RC, Reducción de las Convulsiones; DC, Dieta Cetogénica (Grupo Intervención); CAU: Care As Usual, por sus siglas en inglés (Grupo Control)



**Figura 2.** Diagrama de bosque que compara la reducción de  $\geq 50\%$  en la frecuencia de convulsiones entre el grupo de intervención y el grupo de control. *MD*, diferencia media, *95%-CI*, intervalo de confianza del 95%; *RE Model*, modelo de efectos aleatorios;  $I^2$ , heterogeneidad estadística.

El metaanálisis reveló una eficacia significativa ( $p < 0,001$ ) en la reducción de la frecuencia de las convulsiones en al menos un 50% en el grupo de intervención ( $MD = 1.10$ ; IC del 95%: 0.22,1.98;  $p < 0,001$ ). Este resultado sugiere que la probabilidad de lograr al menos un 50% de reducción en las convulsiones mediante una dieta cetogénica es 1,10 veces mayor en comparación con no seguir dicha dieta. Como la heterogeneidad es del 55.45%, se considera significativa.



**Figura 3.** Gráfico de embudo con los estudios incluidos en el metaanálisis que comparan el efecto de la dieta cetogénica con el grupo control sobre la mejoría de la frecuencia en las convulsiones.

El gráfico de embudo (*Funnel Plot*) es una herramienta útil para evaluar el sesgo de publicación de los estudios seleccionados para el desarrollo del metaanálisis, pues nos permite valorar la tendencia de los estudios con resultados no significativos, para evitar el sesgo del resultado final.

Mediante la inspección visual del gráfico presente en la **Figura 3**, se observa una asimetría, pues el valor  $Z = 1.566$ , lo cual puede indicar un sesgo de publicación. Además, en el lado izquierdo hay un *outlier*, ya que sobresale la línea que marca intervalo de confianza del 95%. El resultado del test de regresión para la asimetría del *Funnel Plot* obtuvo un  $p$ -valor de 0.117, resultado cercano a 0, por lo que no hay indicios claros de que realmente exista este sesgo de publicación.

#### Eliminación total de las convulsiones (100%)

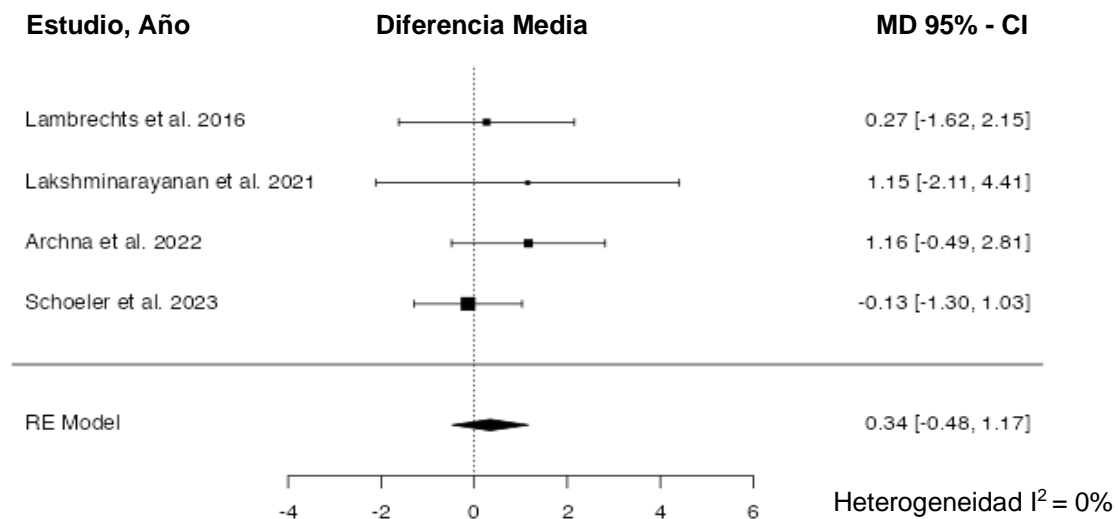
Para analizar esta variable, se usaron los mismos 4 estudios mencionados anteriormente. De la misma manera, todos coinciden en que la proporción de los participantes que alcanza la eliminación de las convulsiones es siempre mayor en el grupo intervenido con la aplicación de la dieta cetogénica (ver **Tabla 4**).

**Tabla 4.** Eliminación total de la frecuencia de las convulsiones (100%)

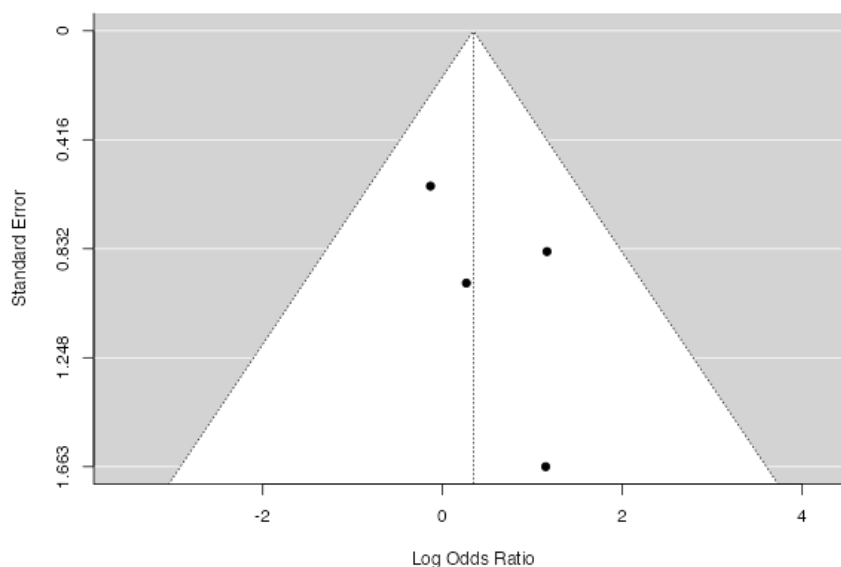
Autor, año	Nº pacientes 100% RC DC	Nº TOTAL pacientes DC	Nº pacientes 100% RC CAU	Nº TOTAL pacientes CAU
Lambrechts et al. 2016	3	26	2	22
Lakshminarayanan et al. 2021	1	20	0	20
Archna et al. 2022	6	51	2	50
Schoeler et al. 2023	7	63	6	48

RC, Reducción de las Convulsiones; DC, Dieta Cetogénica (Grupo Intervención); CAU: Care As Usual, por sus siglas en inglés (Grupo Control)

En esta ocasión, el metaanálisis reveló que no existe una eficacia significativa ( $p > 0,05$ ) en la eliminación de la frecuencia de las convulsiones del grupo de intervención (MD = 0.34; IC del 95%: -0.48, 1.17;  $p = 0,411$ ). Este resultado sugiere que la probabilidad de lograr estar libre al 100% de convulsiones mediante una dieta cetogénica es solamente 0.34 veces mayor en comparación con no seguir dicha dieta. Según los criterios establecidos, como la heterogeneidad es del 0% no se considera significativa (**Figura 4**).



**Figura 4.** Diagrama de bosque que compara la eliminación de la frecuencia de convulsiones entre el grupo de intervención y el grupo de control. *MD*, diferencia media, *95%-CI*, intervalo de confianza del 95%; *RE Model*, modelo de efectos aleatorios;  $I^2$ , heterogeneidad estadística.



**Figura 5.** Gráfico de embudo con los estudios incluidos en el metaanálisis que comparan el efecto de la dieta cetogénica con el grupo control sobre la mejoría de la frecuencia en las convulsiones.

El *Funnel Plot* de la **Figura 5**, obtuvo un valor Z de 0.874, por tanto, como es un valor cercano a 0 sugiere que existe poca asimetría entre los estudios. Mientras que el *p-valor* es de 0.382, lo que indica una falta de significancia estadística.

## Discusión

La presente revisión sistemática y metaanálisis tenían como objetivo principal comparar si el seguimiento de una dieta cetogénica, en lugar de una dieta compuesta por los tres principales macronutrientes, en la que los hidratos de carbono constituyen aproximadamente el 50% de la ingesta calórica diaria, es útil para la reducción de la frecuencia de las convulsiones en pacientes pediátricos (hasta 18 años) con epilepsia refractaria a fármacos.

Después de la búsqueda bibliográfica y la aplicación de los criterios de selección, se analizaron 17 ensayos clínicos que usaron la dieta cetogénica como intervención. Para el análisis de datos cuantitativos, solo se pudieron usar 4 de esos 17 estudios, pues la mayoría de ellos no contaban con un grupo control que no hubiera tenido ninguna modificación en su dieta habitual, sino que aplicaban la intervención en la totalidad de los pacientes.

Los resultados del análisis mostraron que el uso de una DC en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria a fármacos, en algunos casos, es el tratamiento más efectivo para reducir la frecuencia de las convulsiones.

Esto se debe a que, cuando prácticamente no se consumen hidratos de carbono, el cuerpo entra en un estado de cetosis y realiza la beta-oxidación de ácidos grasos, produciendo acetil-CoA que más tarde derivará en cuerpos cetónicos (CC). Estos CC, provenientes del hígado, sirven como fuente alternativa de energía, sobretodo en ayuno o cetosis. El beta-hidroxibutirato (BHB) es el CC más usado por el cerebro cuando hay una ingesta baja de CH, aunque todavía hoy en día no se ha encontrado una relación directa entre los niveles de BHB y la actividad convulsiva. Es probable que la DC reduzca las convulsiones porque, cuando aumenta el GABA (aminoácido y neurotransmisor que regula la excitabilidad cerebral), el estrés oxidativo disminuye y, consecuentemente, mejora la función mitocondrial (1).

En el presente estudio, los 4 ensayos clínicos utilizados para evaluar la eficacia de la intervención dietética mediante una dieta cetogénica, en comparación con la no modificación en el patrón dietético, coinciden significativamente en que la DC sí reduce la frecuencia de las convulsiones. En 2020, *Martin-McGill et al.*

publicaron una actualización de una revisión previa que concluye diciendo que las DC pueden demostrar ser eficaces en niños con epilepsia farmacorresistente (5). De la misma manera, la revisión sistemática y metaanálisis publicado en 2022 por *Pizzo et al.* obtuvo eficacia significativa al mostrar que el grupo que seguía una DC obtuvo una mayor reducción de la frecuencia de las convulsiones que el grupo control. Las posibilidades de este suceso eran concretamente 5.6 veces mayores (30).

A pesar del éxito de esta terapia alternativa al tratamiento farmacológico, varios de los estudios utilizados en la revisión mencionan que la DC puede afectar a los pacientes con diferentes efectos adversos gastrointestinales comunes, como el estreñimiento o la anorexia (15,23,28). Otras revisiones y metaanálisis también concluyen que estos efectos adversos existen, pero comentan que no son demasiado relevantes (31,32). El estudio de *Mutarelli et al.* explica que la mayoría de estos efectos adversos comunes, como el estreñimiento, son debidos a la limitada ingestión de fibra con este tipo de dieta, y que por tanto, al suplementar con fibra o utilizar un laxante, este problema se solucionaría (31). *Wells et al.* consideran relevante remarcar que otros efectos secundarios, como el retraso en el crecimiento del niño, sí son importantes de monitorizar y controlar, pues el objetivo debe ser siempre beneficiar al paciente y minimizar cualquier riesgo (1).

### **Limitaciones**

La presente revisión sistemática y metaanálisis presentan varias limitaciones. La más destacada es la incompatibilidad entre los estudios, lo cual dificulta la comparación entre ellos. Aunque la duración mínima para considerar un estudio válido es de 1 mes, la duración entre los estudios disponibles varía significativamente, desde 2 meses hasta los 7, lo cual sigue siendo insuficiente si se quiere considerar la DC como terapia a largo plazo. También sería interesante reducir la cantidad de sesgos, aunque, teniendo en cuenta que se trata de una intervención dietética, reducir el cegamiento de los participantes y el personal es muy complicado.

Otra gran limitación es que, debido a que existe variedad de dietas cetogénicas, los estudios han utilizado diferentes tipos de DC, y esto puede haber influido en los resultados. Es importante señalar que en todos los estudios, la muestra de participantes era reducida y, además, la mayoría de ellos experimentó pérdida de participantes a lo largo del estudio por diversas razones, como por ejemplo, molestias gastrointestinales debido al cambio de dieta.

Por último, la mayor limitación en cuanto al metaanálisis fue que, en los últimos 10 años, la publicación de estudios con un grupo control sin ninguna intervención dietética es muy baja; solamente se encontraron 4 estudios con esta característica. Gran parte de los estudios publicados intervienen en ambos grupos con diferentes tipos de DC, y, por tanto, no sirven para comparar si la DC es más eficiente que no hacer ningún cambio en la dieta de los pacientes.

## **Conclusiones**

La DC es beneficiosa para aquellos pacientes pediátricos con epilepsia refractaria a fármacos, y que causa una disminución de la frecuencia de las convulsiones en la mayoría de casos. Aún así, es importante tener en consideración que los resultados del metaanálisis deben interpretarse cautelosamente, pues pueden estar influenciados por una serie de sesgos de publicación y la heterogeneidad de los estudios analizados (bajo número de participantes, gran variedad de DC implementadas, corto período de duración, etc.). A pesar de que los resultados de la presente revisión sistemática motivan a seguir incentivando el uso de una dieta cetogénica en aquellos pacientes a quienes les pueda ser útil, también muestran que es absolutamente necesario llevar a cabo más ensayos clínicos aleatorizados. Es fundamental establecer cuál tipo de dieta cetogénica es la más adecuada para reducir las convulsiones, cuál es el tiempo óptimo de seguimiento de una DC, en qué edad es mejor introducirla, y poder llegar a conocer el mecanismo de acción exacto. Para concluir, es necesario seguir investigando en este ámbito para obtener un consenso sobre la incorporación de una DC en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria a fármacos y poder usarla como tratamiento.

## Referencias bibliográficas

1. Wells J, Swaminathan A, Paseka J, Hanson C. Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy—A Review. *Nutrients*. 17 juny 2020;12(6):1809.
2. Recomendaciones-Epilepsia-SEN-2019.pdf [Internet]. [citad 5 juny 2024]. Disponible a: <http://epilepsia.sen.es/wp-content/uploads/2020/06/Recomendaciones-Epilepsia-SEN-2019.pdf>
3. Epilepsia [Internet]. [citad 5 juny 2024]. Disponible a: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
4. Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, Behtari M, Rahimi Khamaneh S, Raeisi S. Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *Nutr Neurosci*. 3 abril 2021;24(4):307-16.
5. Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 24 juny 2020;2020(6):CD001903.
6. García-Ramos R, Pastor AG, Masjuan J, Sánchez C, Gil A. FEEN: Informe sociosantario FEEN sobre la epilepsia en España. *Neurología* [Internet]. Disponible a: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-feen-informe-sociosantario-feen-sobre-S0213485311001629>
7. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas [Internet]. [citad 10 juny 2024]. Disponible a: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-pdf-S0213485314001200>
8. Dieta\_Cetogenica.pdf [Internet]. [citad 5 juny 2024]. Disponible a: [https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/sites/default/files/Dieta\\_Cetogenica.pdf](https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/sites/default/files/Dieta_Cetogenica.pdf)
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(9):790-9.
10. Jpt H. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones.
11. jamovi - open statistical software for the desktop and cloud [Internet]. [citad 5 setembre 2024]. Disponible a: <https://www.jamovi.org/>
12. De Kinderen RJA, Lambrechts DAJE, Wijnen BFM, Postulart D, Aldenkamp AP, Majoie MHJM, et al. An economic evaluation of the ketogenic diet versus care as usual in children and adolescents with intractable epilepsy: An interim analysis.

Epilepsia. gener 2016;57(1):41-50.

13. IJff DM, Postulart D, Lambrechts DAJE, Majoie MHJM, De Kinderen RJA, Hendriksen JGM, et al. Cognitive and behavioral impact of the ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsy Behav.* juliol 2016;60:153-7.

14. Kim JA, Yoon J, 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.* gener 2016;57(1):51-8.

15. 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 Neurol Scand.* febrer 2017;135(2):231-9.

16. Zamani GR, Mohammadi M, Ashrafi MR, Karimi P, Mahmoudi M, Badv RS, et al. The effects of classic ketogenic diet on serum lipid profile in children with refractory seizures. *Acta Neurol Belg.* desembre 2016;116(4):529-34.

17. Ashrafi MR, Hosseini SA, Zamani GR, Mohammadi M, Tavassoli A, Badv RS, et al. The efficacy of the ketogenic diet in infants and young children with refractory epilepsies using a formula-based powder. *Acta Neurol Belg.* març 2017;117(1):175-82.

18. Baby N, Vinayan KP, Pavithran N, Grace Roy A. A pragmatic study on efficacy, tolerability and long term acceptance of ketogenic diet therapy in 74 South Indian children with pharmaco-resistant epilepsy. *Seizure.* maig 2018;58:41-6.

19. Bjurulf B, Magnus P, Hallböök T, Strømme P. Potassium citrate and metabolic acidosis in children with epilepsy on the ketogenic diet: a prospective controlled study. *Dev Med Child Neurol.* gener 2020;62(1):57-61.

20. Guzel O, Uysal U, Arslan N. Efficacy and tolerability of olive oil-based ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy: A single center experience from Turkey. *Eur J Paediatr Neurol.* gener 2019;23(1):143-51.

21. Poorshiri B, Barzegar M, Tahmasebi S, Shiva S, Raeisi S, Ebadi Z. The efficacy comparison of classic ketogenic diet and modified Atkins diet in children with refractory epilepsy: a clinical trial. *Acta Neurol Belg.* abril 2021;121(2):483-7.

22. Gupta S, Dabla S, Kaushik JS. Modified Atkins Diet vs Low Glycemic Index Treatment for Drug-Resistant Epilepsy in Children: An Open Label, Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatr.* 15 setembre 2021;58(9):815-9.

23. Lakshminarayanan K, Agarawal A, Panda PK, Sinha R, Tripathi M, Pandey RM, et al. Efficacy of low glycemic index diet therapy (LGIT) in children aged 2–8

years with drug-resistant epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsy Res.* març 2021;171:106574.

24. Su TY, Hung PL, Chen C, Lin YJ, Peng SJ. Graph Theory-Based Electroencephalographic Connectivity and Its Association with Ketogenic Diet Effectiveness in Epileptic Children. *Nutrients.* 25 juny 2021;13(7):2186.

25. Archana, Garg D, Goel S, Mukherjee SB, Pemde HK, Jain P, et al. Modified Atkins diet versus levetiracetam for non-surgical drug-resistant epilepsy in children: A randomized open-label study. *Seizure Eur J Epilepsy.* desembre 2022;103:61-7.

26. El-Shafie AM, Bahbah WA, Abd El Naby SA, Omar ZA, Basma EM, Hegazy AAA, et al. Impact of two ketogenic diet types in refractory childhood epilepsy. *Pediatr Res.* desembre 2023;94(6):1978-89.

27. Schoeler NE, Marston L, Lyons L, Halsall S, Jain R, Titre-Johnson S, et al. Classic ketogenic diet versus further antiseizure medicine in infants with drug-resistant epilepsy (KIWE): a UK, multicentre, open-label, randomised clinical trial. *Lancet Neurol.* desembre 2023;22(12):1113-24.

28. Sharma S, Dabla S, Kaushik JS. Modified Atkins Diet vs. Ketogenic Diet in the Management of Children with Epileptic Spasms Refractory to First Line Treatment: An Open Labelled, Randomized Controlled Trial. *Indian J Pediatr.* octubre 2023;90(10):969-73.

29. de Kinderen RJA, Lambrechts DAJE, Postulart D, Kessels AGH, Hendriksen JGM, Aldenkamp AP, et al. Research into the (Cost-) effectiveness of the ketogenic diet among children and adolescents with intractable epilepsy: design of a randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 25 gener 2011;11:10.

30. Pizzo F, Collotta AD, Di Nora A, Costanza G, Ruggieri M, Falsaperla R. Ketogenic diet in pediatric seizures: a randomized controlled trial review and meta-analysis. *Expert Rev Neurother.* febrer 2022;22(2):169-77.

31. Mutarelli A, Nogueira A, Felix N, Godoi A, Dagostin CS, Castro LHM, et al. Modified Atkins diet for drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Seizure - Eur J Epilepsy.* 1 novembre 2023;112:77-83.

32. 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 Res.* 1 maig 2017;132:91-9.