



**UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE NUTRICIÓN**

**Dieta cetogénica como tratamiento en pacientes menores de 18  
años con epilepsia refractaria: revisión sistemática**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:  
Licenciada en Nutrición**

**AUTORA:**

Li Solórzano, Eliana Gabriela (ORCID: 0000-0001-6838-9495)

**ASESOR:**

Dr. Díaz Ortega, Jorge Luis (ORCID: 0000-0002-6154-8913)

**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:**

Enfermedades no transmisibles

TRUJILLO – PERÚ

2021

## **DEDICATORIA**

A todos los seres de luz que son parte de mi vida

## **AGRADECIMIENTO**

Gracias a mis padres, por ser los principales promotores de mis sueños, gracias por cada día confiar, creer en mí y en mis expectativas.

Gracias a mi madre, Ana Lucia Solorzano por acompañarme y ser el apoyo incondicional en mi vida, que con su amor y respaldo me ayuda a alcanzar mis objetivos.

A mi padre, Luis Boris Li por ser quien me motivó día a día a que no desmaye, que busque dar lo mejor de mí, aun estando en la distancia, siempre está presente.

A mi hermano, Alonso Li por ser incondicional, estando siempre a mi lado.

A mis seres de luz, que son el motivo de creer en Dios, sentirme protegida y bendecida siempre.

Agradezco a mi asesor y docente Dr. Jorge Díaz Ortega por su apoyo y guía brindada.

A mis mejores amigas, Perla Lozada y Linda Rojas por el apoyo y risas que nunca faltaron.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
ÍNDICE DE CONTENIDOS	iv
ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	v
RESUMEN	vi
ABSTRACT	vii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
III. METODOLOGÍA	11
3.1. Tipo y diseño de investigación	11
3.2. Variables y operacionalización	11
3.3. Población y muestra	12
3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de dato	13
3.5. Procedimientos	14
3.6. Método de análisis de datos	15
3.7. Aspectos éticos	16
IV. RESULTADOS	17
V. DISCUSIÓN	25
VI. CONCLUSIONES	31
VII. RECOMENDACIONES	32
REFERENCIAS:	33
ANEXOS	40

## ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1.** Características extraídas de los artículos observacionales.

**Tabla 2.** Características extraídas de los ensayos clínicos incluidos.

## ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1.** Diagrama de flujo para identificación, elegibilidad e inclusión de estudios.

**Figura 2.** Resumen de riesgo de sesgo de los artículos elegidos basados en 6 dominios, manual de colaboración Cochrane.

## RESUMEN

El trastorno del sistema nervioso central padecido más frecuente en todo el mundo es la epilepsia, siendo esta una afección neurológica grave y de evolución crónica, el objetivo es analizar evidencias que demuestren la eficacia de la dieta cetogénica (DC) como tratamiento en pacientes menores de 18 años con epilepsia refractaria. Se realizó una búsqueda sistemática desde el 01 de abril del 2021 hasta el 30 de octubre del 2021 en la base de datos de Scopus, Ebsco, ClinicalKey, PubMed, ProQuest y Google Académico, tomando en cuenta las variables “dieta cetogénica” y “epilepsia refractaria, se utilizó el análisis de riesgo de sesgo del manual de Cochrane. Se incluyeron en el análisis de revisión sistemática 9 estudios observacionales, en los cuales se mostró una respuesta entre el 50% al 86.7% de pacientes con una reducción significativa de crisis epilépticas, teniendo como limitación la falta de grupo control. Además, se seleccionaron 4 ensayos clínicos, en donde se identificó el uso de la DC clásica, la dieta Atkins modificada, la dieta de triglicéridos de cadena media y el tratamiento de bajo índice glucémico en pacientes menores de 18 años con epilepsia refractaria, concluyendo que la dieta Atkins modificada tiene una mayor respuesta en reducción de convulsiones respecto a los otros tipos de DC, tenido además una mejor tolerabilidad y menor porcentaje de efectos adversos. Finalmente se mostró una reducción significativa, mayor al 50% de crisis epilépticas, disminuyendo el número y gravedad de convulsiones presentadas en los pacientes, teniendo un bajo porcentaje de efectos adversos, los cuales fueron leves y reversibles.

Palabras clave: Dieta cetogénica, epilepsia refractaria, convulsiones, crisis epilépticas (Descriptor de ciencias de la salud (DeCS) y National Library of Medicine (MeSH)).

## ABSTRACT

Epilepsy is the most common disorder of the central nervous system worldwide, being a severe neurological condition with a chronic course. The aim is to analyse evidence demonstrating the efficacy of the ketogenic diet (KD) as a treatment in patients under 18 years of age with refractory epilepsy. A systematic search was conducted from 01 April 2021 to 30 October 2021 in the Scopus, Ebsco, ClinicalKey, PubMed, ProQuest and Google Scholar databases, taking into account the variables "ketogenic diet" and "refractory epilepsy", using the risk of bias analysis of the Cochrane manual. 9 observational studies were included in the systematic review analysis, which showed a response between 50% to 86.7% of patients with a significant reduction of epileptic seizures, with the limitation being the lack of a control group. In addition, 4 clinical trials were selected, in which the use of the classic KD, the modified Atkins diet, the medium-chain triglyceride diet and the low glycaemic index treatment in patients under 18 years of age with refractory epilepsy were identified, concluding that the modified Atkins diet has a greater response in seizure reduction compared to the other types of KD, with better tolerability and a lower percentage of adverse effects. Finally, it showed a significant reduction of more than 50% of epileptic seizures, reducing the number and severity of seizures in patients, with a low percentage of adverse effects, which were mild and reversible.

Keywords: Ketogenic diet, refractory epilepsy, seizures, epileptic seizures  
(Descriptor of health sciences (DeCS) and National Library of Medicine (MeSH)).

## I. INTRODUCCIÓN

El trastorno del sistema nervioso central (SNC) padecido más frecuente en todo el mundo es la epilepsia, siendo esta una afección neurológica grave y de evolución crónica; se valora que aqueja a cincuenta millones de personas en el mundo, teniendo estas un índice de mortalidad tres veces mayor respecto a la población sana, casi un 80% de epilépticos subsisten en países de bajos y/o de medianos ingresos, el 60% de estos no reciben ningún tipo de tratamiento para aliviar su afección; a pesar de ser una enfermedad neurológica tan común y con los avances farmacológicos, aún un alto porcentaje de pacientes no logran controlar los episodios de crisis, según la OMS sólo el 70% de los casos responden a un tratamiento farmacológico.<sup>1</sup>

Así mismo, según Burneo J et al en su revista neurológica, argumentan que se conoce que la incidencia de epilepsia en los países de América está entre 5 - 6 por cada 1000 personas, en Latino América es más alta; en Perú, se calcula que la frecuencia de epilepsia es de 11,9 - 32,1 por cada 1000 personas, de estos datos la mayor parte de epilépticos responden a la terapia con fármacos antiepilépticos (FAEs), pese a ello, en torno a un 30% presentan farmacorresistencia.<sup>2</sup>

La epilepsia se caracteriza por una tendencia duradera a la generación de ataques recurrentes, generados por una excitación neuronal desmesurada, con ello se define síndrome epiléptico al surgimiento de dos o más convulsiones no provocadas, dando como separación 24 horas entre convulsiones, según la Liga Internacional contra la epilepsia (ILAE por sus siglas en inglés).<sup>3</sup>

Los métodos de abordaje para el control de crisis en la epilepsia son principalmente los fármacos antiepilépticos (FAE) conociéndose su



eficacia, por otro lado, existe un 30% de población a las cuales los fármacos no les ayudan al control de sus convulsiones, a los cuales llamamos farmacorresistentes, existe la opción quirúrgica para estos pacientes, la cual no suele ser muy bien aceptada por estos.<sup>4</sup> Es por ello que se desencadena la búsqueda de alternativas de tratamiento, la principal alternativa de tratamiento no farmacológico es la Dieta Cetogénica (DC), existe una gran cantidad de estudios a nivel internacional que demuestran la eficacia de la DC como alternativa de tratamiento.<sup>5</sup>

Aunque existe una creciente evidencia de que la dieta cetogénica es efectiva, todavía es un método de tratamiento alternativo en la actualidad, esto se debe al desconocimiento y / o falta de experiencia del personal médico, dietistas, dificultades encontradas por los cuidadores para aplicarlo, además de los efectos adversos que puede generar.<sup>6</sup> Por lo cual nos planteamos como problema ¿Es eficaz la dieta Cetogénica como tratamiento en pacientes menores de 18 años con epilepsia refractaria?

Debido a ello la presente revisión sistemática tuvo como objetivo general “analizar evidencias que demuestren la eficacia de la DC como tratamiento en pacientes menores de 18 años con epilepsia refractaria”, además se plantea objetivos específicos como el “analizar los estudios observacionales sobre la dieta cetogénica empleada en el tratamiento de pacientes menores de 18 años con epilepsia refractaria, presentes en artículos seleccionados”, “analizar los ensayos clínicos seleccionados sobre el tratamiento de la dieta cetogénica en pacientes menores de 18 años con epilepsia refractaria” y “realizar análisis de sesgo de los ensayos clínicos incluidos en la presente revisión sistemática”.

## II. MARCO TEÓRICO

Debido a la escasez de revisiones sistemáticas sobre la DC en pacientes con epilepsia a nivel nacional, se describirán como antecedentes aquellos estudios encontrados a nivel internacional.

Araya et al.,<sup>7</sup> realizaron una revisión sistemática con el objetivo de precisar la efectividad de la DC en el descenso de los sucesos de convulsiones en pacientes con epilepsia refractaria, elaboraron un análisis de ensayos clínicos aleatorios (ECA) y ensayos clínicos controlados, que comparaban la DC con otros tipos de dieta, como resultados el estudio concluyó que la DC disminuye la frecuencia de convulsiones epilépticas en pacientes menores de 18 años, respecto a los efectos secundarios fueron leves y con poco tiempo de duración.

Soubron et al.,<sup>8</sup> efectuaron una revisión sistemática con el objetivo de revisar toda la evidencia con respecto a la eficacia y tolerabilidad de la DC en pacientes menores de 18 años con epilepsia refractaria, realizaron un análisis de acuerdo a las guías elementos de informe preferidos para la declaración de protocolos sistemáticos y de metaanálisis (PRISMA) los resultados clínicos son beneficiosos en cuanto a la efectividad y la seguridad de la DC y las variaciones de esta dieta, por ello los autores consideran la DC como una opción de tratamiento para los niños y adolescentes con epilepsia refractaria que no son aptos para la cirugía de la epilepsia, además, los efectos adversos más destacados afectaban al tracto gastrointestinal y eran reversibles mediante pequeños ajustes del tratamiento dietético, por lo tanto, la DC tiene un beneficio importante en comparación con el tratamiento estándar de la epilepsia con FAE, que está relacionado con los efectos adversos a largo plazo.

Cai et al.,<sup>9</sup> en su revisión sistemática se plantearon como objetivo el revisar evidencia disponible de estudios prospectivos sobre la seguridad y tolerabilidad de la DC para el tratamiento de epilepsia refractaria en pacientes menores de 18 años, realizaron una búsqueda de literatura en distintas bases de datos seleccionando los estudios encontrados de acuerdo a su criterio de inclusión y exclusión, teniendo como resultado 45 estudios seleccionados, llegando a la conclusión de que la DC es una

terapia dietética relativamente segura, sin embargo, debido a que la DC puede causar varios efectos adversos (EA), debe ser implementado bajo una cuidadosa supervisión médica, es necesario un seguimiento continuo para abordar los efectos adversos inmediatamente además del impacto de la dieta en la salud general de los niños y jóvenes.

Además de las revisiones sistemáticas descritas, encontramos artículos relacionados con la DC como tratamiento de epilepsia refractaria como el de Goswami y Sharma <sup>10</sup> en su artículo, investigaron las perspectivas actuales sobre el papel de la DC en el manejo de la epilepsia, dando a conocer que la DC en los niños con epilepsia refractaria mostró una tasa de reducción de las convulsiones de más del 50%; en la actualidad existe una gran cantidad de investigaciones perteneciente a aspectos previamente poco conocidos sobre el mecanismo de acción de la DC, además dando a conocer varios otros efectos beneficiosos de la DC como la mejora de los aspectos cognitivos y actitudinal de los niños y la mejora de los estilos de vida de los padres, las cuales son ventajas adicionales de la DC.<sup>10</sup>

En el año 2020 Zarnowska <sup>11</sup>, argumenta que actualmente la DC puede tratar eficazmente la epilepsia en pacientes desde edad pediátrica hasta su adultez, de hecho, existe evidencia de que los niños los menores de 2 años tienden a responder mejor al tratamiento con DC, los pacientes de este grupo de edad se encuentran en el proceso de maduración cerebral rápida, propenso a verse afectado por encefalopatía epiléptica grave, si las convulsiones no se controlan rápidamente el daño cerebral sería irreversible, La DC es eficaz en el control de convulsiones difíciles de controlar, disminuyendo las en un 90%, a menudo puede disminuir o suspender en su totalidad la medicación, en general la DC, se demostró más eficaz que muchos fármacos anticonvulsivos con mejor tolerancia.

Berkel et al., <sup>12</sup> en su artículo de revisión sobre los beneficios cognitivos de la DC en pacientes con epilepsia argumenta que la DC en el control de las crisis epilépticas tiene un impacto positivo en la cognición principalmente en los mecanismos de alerta, atención, concentración y cognición general, además de ello indica que cuando las crisis

epilépticas son controladas los déficit de atención pueden recuperarse con más velocidad que otros problemas cognitivos; finalmente la investigación sugiere que los cuerpos cetónicos generados por la DC además de la disminución de crisis, mejoran la atención y el estado de alerta del paciente con epilepsia.

Murugan et al.,<sup>13</sup> da a conocer, que hasta un 35% de las personas con epilepsia consideradas refractarias al tratamiento y sin terapias disponibles que prevengan la epilepsia o su progresión, disminuyeron la cantidad de convulsiones al día con el tratamiento terapéutico de la DC, además de mitigar la carga convulsiva en pacientes menores de 18 años con epilepsia, también es capaz de modificar el desarrollo de la epilepsia con sus secuelas de farmacorresistencia y el desarrollo de comorbilidades asociadas a la epilepsia, sin embargo, la dieta requiere un riguroso seguimiento por parte de médicos y dietistas.

La DC consiste principalmente en el consumo elevado de grasas, proteínas moderadas y la reducción de carbohidratos, la proporción en porcentaje de estos macronutrientes podría dividirse en 55% a 60% de grasas, 30% a 35% de proteínas y un 5% a 10% de carbohidratos. La DC fue diseñada para imitar el estado de ayuno, debido a que proporciona las cetonas como una fuente de combustible alternativa para el cerebro, pero proporcionando proteínas y calorías adecuadas para el crecimiento y desarrollo.<sup>14,15,16,17</sup>

O'Neill et al.,<sup>18</sup> en su artículo sobre la DC, indican que se ha utilizado durante un largo tiempo como tratamiento terapéutico no farmacológico, establecido como enfoque para las personas que padecen epilepsia refractaria, es un producto rico en lípidos, bajo en carbohidratos y con un régimen de proteínas adecuado, manteniendo un nivel normal de kilocalorías por día, implicando así la reducción del consumo carbohidratos, sustituyéndolos por grasas saludables, utilizando estas como fuente de energía principal.

Como afirma Jae-Moon<sup>19</sup> existen varios tipos de DC que se implican en el tratamiento de la epilepsia, estas incluyen la DC clásica, la cual es la comúnmente más utilizada, por otro lado encontramos la dieta de

triglicéridos de cadena media (TCM), se cree que esta dieta es más agradable, existe otro tipo de DC la cual se denomina dieta Atkins modificada (DAM), llamada así por el creador Robert C. Atkins , esta fue introducidas por primera vez en 2003, la cual consiste en un consumo limitado de carbohidratos y un consumo adecuado o en algunos casos elevado de proteínas y grasas, este tipo de dieta suele adecuarse al tipo de paciente al que va dirigido, explicando las ventajas de un tratamiento dietético menos restrictivo, siendo una dieta más apetecible y teniendo un mejor índice de aceptación por niños, adolescentes y adultos mayores, finalmente encontramos el tratamiento de bajo índice glucémico (TBIG), el índice glucémico de un alimento específico puede evaluarse calculando el área incremental de la curva de respuesta de la glucosa en sangre tras administrar la cantidad especificada de ese alimento en comparación con una misma cantidad de glucosa de referencia, el índice glucémico de la glucosa de referencia se considera 100, por lo que un alimento concreto con un índice glucémico de 50 produce el 50% del área bajo la curva, las dietas con un índice glucémico inferior a 50 (como la carne, los lácteos y algunas frutas y panes integrales también) están permitidas en el TBIG.

Minghui <sup>20</sup> describe a la epilepsia como una afección cerebral caracterizada por al menos de dos convulsiones no inducidas (aparición de convulsiones seguidas generadas en ausencia de factores precipitantes como drogas) o reflejadas de epilepsia (se da en síndromes epilépticos raros con convulsiones inducidas por factores desencadenantes específicos ya sea visual, estimulación auditiva, somatosensitiva o somatomotriz, o por actividades de función cortical superior), que ocurren con más de 24 horas, lo cual conlleva a consecuencias neurológicas, cognitivas, psicológicas y sociales; las personas con epilepsia tienen recurrentes convulsiones que a menudo ocurren de formas espontáneas y sin aviso previo.

La epilepsia refractaria es ocasionada por el fracaso de acción de los fármacos en la reducción de convulsiones y efectos adversos, además describen a una convulsión como el surgimiento temporario de signos y/o

síntomas a causa de una actividad neuronal anormal excesiva o sincrónica en el cerebro, con ello identifican el estado epiléptico por la duración de las convulsiones  $\geq 30$  minutos o convulsiones sin recuperación intermedia.<sup>21</sup>

Lawal et al.,<sup>22</sup> en su artículo sobre fisiopatología de la epilepsia argumenta que, el cerebro coordina las funciones del cuerpo mediante el control las actividades de las neuronas, que son células nerviosas especializadas que conducen los estímulos eléctricos a nivel del sistema nervioso central y periférico, para cumplir sus funciones de control de las actividades cognitivas, la percepción sensorial y las contracciones de los músculos esqueléticos, las células nerviosas (neuronas) deben trabajar en armonía, la actividad eléctrica del cerebro se puede medir mediante un electroencefalograma, el cual es un instrumento útil para el diagnóstico de la epilepsia, una crisis epiléptica está causada por una despolarización de las neuronas que provoca una actividad motora o sensorial anormal con o sin pérdida de conciencia.

Las teorías sobre los mecanismos específicos de la actividad convulsiva incluyen la alteración de la permeabilidad de la membrana neuronal, reducción del control neuronal inhibitorio y un desequilibrio en los neurotransmisores, una convulsión es el resultado de un desequilibrio entre la excitación y la inhibición neuronal, que surge de la hiperexcitación y la hipersincronización de una red neuronal; las alteraciones de los iones y los neurotransmisores provocando hiperexcitación, y la pérdida de neuronas inhibitoras da lugar a la hipersincronización, que puede dar lugar a una convulsión parcial o convulsión generalizada, en función de la extensión de su actividad.<sup>22</sup>

De acuerdo con Falco<sup>23</sup> en su artículo sobre fisiopatología de la epilepsia describe que, las propiedades de las membranas neuronales pueden cambiar debido a la hipoxia, la alcalosis, la hipoglucemia y las propiedades de los neurotransmisores; esto puede provocar que grandes cantidades de neurotransmisores en la sinapsis y, en consecuencia, promover las convulsiones, la descarga neuronal anormal da lugar a manifestaciones clínicas, con alteraciones en la función motora, la

sensibilidad, la función autonómica la conciencia y el comportamiento; las neuronas del foco epileptógeno tienen un menor umbral de estimulación y, por lo tanto, son hiperexcitables, las neuronas irritables se activan fácilmente por cualquier cambio fisiológico, y ciertas condiciones como la fatiga o la falta de sueño, el estrés, la fiebre y el estreñimiento, pueden reducir el umbral de las convulsiones, las células focales estimulan a las células normales cercanas, lo que hace que la actividad se extienda, los factores que pueden desencadenar la epilepsia en algunas personas, incluyen estímulos físicos como el ruido fuerte y la luz brillante o estímulos bioquímicos como la retención excesiva de líquidos, hipoglucemia, cambio de medicación, alcalosis, abstinencia repentina de sedantes y alcohol, el periodo inmediato a una crisis epiléptica se considera un estado postictal; puede incluir dolor de cabeza, confusión, disfasia, pérdida de memoria, parálisis a corto plazo o sueño profundo.

La OMS sostiene que las propiedades de las convulsiones varían y se condicionan en qué parte del cerebro comienza la excitación y hasta dónde se expande, se pueden presentar síntomas temporales como alteraciones del movimiento que puede incluir sacudidas y temblores incontrolables al cual llamamos “ataque”, pérdida de la conciencia y mirada fija al espacio, estado rígido de todo el cuerpo, sensaciones extrañas como sensación creciente en el estómago o dejavu, olores o sabores inusuales y una sensación de hormigueo en brazos o piernas, colapso y puede generar desmayo y pérdida de memoria; las personas con epilepsia son propensas a tener más dificultades físicas como fracturas y hematomas por lesiones relacionadas con convulsiones, así como tasas más altas de afecciones psicológicas, como ansiedad y depresión, asimismo, el riesgo de fallecimiento precoz en personas con epilepsia es hasta tres veces mayor en comparación a la población sana.<sup>1, 24</sup>

Varios estudios demuestran que los cuerpos cetónicos son considerados mediadores clave involucrados en el efecto anticonvulsivo de la DC, durante el tratamiento con esta dieta, la energía corporal se genera por

la oxidación de ácidos grasos en las mitocondrias del hígado, debido a que en este se metabolizan los ácidos grasos de cadena larga convirtiéndose en cuerpos cetónicos que luego se liberan en el torrente sanguíneo y son absorbidos por múltiples órganos, uno de ellos es el cerebro; en las mitocondrias de las neuronas y las células gliales, los cuerpos cetónicos se catabolizan en acetil-CoA, finalmente ingresan al ciclo de Krebs para la formación de NADH y adenosín trifosfato (ATP); la lipogénesis es otro de los procesos generados por la DC debido a que genera una producción de grandes cantidades de acetil-CoA, la acumulación de acetil-CoA conduce a la síntesis de los cuerpos cetónicos principalmente en el hígado, acetoacetato e  $\beta$ -hidroxibutirato, que luego ingresan a la circulación sanguínea, los cuerpos cetónicos se utilizan luego como una fuente sustituta de energía en el cerebro en lugar de la glucosa.<sup>25</sup>

El aumento en la generación de ATP por la DC proporciona un terreno fértil para que las teorías expliquen los efectos anticonvulsivos, ya que una multitud de procesos celulares requieren ATP, el requerimiento de ATP de varios tipos de canales y transportadores iónicos es un candidato principal, quizás el mejor ejemplo de la influencia del ATP como mecanismo anticonvulsivo es la exportación de ATP de las neuronas que luego se convierte en adenosina en la sinapsis, lo que activa los receptores de adenosina A1 (A1 R), lo que lleva a la activación de los canales de potasio, lo que conduce a hiperpolarización de la membrana neuronal y reducción de la excitabilidad.<sup>26</sup>

Se ha demostrado que la producción de energía en el cerebro aumenta significativamente con la DC, esto mejora la función de las neuronas y aumenta sus posibilidades de sobrevivir en condiciones estresantes, se proponen mecanismos neuroprotectores tanto para el umbral convulsivo como para reducir el daño cerebral, estudios indican que el tejido cerebral bajo la influencia de una DC se vuelve más resistente al estrés metabólico y esto aumenta el umbral de convulsiones, en las condiciones de una DC, una disminución en el consumo de glucosa cerebral y la producción de ATP glucolítico pueden inducir canales de potasio



sensibles a la apertura de ATP, lo que conduce a la hiperpolarización de la membrana neuronal, esto reduce la excitabilidad eléctrica del cerebro, además, esto evita la activación excesiva de neuronas y regula el umbral de convulsiones en el cerebro, también se sugiere que los canales de potasio de dominio de dos poros también pueden ser activados por cuerpos cetónicos y algunos ácidos grasos.<sup>27,28</sup>

El estado celular asociado con las convulsiones es una mayor excitabilidad neuronal que implica un aumento de los potenciales de acción que a su vez son inducidos por la despolarización de la membrana celular en una sinapsis, la polaridad en una sinapsis está regulada por neurotransmisores inhibidores y excitadores que controlan las bombas de iones y los canales que facilitan la entrada y salida de iones como Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> y Ca<sup>2+</sup>; en consecuencia, los posibles mecanismos anticonvulsivos de la DC están relacionados con los cambios en la cantidad de neurotransmisores, así como con los cambios que influyen en la polaridad de la membrana neuronal.<sup>29</sup>

Por lo tanto, la reducción de la excitabilidad neuronal es el papel más importante de GABA en el cerebro y, por lo tanto, GABA cuenta con un rol fundamental en la iniciación y propagación de la actividad convulsiva en el cerebro, se plantean hipótesis que la DC podría dirigir la activación de la descarboxilasa del ácido glutámico, que lleva a la síntesis de GABA, también se ha demostrado que la DC alteraría la actividad de la transaminasa GABA inhibiendo su subsecuente degradación, el aumento del metabolismo energético a través de una dieta cetogénica puede compensar la falla metabólica y transitoria de la inhibición GABAérgica, cuya falta no evitará la aparición y propagación de convulsiones, por lo tanto, otro mecanismo importante inducido por la dieta cetogénica en la actividad anticonvulsiva probablemente esté mediado por el sistema GABAérgico.<sup>30</sup>

La agmatina se ha encontrado en las sinapsis y puede considerarse como un neurotransmisor inhibidor, puede ejercer un efecto anticonvulsivo, probablemente al inhibir varios receptores estimulantes del cerebro, incluidos los receptores de N-metil-D-aspartato, histamina y

adrenalina. Estudios en ratas demuestran que la DC puede aumentar el nivel de agmatina en el hipocampo, este proceso apoya la opinión de que la dieta cetogénica aumenta el nivel de agmatina en el cerebro, que tiene propiedades neuroprotectoras, por lo que estas propiedades pueden considerarse como otro mecanismo anticonvulsivo de la DC.<sup>31</sup>

### III. METODOLOGÍA

#### 3.1. Tipo y diseño de investigación

**Tipo de investigación:** Básica

**Diseño de investigación:**

- Revisión sistemática de bibliografía

#### 3.2. Variables y operacionalización (ver anexo 1)

Variable 01: Dieta Cetogénica

- **Definición conceptual:** Patrón dietético caracterizado principalmente por un consumo alto en grasas, proteínas moderadas y muy bajas en carbohidratos.<sup>32</sup>
- **Definición operacional:** Se consideraron investigaciones seleccionadas que indiquen la administración de la dieta cetogénica (DC), la dieta de triglicéridos de cadena media (MCT), la dieta Atkins modificada y el tratamiento de bajo índice glucémico (IGIT) en pacientes menores de 18 años.<sup>33</sup>
- **Indicadores:** Estudios que dividieron en dos grupos grupo con dieta cetogénica y sin dieta cetogénica
- **Escala de medición:** Cuantitativa

Variable 02: Epilepsia refractaria

- **Definición conceptual:** Se considera como epilepsia refractaria a un control insatisfactorio de las convulsiones por los fármacos antiepilépticos (FAEs) o presencia de efectos secundarios incapacitantes de los FAEs, en general se trata de efectos secundarios neurotóxicos dependientes de la dosis.<sup>34</sup>

- **Definición operacional:** Se consideraron investigaciones seleccionadas que indiquen información acerca del tipo y número de convulsiones con la ayuda de exámenes de imagen como el encefalograma (EEG), la tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear en pacientes menores de 18 años en los que está indicada la DC.<sup>34, 35, 36</sup>
- **Indicadores:** Número y porcentaje de reducción o no de convulsiones
- **Escala de medición:** Cualitativa nominal

### 3.3. Población y muestra

**Población:** Artículos científicos de revistas indexadas que relacionaron las variables, Dieta Cetogénica y epilepsia refractaria.

**Muestra:** Estudios incluidos en el análisis de la revisión sistemática que cumplieron con los siguientes criterios:

- **Criterios de inclusión:**
  - Estudios realizados a personas menores de 18 años
  - Estudios que tengan como diseño metodológico ensayos clínicos controlados aleatorizados que investiguen la aplicación de la dieta cetogénica en pacientes con epilepsia refractaria.
  - Estudios en idiomas inglés, español y portugués.
  - Estudios con antigüedad de publicación no mayor de siete años.
  - Considere los siguientes resultados: disminución de convulsiones, tipo de dieta cetogénica, tiempo de aplicación y retiro de DC.
- **Criterios de exclusión:**
  - Estudios no disponibles como texto completo
  - Estudios realizados en pacientes con comorbilidades

- Estudios observacionales realizados en adultos mayores.

**Unidad de análisis:** Artículos científicos que incluyan las variables de investigación “Dieta Cetogénica” y “Epilepsia refractaria”.

### **3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de dato**

#### **Técnica**

La técnica utilizada fue el análisis documental y bibliográfico en estudios de cohorte, la búsqueda se efectuó en la base de datos Scopus, EBSCO, Clinical Key, Pud Med y Proquest y fuentes de consulta como Google Scholar, en los idiomas español, inglés y portugués. Se emplearon los siguientes términos claves para la búsqueda “Ketogenic diet”, “epilepsy refractory” y sus términos relacionados, utilizando la terminología booleana “AND” y “OR”.<sup>37</sup>

#### **Instrumento**

Se utilizó una ficha de selección de información que abarca cuatro aspectos, el primer criterio es el de tamizaje el cual consta de 5 ítems, con ello se realizó el primer filtro para la eliminación de estudios que no cumplan con los ítems; el segundo criterio fue el del diseño el cual consto con 5 ítems, el tercer criterio fue el de intervención el cual consto de dos ítems y por último el cuarto criterio fue el de aspectos éticos el cual consto de dos ítem. Cada pregunta tuvo como respuesta SI o NO, el valor de cada una de las preguntas es 1 en puntuación, si el estudio cumplió con todos los ítems, tendría una puntuación de 17 el cual se considerará como un 100%, con ello realizamos el tamizaje de aquellos estudios que cumplieron con hasta un 70% de los ítems de acuerdo al cumplimiento de los ítems ya mencionados (ver anexo 2).<sup>37</sup>

Además se utilizó el formato de análisis de sesgo de Cochrane que consto con 6 ítems, los cuales calificaron el sesgo como “elevado riesgo (color azul), bajo riesgo (color verde) y poco claro (color rojo), el primer ítem es de sesgo de selección en generación de secuencia aleatoria, el

segundo es sesgo de selección en ocultamiento de la asignación, el tercero es sesgo de notificación de informes selectivos, el cuarto es de sesgo de cegamiento de participantes y personal investigador, el quinto es de sesgo de detección de cegamiento de evaluación de resultados, y el sexto es de deserción y datos de resultados incompletos.

### **3.5. Procedimientos**

Se realizó una búsqueda sistematizada en las bases de datos Scopus, EBSCO, Clinical Key, Pud Med y Proquest y fuentes de consulta Google Scholar, utilizando los siguientes términos en relación a la variable dieta Cetogénica “Ketogenic Diet” OR “KD” OR “medium-chain triglyceride” OR “MCT” OR “modified Atkins diet” OR “MAD” OR “Atkins diet” OR “low glycemic index treatment” OR “IGIT”, entre otros términos MeSH relacionados, los cuales fueron relacionados con la segunda variable epilepsia refractaria con los siguientes términos “epilepsy” OR “epilepsy refractory”, entre otros términos MeSH relacionados; para el aspecto “tipo de Estudios” se utilizaron los términos “Cohort Studies” OR “Cohort Study”, entre otros términos MeSH relacionados, combinando cada aspecto con el término booleano “AND” y “OR” (ANEXO 4).<sup>37</sup>

La búsqueda se realizó desde el 1 de abril hasta el 30 de octubre del año 2021, cerrando así el número de estudios encontrados, en la presente revisión sistemática se trabajó con dos revisores independientes. Una vez se obtuvieron los artículos emitidos de la búsqueda en las diferentes bases de datos se procedió a eliminar los artículos repetidos, artículos que no tengan como población a pacientes menores de 18 años, artículos que tengan más de siete años de antigüedad, una vez se obtuvo los artículos aptos se procedió a filtrar, se utilizó la ficha de selección de información de estudios potenciales, en donde el primer criterio de evaluación fue el de tamizaje seleccionando así estudios que hayan sido revisado por pares, que presente texto completo, que el título esté relacionado con las variables; en el segundo criterio se evaluó el diseño del estudio considerando su metodología, que haya sido aplicado en seres humanos y finalmente que el rango de edad sea en menores de 18

años; finalmente se evaluó el tercer criterio el cual fue el de intervención lo cual incluyó a pacientes con epilepsia refractaria, grupo control y el tipo de DC utilizada, cada pregunta tiene como respuesta SI o NO, el valor de cada una de las preguntas es 1 en puntuación, si el estudio cumple con todos los ítems tendría una puntuación de 17 es decir, un 100%, con ello realizamos el tamizaje de aquellos estudios que cumplan con hasta un 70% de los ítems de acuerdo al cumplimiento de los ítems ya mencionados.<sup>37</sup>

Asimismo se utilizó el análisis de riesgo Cochrane donde se evaluaron los sesgos de aleatorización entre los ensayos el cual describió el método utilizado para generar la secuencia de asignación con suficiente detalle para permitir la evaluación de si debería producir grupos comparables; sesgo de enmascaramiento de atribución describe el método utilizado para disfrazar la secuencia de entradas con suficiente detalle para determinar si las subvenciones de intervención podrían haberse predicho antes o durante la inclusión o no; sesgo de notificación selectiva que indica cómo los autores probaron la capacidad de informar selectivamente los resultados y qué se encontró; otras fuentes de sesgo lo que indica preocupaciones importantes sobre el sesgo que no se han acordado previamente; los sesgos de efecto sobre el cegamiento de los participantes y el personal describieron las medidas utilizadas si las hubo para cegar a los participantes del estudio y al personal a qué personas participan en las intervenciones que recién; el cegamiento del sesgo de detección en la evaluación de resultado describe cualquier medida utilizada si la hubo para cegar al evaluador de resultado a la intervención recibida por el participante; y sesgado incompleto en los datos resultantes que describe la integridad de los datos resultantes.

### **3.6. Método de análisis de datos**

Se elaboró un cuadro resumen el cual permitió identificar la secuencia del proceso de recolección y selección de datos considerando los criterios para incluir o excluirlos del análisis sistemático.<sup>37</sup>

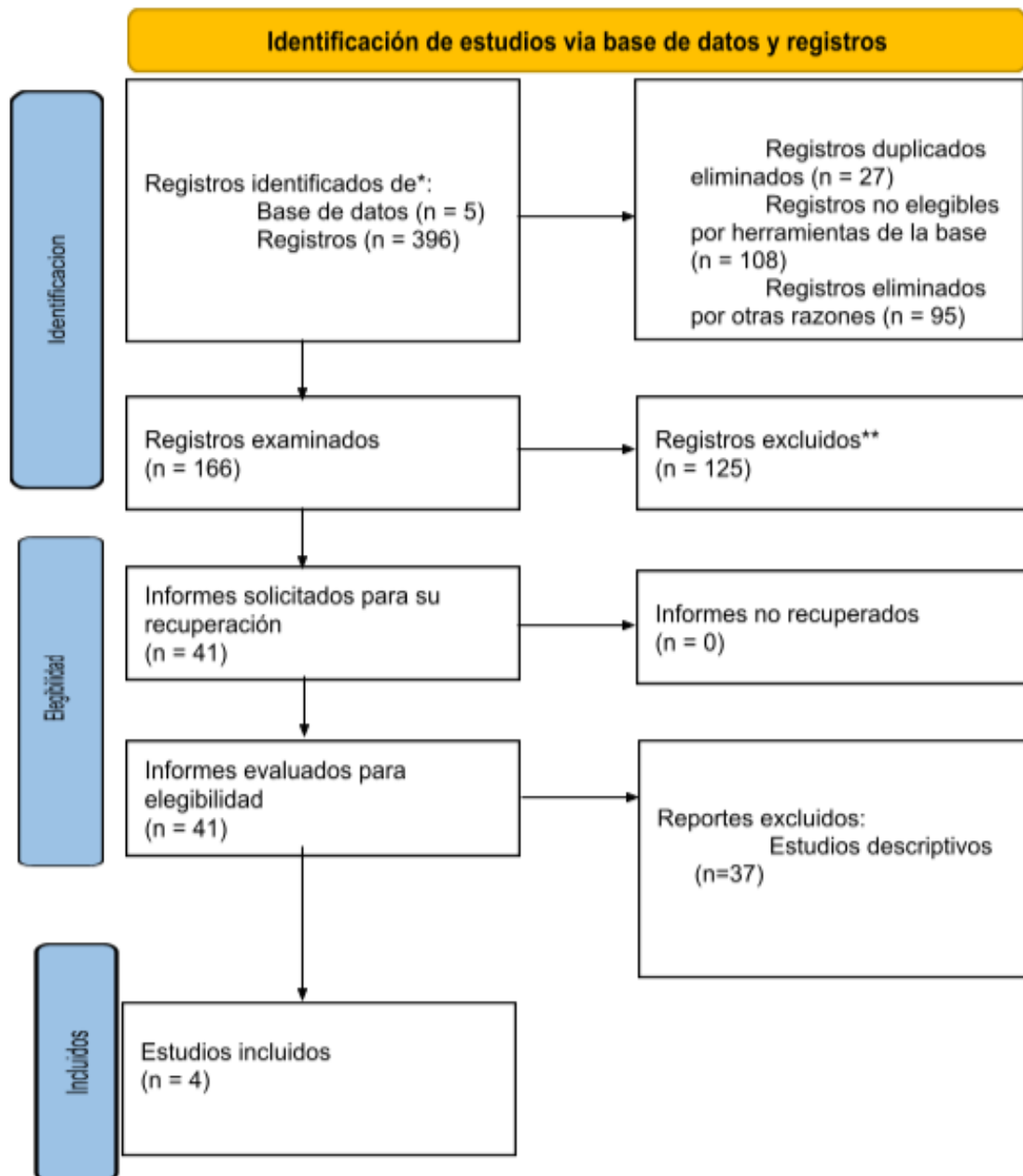
Teniendo los estudios seleccionados se procedió a resumir de manera sistematizada en un cuadro de resultados, en el cual se consideró el autor, el tipo de investigación, el año en el que se ha publicado, las características de los pacientes, el tipo de DC aplicada, el efecto de la DC en los pacientes (si hubo reducción de síntomas o no) y los efectos adversos a largo plazo (si presentó o no).<sup>37</sup>

### **3.7. Aspectos éticos**

El estudio se elaboró considerando aquellos principios generales del código de ética en investigación de la Universidad César Vallejo que aplican a la investigación: competencia profesional y científica, probidad, respeto de la propiedad intelectual, responsabilidad y transparencia.<sup>39</sup>

De acuerdo a la naturaleza de la investigación, se respetaron los derechos de propiedad intelectual de otros investigadores, teniendo en cuenta los artículos 8°, 9° y 15° que indican practicar buenas conductas científicas, tener una cultura anti plagio y denegar la falsificación de datos.<sup>38</sup>

## IV. RESULTADOS



**Figura 1.** Diagrama de flujo para identificación, elegibilidad e inclusión de estudios.



**Tabla 1:** Características extraídas de los artículos observacionales.

<b>Primer Autor (Año de public.)</b>	<b>Diseño de estudio</b>	<b>Participantes (número)</b>	<b>Edad (rango)</b>	<b>Dieta</b>	<b>Tratamiento o Comparativo</b>	<b>Tiempo de seguimiento (meses)</b>	<b>Resultados Significativos (Disminución de convulsiones ≥50%)</b>	<b>Retiro de KD; (cantidad/motivo)</b>
Su (2021) <sup>39</sup>	Estudio de casos; prospectivo	46	3 meses - 18 años	KDC (ratio 4:1) al 5° día; Inicio sin ayuno	-----	6	54.8 % (17/31) RR 45.2% (14/31) NR (Valor p =0.011)	(15/46) 32.6%; 4 (datos incompletos); 5 (factor: niño); 3 (factor: padres); 1 (falta de eficacia); 1 (muerte)
Breu (2021) <sup>40</sup>	Cohortes; retrospectivo	8	1,9 meses a 8,9 años	KDC (ratio 3:1 o 4:1); Inicio con/sin ayuno	-----	12	50.0% (1/2) RR 50.0% (1/2) NR Sin diferencia significativa; 7 días después de iniciada KD	(6/8) 75.0%; 4 (muerte); 1 (efectos adversos); 1 (falta de eficacia)
Al-Baradie (2021) <sup>41</sup>	Cohortes; retrospectivo	31	1 - 14 años	KDC (ratio 4:1) Inicio sin ayuno	-----	18	57.1% (4/7) RR 42.9% (3/7) NR (Valor p =0.000)	(24/31) 77.4%; 24 (datos incompletos)

Liu (2021) <sup>42</sup>	Estudio de casos, prospectivo	41	6m a 36m	KDC (ratio 2:1 - 4:1)	-----	12	82.9% (34/41) RR 17.1% (7/41) NR (Valor p =0.000)	-----
Van der Louw (2019) <sup>43</sup>	Cohortes; retrospectivo	105	1 -18 años	LGTI, MCT, MIXTA (ratio 4.0:1/3,5:1/3, 0:1)	-----	3	62% (62/100) RR 38.0% (38/100) NR (Valor p =0.000)	(5/105) 4.8%: 5 (complicaciones gastrointestinales)
Guzel (2019) <sup>44</sup>	Prospectivo unicéntrico	389	6m a 18 años	KDC (ratio 2.5:1 - 4:1)	-----	12	83.1% (133/160) RR 16.9% (27/160) NR (Valor p =0.000)	(229/389) 58.9% 48 (problemas de cumplimiento); 18 (falta de eficacia); 15 (muerte); 9 (patologías diferentes a convulsiones) 129 (datos incompletos)

Armeno (2019) <sup>45</sup>	Prospectivo	151	0,8 a 17,3 años	KDC (ratio 4:1)	-----	24	74.0% (33/45) RR 26.0% (12/45) NR (Valor p =0.000)	(106/151) 70.2% 22 (dislipidemia); 5 (constipación); 3 (acidosis); 41 (deficiencia de vitaminas/oligoelementos) 31 (datos incompletos)
Baby (2018) <sup>46</sup>	Cohortes; retrospectivo	74	1 a 18 años	KDC (ratio 2:1; 4:1)	-----	12	86.7% (26/30) RR 13.3% (4/30) NR (Valor p =0.000)	(44/74) 59.5%; 2 (hipoglicemia) 1 (hiperamonemia) 1 (vómito y diarrea) 40 (datos incompletos)
Kumada (2018) <sup>47</sup>	Cohortes; retrospectivo	42	3m a 24m	KDC (ratio 3:1, 4:1)	-----	12	69.6% (16/23) RR 30.4% (7/23) NR (Valor p =0.000)	(19/42) 45%; 11 (efectos secundarios); 3 (muerte); 3 (desaparición de convulsiones); 2 (otras razones)

KD: Dieta Cetogénica; KDC: Dieta cetogénica Clásica; LGTI: Dieta cetogénica de bajo índice glucémico; MCT: Dieta cetogénica con triglicéridos de cadena media RR: Respondedor; NR: No Respondedor.

**Tabla 2:** Características de los ensayos clínicos incluidos.

<b>Primer Autor (Año de public.)</b>	<b>Diseño de estudio</b>	<b>Participantes (número)</b>	<b>Edad (rango)</b>	<b>Dieta</b>	<b>Tratamiento Comparativo</b>	<b>Tiempo de seguimiento (meses)</b>	<b>Resultados Significativos (Disminución de convulsiones ≥50%)</b>	<b>Retiro de KD; (cantidad/motivo)</b>
Lakshminarayann (2021) <sup>48</sup>	ECA de brazo abierto	40	2 a 8 años	20 LGTI	20 Control	3	<p><b>Grupo LGTI:</b> 30.0% (6/20) RR 70.0% (14/20) NR (Valor p =0.01)</p> <p><b>Grupo Control:</b> 0% (0/20) RR 100% (20/20) NR (Valor p =0.02)</p>	<p><b>Grupo LGTI:</b> (0/20) 0.0%</p> <p><b>Grupo Control:</b> (0/20) 0.0%</p>
Lambrechts (2017) <sup>49</sup>	ECA	57	1 a 18 años	29 KDC, MCT, MIXTA (ratio	28 Control	4	<p><b>Grupo KD:</b> 50.0% (13/26) RR 50.0% (13/26) NR</p>	<p><b>Grupo KD:</b> (3/29) 10.3%; 1 (Cambio convulsiones de la noche al día); 2</p>

				3:1 Y 4:1)			(Valor p =0.024) <b>Grupo Control</b> 18,2% (4/22) RR 81.8% (18/22) NR (Valor p =0.039)	(Efectos secundarios gastrointestinales) <b>Grupo Control:</b> (6/28)21.4%; 3 (Insatisfacción con el resultado de la aleatorización); 3 (efectos secundarios)
Sharma (2016) <sup>50</sup>	ECA	81	2 a 14 años	41 MAD (10 gramos/ día)	40 Control	3	<b>Grupo MAD:</b> 57.5% (23/40) RR 42.5% (18/40) NR (Valor p =0.09) <b>Grupo Control:</b> 8.0% (3/40) RR 82.0% (37/40) NR (Valor p =0.026)	<b>Grupo MAD:</b> (1/40) 2.5%; 1(Cambio de opinión) <b>Grupo Control:</b> (0/40) 0%

Kim (2016) <sup>51</sup>	ECA	104	1 a 18 años	51 KDC (ratio 4:1)	53 MAD (10g/d<10% carb)	6	<b>Grupo KD:</b> 51.3% (20/39) RR 48.7% (19/39) NR (Valor p =0.474) <b>Grupo MAD:</b> 52.8% (19/36) RR 47.2% (17/36) NR (Valor p =0.321)	<b>Grupo KD:</b> (12/51) 10.3%; 1 (ineficacia de la dieta); 7 (intolerancia); 4 (otros efectos adversos) <b>Grupo MAD:</b> (17/53) 21.4%; 3 (ineficacia de la dieta); 2 (intolerancia); 1 (otros efectos adversos) 11 (datos incompletos)
--------------------------	-----	-----	-------------	-----------------------------	-------------------------------	---	---	---

ECA: ensayo controlado aleatorio MAD.: Dieta Atkins modificada; KD: Dieta Cetogénica; KDC: Dieta cetogénica Clásica; LGTI: Dieta cetogénica de bajo índice glucémico; MCT: Dieta cetogénica con triglicéridos de cadena media RR: Respondedor; NR: No Respondedor.

**Figura 2:** Resumen de riesgo de sesgo de los artículos elegidos basados en 6 dominios, manual de colaboración Cochrane

Autor - Año de publicación	1	2	3	4	5	6	7	Clasificación de sesgo:	
Lakshminarayanan (2021) <sup>48</sup>	Verde	Verde	Rosado	Verde	Verde	Verde	Verde		ELEVADO
Lambrechts (2017) <sup>49</sup>	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde		
Sharma (2016) <sup>50</sup>	Verde	Azul	Rosado	Azul	Verde	Verde	Verde		BAJO
Kim (2016) <sup>51</sup>	Verde	Verde	Rosado	Verde	Verde	Verde	Rosado	POCO CLARO	

1. Generación de secuencia aleatoria
2. Ocultamiento de la asignación
3. Sesgo de notificación de informes selectivos
4. Otras fuentes de sesgo
5. Sesgo de desempeño cegamiento (participantes y personal)
6. Sesgo de detección cegamiento (evaluación de resultados)
7. Dato de resultado incompletos

## V. DISCUSIÓN

En la presente revisión sistemática evaluó la asociación de la dieta cetogénica con la reducción de crisis en pacientes menores de 18 años con epilepsia refractaria. Encontramos que la ingesta de grasa y carbohidratos está dirigida por “ratios”, el cual proporciona la grasa por cada gramo de carbohidratos combinados con proteínas.

La búsqueda arrojó 396 estudios, en PUBMED se halló 120 resultados, en Scholar Google 99 resultados, en Science Direct 139 resultados de los cuales 84 eran artículos originales, en Scopus 38 resultados y finalmente en el buscados Clinical Trials no se encontró ningún resultado. Seguidamente se procedió a eliminar los estudios duplicados los cuales fueron 27, los estudios no elegibles por herramientas de la base los cuales fueron 108 y estudios con información incompleta los cuales fueron 95, quedando así con 166 artículos de los cuales, al ser examinados, 125 pasaron a ser excluidos del estudio, para finalizar se aplicó la ficha de selección a los 41 estudios seleccionados, de los cuales solo 4 de ellos fueron incluidos en el estudio. (ver figura 1)

En la tabla 1 se muestran los estudios observacionales, los cuales utilizan la dieta cetogénica clásica con un rango de ratios entre 2:1- 4:1, siendo estos variados por cada estudio, por otro lado, se observó solo un estudio <sup>43</sup> en el cual utiliza la dieta cetogénica de bajo índice glucémico (LGTI) y la dieta cetogénica de triglicéridos de cadena media (MCT); a pesar de ello en todos los estudios seleccionados se observa que en la proporción de pacientes hubo disminución significativa de las convulsiones ( $p < 0,05$ ) que van del 54,8% al 86,7%; siendo tratamientos respondedores para estos pacientes. Así mismo en esos mismos estudios respecto al tiempo de tratamiento de la dieta cetogénica está en el rango de 3 a 24 meses. Solo el estudio de Breu <sup>40</sup> en un grupo de 8 participantes pacientes pediátricos tratados por epilepsia superrefractaria (SRSE) entre 1 año con 9 meses a 8 años con 9 meses; debido a patologías graves, incluido el síndrome de Alpers, se observó una respuesta inicial del 50% a la dieta cetogénica con ratio de 3:1- 4:1, en el que no hubo de esta manera diferencia significativa entre la proporción de los



respondedores y no respondedores a la dieta. Se presentaron niveles suficientes de cetosis temprano en la mayoría de los pacientes, sin embargo 6 de los 8 participantes no concluyeron el estudio por efectos adversos presentados por la dieta cetogénica, falta de eficacia o muerte.

Asimismo, en el estudio de Van der Louw <sup>43</sup> evaluó a 105 pacientes, de edades entre 1 a 18 años, con tratamiento LGTI, MCT y mixta (ratio 4:01, 3,5:1, 3,0:1), el tratamiento duró 3 meses, teniendo como resultado que el 62% tuvo un resultado respondedor y el 38% no respondedor, este resultado se dio entre 100 participantes, ya que el 4.8% se les cortó el tratamiento por complicaciones gastrointestinales. Además del estudio mencionado se evidencio otros 4 estudios <sup>40, 45, 46, 47</sup> en los cuales hubo deserción de los participantes debido a complicaciones gastrointestinales, en el estudio de Armeno <sup>45</sup> se pudo observar el abandono de participantes por presentar dislipidemias, acidosis y deficiencias de vitaminas y oligoelementos, además en el estudio de Baby <sup>46</sup> se observó la presencia de hipoglucemias. Otra de las razones por la cual se observó el retiro de la DC en los estudios fue por datos incompletos, factor padres o niños, falta de eficacia o desaparición de convulsiones, problemas con el cumplimiento, patologías distintas y en tres estudios se registró decesos <sup>39, 44, 47</sup>. Solo en el estudio de Lui <sup>42</sup> en el cual se utilizó la DC en un ratio de 2:1- 4:1, con 41 participantes, no se evidencio ningún retiro de la DC, por lo contrario, se observó una disminución mayo al 50 % de crisis en el 82.9% de participantes.

A pesar de las evidencias encontradas en los estudios observacionales sobre la eficacia de la DC, existen limitaciones, una de ellas es la falta del grupo control, es decir, en los estudios observacionales seleccionados no encontramos un tratamiento comparativo o tratamiento placebo para comparar la eficacia de la DC frente a la dieta completa o común, debido a ello no pudieron llegar a conclusiones firmes sobre la reducción de crisis epilépticas. Además, requieren un número elevado de participantes, el cual observamos que no todos los estudios cumplen con ello; el tiempo de seguimiento es otro factor limitante hallado en estos estudios, el cual incrementa el índice de deserción.

Concluyendo con los estudios observacionales, procedimos a evaluar a los ensayos clínicos, que le dan mayor peso a la investigación.

La medición de riesgo de sesgo de estos ensayos clínicos se basó en el manual de colaboración Cochrane, herramienta utilizada para medir el sesgo en estudios no aleatorizados, teniendo así una mejor evaluación de los ensayos clínicos seleccionados, clasificándolos por alto, bajo y poco claro riesgo de sesgo.

Mediante la búsqueda sistematizada realizada, se obtuvieron cuatro ensayos clínicos, los cuales fueron medidos con el instrumento de riesgo de sesgo, se pudo observar que uno de los cuatro estudios presentó un riesgo de sesgo bajo en todos los criterios, Lambrechts <sup>49</sup>, el cual demostró ser un estudio fidedigno con resultados muy confiables; además, los estudios de Lakshminarayanan <sup>48</sup>, Sharma <sup>50</sup> y Kim <sup>51</sup> coinciden con el riesgo de sesgo poco claro en selección de notificación; por otro lado, el estudio de Sharma <sup>50</sup> presenta riesgo de sesgo elevado en ocultamiento de asignación y otras fuentes de sesgo, siendo este un estudio con resultados pocos confiables.

Lakshminarayanan <sup>48</sup> en su investigación de ensayo clínico, evaluó a 40 participantes en un rango de edad de 2 a 8 años, 20 de ellos fueron tratados con una dieta LGTI, y el grupo control fueron los 20 restantes, el tratamiento duró 3 meses, teniendo como resultado que el grupo tratado con LGTI: el 30% tuvo un resultado respondedor y el 70% un resultado no respondedor, y del grupo control el 100% tuvo un resultado no respondedor; este estudio muestra como limitación el tamaño de muestra el cual fue pequeño, con un seguimiento breve, además no se realizó un análisis intermedio y finalmente no se tuvieron en cuenta el nivel de convulsiones.

Lambrechts <sup>49</sup> en su investigación de ensayo clínico, evaluaron a 57 pacientes en un rango de edad de 1 a 18 años, 29 de ellos fueron tratados con DC, MCT, MIXTA (ratio 3:1 y 4:1) y en el grupo control fueron 28, el tiempo del tratamiento duró 4 meses, teniendo como resultado que en el grupo tratado con DC el 50% tuvo resultado respondedor y el otro 50% no respondedor, este resultado fue a base de 26 pacientes, ya que el 10% se cortó la DC por cambio de convulsiones y efectos secundarios gastrointestinales. Mientras que del grupo control el 18.2% tuvo resultado respondedor y el 81.8 no respondedor y fue a base de 22 participantes ya que el 21.4% cortaron el tratamiento por insatisfacción con el resultado y efectos secundarios. Por lo tanto, una de las limitaciones fue el corto periodo de estudio.

Sharma <sup>50</sup> en su ensayo clínico, evaluó a 81 participantes de 2 a 14 años de edad, 41 participantes fueron tratados con la dieta Atkins modificada, además 40 de los participantes fueron el grupo control; el estudio tuvo como tiempo de seguimiento 3 meses, teniendo como resultado 23 participantes del grupo tratado con la dieta MAD disminuyeron significativamente las crisis epilépticas, 19 de ellos por lo contrario no respondieron al tratamiento y 1 de ellos abandonaron el estudio por un cambio de opinión; por otro lado 3 participantes del grupo control respondieron al tratamiento placebo disminuyendo más de un 50% de las crisis epilépticas, 37 de ellos no tuvieron respuesta alguna. Las limitaciones de este estudio incluyen la falta de ocultamiento de asignación, el control del número de convulsiones el cual fue monitoreado por los padres y no por profesionales, por lo tanto, se deduce que algunos tipos comunes de convulsiones como las mioclónicas, las de ausencia y las nocturnas hayan pasado desapercibido por los padres.

Kim <sup>51</sup> en su ensayo clínico evaluó a 104 participantes, de los cuales 51 fueron tratados con DC (ratio 4:1) y 53 fueron tratados con MAD (10g/d < 10% carbohidrato); el tratamiento duró 6 meses, teniendo como resultado que el grupo tratado con DC el 51.3% tuvo resultado respondedor y el 48,7% resultado no respondedor y fue a base de 39 participantes, ya que el 10.3% cortó el tratamiento ya que hubo ineficacia en la dieta, intolerancia y otros efectos adversos, mientras que el grupo tratado con MAD el 52.8% tuvo resultado respondedor y el 47.2% no respondedor, este resultado fue a base de 36 participantes, ya que el 21.4% tuvo ineficacia de la dieta, intolerancia, efectos adversos o datos incompletos.

En resumen, en los estudios de Lakshminaravann <sup>48</sup>, Lambrechts <sup>49</sup>, Sharma <sup>50</sup> y Kim <sup>51</sup> se logró observar una respuesta óptima de la DC y sus tipos, respecto a los grupos de control. Sin embargo, se observó grandes diferencias en respuesta al tipo de DC, como por ejemplo la dieta de bajo índice glucémico (LGTI), la cual fue utilizada en el estudio de Lakshminaravann <sup>48</sup> observando que solo un 30% de los participantes respondieron de manera efectiva a este tipo de DC, logrando reducir sus convulsiones diarias. En el estudio de Lambrechts <sup>49</sup> se pudo observar la utilización de la DC clásica, la dieta de triglicéridos de cadena media (MCT) y una dieta mixta, no obstante, se evidencio una similitud de 50% en participantes respondedores y no respondedores los cuales recibieron la DC y sus tipos, a pesar

de ello, respecto al grupo control si se ve una gran diferencia al tener este un 81,8% de participantes no respondedores. Otro de los tipos de DC utilizado en dos de los cuatro estudios <sup>50, 51</sup> fue la dieta Atkins modificada, la cual se evidencio un mayor porcentaje de pacientes respondedores respecto a los dos otros estudios, teniendo un porcentaje de pacientes respondedores mayor al 50%. En el estudio de Kim <sup>51</sup> se utilizó la dieta Atkins modificada como tratamiento comparativo a la DC clásica, en la DC clásica se evidencio un 51.3% de pacientes respondedores y en la dieta Atkins modificada un 52.8% de pacientes respondedores en la reducción de convulsiones, teniendo estas como diferencia un 1.5% a favor de la dieta Atkins modificada, esto se pudo manifestar en una mejor tolerancia y menor porcentaje de efectos adversos respecto a la DC clásica.

Los ensayos clínicos descritos tuvieron como criterios de exclusión antecedentes de terapias dietéticas previas, antecedentes de dislipidemias, cálculos renales o cualquier trastorno metabólico que esté contraindicada una dieta alta en grasas; incluyeron a participantes con convulsiones persistentes diariamente o más de 7 a la semana, a pesar del uso apropiado de al menos dos fármacos; los participantes tuvieron un seguimiento ambulatorio en los días de visita programados mensualmente, en los cuales se evaluaron la frecuencia y gravedad de las convulsiones, los efectos secundarios, además, de los exámenes bioquímicos de sangre y orina; en estos ensayos se brindó a los padres una lista de alimentos permitidos y no permitidos, junto a la asesoría de un dietista el cual brindó recomendaciones específicas por edad y peso.

Otro factor mencionado fue el de la utilización de FAEs junto con la aplicación de la DC, lo cual los autores relacionan a la DC como una ayuda para el óptimo funcionamiento de los FAEs, no obstante, diversos estudios encontrados indican que las concentraciones séricas de los FAEs pueden reducirse sustancialmente cuando se combina con la DC contrarrestando así el efecto anticonvulsivo de los FAEs. <sup>52, 53, 54, 55</sup>

Una de las limitaciones de este estudio fue el poco hallazgo de ensayos clínicos en las bases de datos, además los ensayos clínicos encontrados fueron no elegibles por herramientas de base, es decir, no lograron cumplir con los criterios de inclusión, además de no alcanzar el puntaje mínimo requerido de la ficha de

selección utilizada en esta revisión sistemática, por lo tanto, no lograron ser seleccionados por no presentar resultados confiables; se pudo observar que existen una mayor cantidad de estudios observacionales relacionados con la dieta cetogénica y la epilepsia refractaria.

## VI. CONCLUSIONES

1. Se observó una disminución significativa de las convulsiones ( $p < 0,05$ ) que van del 50% al 86,7%; siendo la DC un tratamiento respondedor para pacientes con epilepsia refractaria, disminuyendo el número y gravedad de convulsiones presentadas en los pacientes, siendo una dieta factible, eficaz y bien tolerada en la mayoría de pacientes con epilepsia refractaria menores de 18 años, pese a ello se necesitan más evidencias científicas para afirmar que la dieta cetogénica puede ser efectiva a largo plazo.
2. Respecto a los estudios observacionales seleccionados, se mostró el uso de la DC clásica en su mayoría, solo un estudio utilizó la dieta de bajo índice glucémico, la dieta de triglicéridos de cadena media y mixta, a pesar de ello no se manifestó diferencia alguna respecto a la DC clásica ya que en todos los estudios se observó una respuesta mayor al 50% de reducción de convulsiones, no obstante, al no presentar un grupo control, no se podría llegar a una conclusión veraz de la eficacia de la DC, además de no poder diferenciar la efectividad de los tipos de DC utilizados. No obstante, los efectos adversos manifestados en estos estudios fueron en su mayoría problemas gastrointestinales, siendo estos fáciles de manejar y revertir; en una menor proporción se evidenciaron dislipidemias, retraso de crecimiento y otros efectos menos frecuentes, además, estos efectos fueron evidenciados en el tiempo de realización de los estudios, el cual se podría denominar como efectos a corto plazo, sin embargo, para llegar a una conclusión más concreta se necesita más estudios de los efectos secundarios a largo plazo.
3. Se analizaron cuatro ensayos clínicos, en los cuales se observó la utilización de la dieta Atkins modificada, teniendo esta una mejor respuesta en reducción de crisis epilépticas, teniendo un porcentaje mayor al 50% de pacientes respondedores, mostrando una mejor tolerabilidad y menor porcentaje de efectos adversos, respecto a los otros tipos de DC utilizadas.
4. Gracias al análisis de sesgo se pudo concluir que sólo el estudio de Sharma<sup>50</sup>, de los cuatro ensayos clínicos seleccionados, presenta un riesgo de sesgo elevado, siendo este un estudio con resultados poco confiables.

## **VII. RECOMENDACIONES**

- Se recomienda realizar un protocolo adecuado para el seguimiento y monitoreo de los pacientes, el cual deberá ser aplicado por un profesional capacitado, o por lo contrario realizar capacitaciones a los padres o cuidadores de los pacientes para un mejor seguimiento y monitoreo del número y gravedad de convulsiones.
- Realizar estudios con un mayor tiempo de duración, para lograr evidenciar los efectos a largo plazo de la DC.
- Se recomienda una mejor adecuación de las dietas cetogénicas, de manera más individualizada, pudiendo lograr una mejor tolerancia y reducción de algunos efectos adversos ya evidenciados.

## REFERENCIAS:

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). WHO Director-General's remarks 20 June 2019 [Internet]. 2021 [citado 18 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy#:~:text=En%20todo%20el%20mundo%2C%20unos,de%20ingresos%20bajos%20y%20medianos.>
2. Burneo J, Steven D, Arango M, Zapata W, Vásquez C et al. La cirugía de epilepsia y el establecimiento de programas quirúrgicos en el Perú: El proyecto de colaboración entre Perú y Canadá. Revista Neuropsiquiátrica [Internet]. 2017 [citado 06 de mayo de 2021]; vol(80). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20453/rnp.v80i3.3155>
3. Vásquez S, Jaramillo P, Montoya L, Apraez L. Dieta Cetogénica como tratamiento de la epilepsia refractaria durante la infancia: revisión práctica de la literatura. Rev, Mexicana de Neurociencia [Internet]. 2018 [citado 06 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2019/rmn191c.pdf>
4. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Epilepsia [Internet]. 2018 [citado 06 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/epi.14596>
5. Yang H, Shan W, Zhu F, Wu J, Wang Q. Ketone Bodies in Neurological Diseases: Focus on Neuroprotection and Underlying Mechanisms. Frontiers in Neurology [Internet]. 2019 [citado 06 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00585>
6. Castro F, Heresi C. Dieta cetogénica para el manejo de la epilepsia farmacorresistente en pediatría. Revista chilena de pediatría [Internet]. 2020 [citado 06 de mayo de 2021]; (91):5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.32641/rchped.vi91i5.3319>
7. Araya F, Celis A, Rodríguez C, Silva C, Silva Y, Toro B. Effectiveness of a ketogenic diet in children with refractory epilepsy: A systematic review.



- Neurology review [Internet]. 2016 [citado 06 de mayo de 2021]. Disponible en: doi:10.33588/rn.6210.2015487
8. Sourbron J, Klinkenberg S, Kuijk S, Lagae L, Lambrechts D, Braakman H et al. Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. Child's Nervous System [Internet]. 2020 [citado 06 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04578-7>
  9. Cai Q, Zhong Z, Lou R, Gan J, Li S, Mu D 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 [Internet]. 2017 [citado 06 de mayo de 2021]. Disponible en: doi: 10.1007/s12519-017-0053-2
  10. Goswami J, Sharma S. Current Perspectives On The Role Of The Ketogenic Diet In Epilepsy Management. Dove Press journal: Neuropsychiatric Disease and Treatment [Internet]. 2018 [citado 06 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://doi.org/10.2147/NDT.S201862>
  11. Zarnowska I. Therapeutic Use of the Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy: What We Know and What Still Needs to Be Learned. Nutrients [Internet]. 2020 [citado 06 de mayo de 2021]. Disponible en: doi:10.3390/nu12092616
  12. Berkel A, Ijff D, Verkuyl J. Cognitive benefits of the ketogenic diet in patients with epilepsy: A systematic overview. Epilepsy & Behavior [Internet]. 2018 [citado 06 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.004>
  13. Murugan M, Boison D. Ketogenic diet, neuroprotection, and antiepileptogenesis. Epilepsy Research [Internet]. 2020 [citado 06 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2020.106444>
  14. Sinha S, Kossoff E. The Ketogenic Diet. The Neurologist [Internet]. 2005 [citado 06 de mayo de 2021]; (11):3. Disponible en: doi:10.1097/01.nrl.0000160818.58821.d2

15. Hartman A, Vining E. Clinical Aspects of the Ketogenic Diet. *Epilepsia* [Internet]. 2007 [citado 06 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00914.x>
16. Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic Diet. *Le Journal Canadien des Sciences Neurologiques* [Internet]. 2013 [citado 06 de mayo de 2021]. Disponible en: doi: 10.1017/s0317167100013676
17. Walczyk T, Wick J. The Ketogenic Diet: Making a Comeback. *The Consultant Pharmacist* [Internet]. 2017 [citado 06 de mayo de 2021]; (32):7. Disponible en: doi: 10.4140/TCP.n.2017.388
18. O'Neill B, Raggi P. The ketogenic diet: Pros and cons. *Atherosclerosis* [Internet]. 2019 [citado 06 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.021>
19. Jae-Moon K. Ketogenic diet: Old treatment, new beginning. *Clinical Neurophysiology Practice* [Internet]. 2017 [citado 06 de mayo de 2021]. Disponible en: doi:10.1016/j.cnp.2017.07.001
20. Minghui R. Epilepsy: a public health imperative. *World Health Organization* [Internet]. 2019 [citado 16 de mayo de 2021]. Disponible en: file:///D:/Users/Workstation/Downloads/9789241515931-eng.pdf
21. Hirsch L, Gaspard N, Baalen A, Nababout R, Demeret S, Loddenkemper T. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia* [Internet]. 2018 [citado 16 de mayo de 2021]. Disponible en: doi: 10.1111/epi.14016
22. Lawal M, Omobayo H, Lawal K. Epilepsy: pathophysiology, clinical manifestations and treatment options. *Clinical* [Internet]. 2017 [citado 16 de mayo de 2021]. Disponible en: doi.org/10.12968/bjnn.2018.14.2.58
23. Falco J. Epilepsy Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Seminars in Neurology* [Internet]. 2020 [citado 16 de mayo de 2021]. Disponible en: doi: 10.1055/s-0040-1718719

24. Fisher R, Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Official Journal of the International League Against Epilepsy [Internet]. 2005 [citado 16 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>
25. Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, Behtari M, Khamaneh S, Raeisi S. Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. Nutritional Neuroscience [Internet]. 2019 [citado 16 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1627769>
26. Youngson N, Morris M, Ballard W. The mechanisms mediating the antiepileptic effects of the ketogenic diet, and potential opportunities for improvement with metabolism-altering drugs. Seizure [Internet]. 2017 [citado 16 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.09.005>
27. Bough K. Energy metabolism as part of the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. Official Journal of the International League Against Epilepsy [Internet]. 2008 [citado 16 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01846.x>
28. Azevedo de Lima P, Pereira de Brito L, Teixeira N. Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. Clinics [Internet]. 2014 [citado 16 de mayo de 2021]; (10):699-705. Disponible en: doi:10.6061/clinics/2014(10)09
29. Rogawski M, Loscher W, Rho J. Mechanisms of Action of Antiseizure Drugs and the Ketogenic Diet. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine [Internet]. 2016 [citado 16 de mayo de 2021]. Disponible en: doi:10.1101/cshperspect.a022780
30. Ułamek-Koziol M, Czuczwar S, Januszewski S, Pluta R. Ketogenic Diet and Epilepsy. Nutrients [Internet]. 2019 [citado 16 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu11102510>
31. Calderón N, Betancourt L, Hernandez L, Rada P. A ketogenic diet modifies glutamate, gamma-aminobutyric acid and agmatine levels in the hippocampus of rats: A microdialysis study. Neuroscience Letters [Internet].

- 2017 [citado 16 de mayo de 2021]; (642):158-162. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.02.014>
32. Masood W, Annamaraju P, Uppaluri K. Ketogenic Diet. National Center for Biotechnology Information (NCBI) [Internet]. 2020 [citado 16 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499830/>
33. Miranda M, Turner Z, Magrath. Alternative diets to the classical ketogenic diet, Can we be more liberal?. Epilepsy Research [Internet]. 2012 [citado 16 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2012.06.007>
34. Lopez F, Rodriguez X, Gil A, Carreño M, Serratosa J, Villanueva V et al. Drug-resistant epilepsy: Definition and treatment alternatives. Neurology [Internet]. 2015 [citado 16 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2014.04.002>
35. Frances J. Refractory Epilepsy: Clinical Overview. Epilepsia [Internet]. 2007 [citado 16 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00992.x>
36. Mohanraj R, Brodie M. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. European Journal of Neurology [Internet]. 2015 [citado 16 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01215.x>
37. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration [Internet]. 2011 [citado 16 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.cochrane-handbook.org/>
38. Universidad Cesar Vallejo. Resolución de consejo universitario N°0126-2017/UCV. 2017 mayo 23 [citado 16 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ucv.edu.pe/wp-content/uploads/2020/09/C%C3%93DIGO-DE-%C3%89TICA-1.pdf>
39. Su T-Y, Hung P-L, Chen C, Lin Y-J, Peng S-J. Graph Theory-Based Electroencephalographic Connectivity and Its Association with Ketogenic Diet Effectiveness in Epileptic Children. Nutrients [Internet]. 2021 Julio 1 [citado 11 de septiembre 2021]; 13(7):2186. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/7/2186>

40. Breu M, Häfele C, Glatter S, Trimmel-Schwahofer P, Golej J, Male C, et al. Ketogenic Diet in the Treatment of Super-Refractory Status Epilepticus at a Pediatric Intensive Care Unit: A Single-Center Experience. *Frontiers in Neurology*. 2021 junio 3; 12.
41. Al-Baradie RS, Alshammari A, Alajmi M, Bashir S. The role of ketogenic diet in controlling epileptic seizures. *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)* [Internet]. 2021 enero 1 [citado 11 de septiembre 2021]; 26(1):103–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33530052/>
42. Liu Y, Wang J, Gao Z, Xu L, Kong L. Ketogenic diet and growth in Chinese infants with refractory epilepsy. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2021 [citado 11 de septiembre 2021]; 30(1):113–21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33787047/>
43. Van der Louw E, Olieman J, Poley MJ, Wesstein T, Vehmeijer F, Catsman-Berrevoets C, et al. Outpatient initiation of the ketogenic diet in children with pharmaco-resistant epilepsy: An effectiveness, safety and economic perspective. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2019 septiembre; 23(5):740–8.
44. 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. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2019 enero; 23(1):143–51.
45. Armeno M, Verini A, del Pino M, Araujo MB, Mestre G, Reyes G, et al. A Prospective Study on Changes in Nutritional Status and Growth Following Two Years of Ketogenic Diet (KD) Therapy in Children with Refractory Epilepsy. *Nutrients*. 2019 julio 14; 11(7):1596.
46. 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*. 2018 mayo; 58:41–6.
47. Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H. Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study. *Brain and Development*. 2018 marzo; 40(3):188–95.

48. 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 marzo; 171:106574.
49. 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* [Internet]. 2017 [citado 11 de septiembre 2021]; 135(2):231–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27027847>
50. 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 noviembre; 127:152–9.
51. Kim JA, Yoon J-R, 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* [Internet]. 2016 enero 1 [citado 11 de septiembre 2021]; 57(1):51–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26662710/>
52. Heo G, Kim SH, Chang MJ. Effect of ketogenic diet and other dietary therapies on anti-epileptic drug concentrations in patients with epilepsy. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2017 junio 18; 42(6):758–64.
53. Kverneland M, Taubøll E, Selmer KK, Iversen PO, Nakken KO. Modified Atkins diet may reduce serum concentrations of antiepileptic drugs. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2014 octubre 14; 131(3):187–90.
54. Kverneland M, Tauboll E, Molteberg E, Veierød MB, Selmer KK, Nakken KO, et al. Pharmacokinetic interaction between modified Atkins diet and antiepileptic drugs in adults with drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*. 2019 octubre 10; 60(11):2235–44.
55. Welzel T, Ziesenitz VC, Weber P, Datta AN, Anker JN, Gotta V. Drug–drug and drug–food interactions in an infant with early-onset SCN2A epilepsy treated with carbamazepine, phenytoin and a ketogenic diet. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2020 agosto 13; 87(3):1568–73.

## ANEXOS

### Anexo 1: Matriz de Operacionalización de Variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN
Dieta Cetogénica	Patrón dietético caracterizado principalmente por un consumo alto en grasas, proteínas moderadas y muy bajas en carbohidratos. <sup>32</sup>	Se consideraron investigaciones seleccionadas que indiquen la administración de la dieta cetogénica (DC), la dieta de triglicéridos de cadena media (MCT), la dieta Atkins modificada y el tratamiento de bajo índice glucémico (IGIT) en pacientes menores de 18 años. <sup>33</sup>	Estudios que dividieron a los participantes en dos grupos, grupo con dieta cetogénica y sin dieta cetogénica	Cualitativa nominal

Epilepsia refractaria	Se considera como epilepsia refractaria a un control insatisfactorio de las crisis por los fármacos antiepilépticos (FAEs) o presencia de efectos secundarios incapacitantes de los FAEs, en general se trata de efectos secundarios neurotóxicos dependientes de la dosis. <sup>34</sup>	Se consideraron investigaciones seleccionadas que indiquen información acerca del tipo y número de convulsiones con la ayuda de exámenes de imagen como el encefalograma, la tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear en pacientes menores de 18 años en los que está indicada la DC. <sup>34,35,36</sup>	Número y porcentaje de reducción o no de convulsiones	Cuantitativa
-----------------------	---	---	---	--------------

## Anexo 2: Ficha de recolección de artículos

Título de estudio			
Criterios	Ítems	Respuesta	Puntuación
Criterio de Tamizaje	Revisado por pares	Sí ( ) No ( )	1
	Presenta texto completo en línea y/o que sea	Sí ( ) No ( )	1



	descargable directamente o por herramientas externas		
	Título relacionado con las variables	Sí ( ) No ( )	1
	El resumen indica objetivos, metodología, resultados y conclusiones	Sí ( ) No ( )	1
	Estudio en idioma inglés, español y portugués	Sí ( ) No ( )	1
	Estudio con antigüedad de publicación no mayor de siete años	Sí ( ) No ( )	1
<b>Diseño</b>	¿Es un estudio de diseño metodológico de cohorte?	Sí ( ) No ( )	1
	¿Es un estudio de ensayo clínico?	Sí ( ) No ( )	1
	¿Es un estudio realizado en seres humanos?	Sí ( ) No ( )	1
	¿Se estudia a pacientes menores de 18 años de edad?	Sí ( ) No ( )	1
<b>Intervención</b>	¿Los pacientes presentan epilepsia refractaria?	Sí ( ) No ( )	1
	¿El grupo de los casos lleva una DC o alguno de los tipos de DC?	Sí ( ) No ( )	1

	¿El grupo control no lleva una DC ni ningún tipo de DC?	Sí ( ) No ( )	1
	Indica los grupos con tratamiento de dieta cetogénica, bien definidos (dosis y/o cantidad, días de tratamiento)	Sí ( ) No ( )	1
	Indica como fue el protocolo de adherencia de los participantes	Sí ( ) No ( )	1
<b>Aspectos éticos</b>	Indica el consentimiento informado de los tutores de los pacientes	Sí ( ) No ( )	1
	Aprobado por un comité de ética	Sí ( ) No ( )	1
		<b>Total</b>	<b>17</b>

### **Anexo 3: Formato de evaluación por juicio de expertos**

Respetado juez, usted ha sido seleccionado para evaluar el instrumento de recolección de artículos. Su participación será fundamental para las evidencias de la validez del constructo basada en el contenido de la prueba.

Agradezco anticipadamente su valiosa contribución.

#### **1. DATOS PERSONALES** (Por favor sírvase completar la información)

**Nombres y apellidos:**

**Profesión:**

**Grado académico:**

**Afiliación institucional:**

**Área de experiencia profesional:**

## **2. INFORMACIÓN DEL INSTRUMENTO**

**Denominación de la prueba:**

Instrumento de recolección de artículos

**Autora:**

Li Solorzano, Eliana Gabriela

**Procedencia:**

Elaborado por los autores

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1. Objetivo General**

Analizar evidencias que demuestren la eficacia de la DC como tratamiento en pacientes menores de 18 años con epilepsia refractaria.

### **3.2. Objetivos Específicos**

Analizar los estudios observacionales sobre la dieta cetogénica empleada en el tratamiento de pacientes menores de 18 años con epilepsia refractaria, presentes en artículos seleccionados, analizar los ensayos clínicos seleccionados sobre el tratamiento de la dieta cetogénica en pacientes menores de 18 años con epilepsia refractaria y realizar análisis de sesgo de los ensayos clínicos incluidos en la presente revisión sistemática.

## **4. CARACTERÍSTICAS DE LA PRUEBA:**

Se utilizará una ficha de selección de información que abarca cuatro aspectos, el primer criterio es el de tamizaje el cual consta de 5 ítems, con ello se realizará el primer filtro para la eliminación de estudios que no cumplan con los ítems; el segundo criterio es el del diseño el cual consta con 5 ítems, el tercer criterio es el de intervención el cual consta de dos ítems y por último el

cuarto criterio es el de aspectos éticos el cual consta de dos ítems. Cada pregunta tiene como respuesta SI o NO, el valor de cada una de las preguntas es 1 en puntuación, si el estudio cumple con todos los ítems tendría una puntuación de 17 el cual será el 100%, con ello realizaremos el tamizaje de aquellos estudios que cumplan con hasta un 70% de los ítems de acuerdo al cumplimiento de los ítems ya mencionados.

## 5. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES:

Variable 01: Dieta Cetogénica

- **Definición conceptual:** Patrón dietético caracterizado principalmente por un consumo alto en grasas, proteínas moderadas y muy bajas en carbohidratos.
- **Definición operacional:** Se considerarán investigaciones seleccionadas que indiquen la administración de la dieta cetogénica (DC), la dieta de triglicéridos de cadena media (MCT), la dieta Atkins modificada y el tratamiento de bajo índice glucémico (IGIT) en pacientes pediátricos.<sup>33</sup>
- **Indicadores:** Estudios que dividieron en dos grupos grupo con dieta cetogénica y sin dieta cetogénica
- **Escala de medición:** Cualitativa nominal

Variable 02: Epilepsia refractaria

- **Definición conceptual:** Se considera como epilepsia refractaria a un control insatisfactorio de las crisis por los fármacos antiepilépticos (FAEs) o presencia de efectos secundarios incapacitantes de los FAEs, en general se trata de efectos secundarios neurotóxicos dependientes de la dosis.<sup>34</sup>
- **Definición operacional:** Se considerarán investigaciones seleccionadas que indiquen información acerca del tipo y número de convulsiones con la ayuda de exámenes de imagen como el encefalograma (EEG), la tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear en pacientes pediátricos en los que está indicada la DC.
- **Indicadores:** Paciente con diagnóstico de epilepsia y sin diagnóstico de epilepsia
- **Escala de medición:** Cualitativa nominal

## INSTRUCCIONES PARA EL JUEZ

A continuación, encontrará la siguiente tabla en la que se le solicita que por favor marque con (X) y, comente para su mejora.

<b>Criterios</b>	<b>N°</b>	<b>Ítems</b>	<b>Esencial</b>	<b>Útil pero prescindible</b>	<b>Innecesario</b>	<b>Sugerencias</b>
<b>Criterio de Tamizaje</b>	1	Revisado por pares				
	2	Presenta texto completo en línea y/o que sea descargable directamente o por herramientas externas				
	3	Título relacionado con las variables				
	4	El resumen indica objetivos, metodología, resultados y conclusiones				
	5	Estudio en idioma inglés o español				

	6	Estudio con antigüedad de publicación no mayor de siete años				
<b>Diseño</b>	7	¿Es un estudio de diseño metodológico de cohorte?				
	8	¿Es un estudio de ensayo clínico?				
	9	¿Es un estudio realizado en seres humanos?				
	10	¿Se estudia a pacientes menores de 18 años de edad?				
<b>Intervención</b>	11	¿Los pacientes presentan epilepsia refractaria?				
	12	¿El grupo de los casos lleva una DC o alguno de los tipos de DC?				

	13	¿El grupo control no lleva una DC ni ningún tipo de DC?				
	14	Indica los grupos con tratamiento de dieta cetogénica, bien definidos (dosis y/o cantidad, días de tratamiento)				
	15	Indica como fue el protocolo de adherencia de los participantes				
<b>Aspectos éticos</b>	16	Indica el consentimiento informado de los tutores de los pacientes				
	17	Aprobado por un comité de ética				
					<b>Total</b>	17

**APRECIACIONES U OBSERVACIONES GENERALES:**

\* Colocar el nombre completo de DC en los objetivos

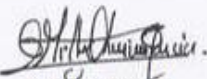
\*\*Es importante pero prescindible ya que lo ideal es leer el artículo completo para extraer la información.

\*\*\*Podrían considerar también artículos en portugués ya que hay mucha información actualizada en ese idioma.

**NOMBRE:**

**FIRMA:**

**DNI:**



CBP: 1730

---

Nérida Milly Esther Otiniano García  
DNI: 17820984  
CBP: 1730



---

Cinthya Stephany Neglia Cermeño  
DNI: 45238320



---

Abnel Artnur Calderón Peña  
BIÓLOGO  
C.B.P. 8095  
DNI: 00252147



---

Bustamante Gallo Jackeline del Pilar  
DNI: 43494355



#### Anexo 4: Algoritmo de búsqueda por base de datos

Buscador	Métodos Booleanos
Scopus	"Ketogenic Diet AND Epilepsy" OR "Diets, Ketogenic AND Epilepsy" OR "Ketogenic Diets AND Epilepsy" OR "KD AND Epilepsy" OR "Ketogenic Diet AND Epilepsy Refractory" OR "Diets, Ketogenic AND Epilepsy Refractory" OR "Ketogenic Diets AND Epilepsy Refractory" OR "KD AND Epilepsy Refractory" OR "Ketogenic Diet AND Drug Resistant Epilepsies" OR "Diets, Ketogenic AND Drug Resistant Epilepsies" OR "Ketogenic Diets AND Drug Resistant Epilepsies" OR "KD AND Drug Resistant Epilepsies" OR "Ketogenic Diet AND Medication Resistant Epilepsy" OR "Diets, Ketogenic AND Medication Resistant Epilepsy" OR "Ketogenic Diets AND Medication Resistant Epilepsy" OR "KD AND Medication Resistant Epilepsy" OR "Medium-chain Triglyceride AND Epilepsy" OR "MCT AND Epilepsy" OR "Modified Atkins Diet AND Epilepsy" OR "MAD AND Epilepsy" OR "Atkins Diet AND Epilepsy" OR "Diet, High Protein Low Carbohydrate AND Epilepsy" OR "Carbohydrate Restricted High Protein Diet AND Epilepsy" OR "Low Glycemic Index Treatment AND Epilepsy" OR "IGIT AND Epilepsy" OR "Medium-chain Triglyceride AND Epilepsy Refractory" OR "MCT AND Epilepsy Refractory" OR "Modified Atkins Diet AND Epilepsy Refractory" OR "MAD AND Epilepsy Refractory" OR "Atkins Diet AND Epilepsy Refractory" OR "Diet, High Protein Low Carbohydrate AND Epilepsy Refractory" OR "Carbohydrate Restricted High Protein Diet AND Epilepsy Refractory" OR "Low Glycemic Index Treatment AND Epilepsy Refractory" OR "IGIT AND Epilepsy Refractory" OR "Medium-chain Triglyceride AND Drug Resistant

	<p>Epilepsies” OR “MCT AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Modified Atkins Diet AND Drug Resistant Epilepsies” OR “MAD AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Atkins Diet AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Diet, High Protein Low Carbohydrate AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Carbohydrate Restricted High Protein Diet AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Low Glycemic Index Treatment AND Drug Resistant Epilepsies” OR “IGIT AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Medium-chain Triglyceride AND Medication Resistant Epilepsy” OR “MCT AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Modified Atkins Diet AND Medication Resistant Epilepsy” OR “MAD AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Atkins Diet AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Diet, High Protein Low Carbohydrate AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Carbohydrate Restricted High Protein Diet AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Low Glycemic Index Treatment AND Medication Resistant Epilepsy” OR “IGIT AND Medication Resistant Epilepsy”</p>
<p>EBSCO</p>	<p>“Ketogenic Diet AND Epilepsy” OR “Diets, Ketogenic AND Epilepsy” OR “Ketogenic Diets AND Epilepsy” OR “KD AND Epilepsy” OR “Ketogenic Diet AND Epilepsy Refractory” OR “Diets, Ketogenic AND Epilepsy Refractory” OR “Ketogenic Diets AND Epilepsy Refractory” OR “KD AND Epilepsy Refractory” OR “Ketogenic Diet AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Diets, Ketogenic AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Ketogenic Diets AND Drug Resistant Epilepsies” OR “KD AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Ketogenic Diet AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Diets, Ketogenic AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Ketogenic Diets AND Medication Resistant Epilepsy” OR “KD AND Medication Resistant Epilepsy” OR</p>

	<p>“Medium-chain Triglyceride AND Epilepsy” OR “MCT AND Epilepsy” OR “Modified Atkins Diet AND Epilepsy” OR “MAD AND Epilepsy” OR “Atkins Diet AND Epilepsy” OR “Diet, High Protein Low Carbohydrate AND Epilepsy” OR “Carbohydrate Restricted High Protein Diet AND Epilepsy” OR “Low Glycemic Index Treatment AND Epilepsy” OR “IGIT AND Epilepsy” OR “Medium-chain Triglyceride AND Epilepsy Refractory” OR “MCT AND Epilepsy Refractory” OR “Modified Atkins Diet AND Epilepsy Refractory” OR “MAD AND Epilepsy Refractory” OR “Atkins Diet AND Epilepsy Refractory” OR “Diet, High Protein Low Carbohydrate AND Epilepsy Refractory” OR “Carbohydrate Restricted High Protein Diet AND Epilepsy Refractory” OR “Low Glycemic Index Treatment AND Epilepsy Refractory” OR “IGIT AND Epilepsy Refractory” OR “Medium-chain Triglyceride AND Drug Resistant Epilepsies” OR “MCT AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Modified Atkins Diet AND Drug Resistant Epilepsies” OR “MAD AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Atkins Diet AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Diet, High Protein Low Carbohydrate AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Carbohydrate Restricted High Protein Diet AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Low Glycemic Index Treatment AND Drug Resistant Epilepsies” OR “IGIT AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Medium-chain Triglyceride AND Medication Resistant Epilepsy” OR “MCT AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Modified Atkins Diet AND Medication Resistant Epilepsy” OR “MAD AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Atkins Diet AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Diet, High Protein Low Carbohydrate AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Carbohydrate Restricted High Protein Diet AND</p>
--	---

	Medication Resistant Epilepsy” OR “Low Glycemic Index Treatment AND Medication Resistant Epilepsy” OR “IGIT AND Medication Resistant Epilepsy”
Clinical Key	“Ketogenic Diet AND Epilepsy” OR “Diets, Ketogenic AND Epilepsy” OR “Ketogenic Diets AND Epilepsy” OR “KD AND Epilepsy” OR “Ketogenic Diet AND Epilepsy Refractory” OR “Diets, Ketogenic AND Epilepsy Refractory” OR “Ketogenic Diets AND Epilepsy Refractory” OR “KD AND Epilepsy Refractory” OR “Ketogenic Diet AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Diets, Ketogenic AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Ketogenic Diets AND Drug Resistant Epilepsies” OR “KD AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Ketogenic Diet AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Diets, Ketogenic AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Ketogenic Diets AND Medication Resistant Epilepsy” OR “KD AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Medium-chain Triglyceride AND Epilepsy” OR “MCT AND Epilepsy” OR “Modified Atkins Diet AND Epilepsy” OR “MAD AND Epilepsy” OR “Atkins Diet AND Epilepsy” OR “Diet, High Protein Low Carbohydrate AND Epilepsy” OR “Carbohydrate Restricted High Protein Diet AND Epilepsy” OR “Low Glycemic Index Treatment AND Epilepsy” OR “IGIT AND Epilepsy” OR “Medium-chain Triglyceride AND Epilepsy Refractory” OR “MCT AND Epilepsy Refractory” OR “Modified Atkins Diet AND Epilepsy Refractory” OR “MAD AND Epilepsy Refractory” OR “Atkins Diet AND Epilepsy Refractory” OR “Diet, High Protein Low Carbohydrate AND Epilepsy Refractory” OR “Carbohydrate Restricted High Protein Diet AND Epilepsy Refractory” OR “Low Glycemic Index Treatment AND Epilepsy Refractory” OR “IGIT AND Epilepsy Refractory” OR “Medium-chain Triglyceride AND Drug Resistant

	<p>Epilepsies” OR “MCT AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Modified Atkins Diet AND Drug Resistant Epilepsies” OR “MAD AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Atkins Diet AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Diet, High Protein Low Carbohydrate AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Carbohydrate Restricted High Protein Diet AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Low Glycemic Index Treatment AND Drug Resistant Epilepsies” OR “IGIT AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Medium-chain Triglyceride AND Medication Resistant Epilepsy” OR “MCT AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Modified Atkins Diet AND Medication Resistant Epilepsy” OR “MAD AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Atkins Diet AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Diet, High Protein Low Carbohydrate AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Carbohydrate Restricted High Protein Diet AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Low Glycemic Index Treatment AND Medication Resistant Epilepsy” OR “IGIT AND Medication Resistant Epilepsy”</p>
<p>Proquest</p>	<p>“Ketogenic Diet AND Epilepsy” OR “Diets, Ketogenic AND Epilepsy” OR “Ketogenic Diets AND Epilepsy” OR “KD AND Epilepsy” OR “Ketogenic Diet AND Epilepsy Refractory” OR “Diets, Ketogenic AND Epilepsy Refractory” OR “Ketogenic Diets AND Epilepsy Refractory” OR “KD AND Epilepsy Refractory” OR “Ketogenic Diet AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Diets, Ketogenic AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Ketogenic Diets AND Drug Resistant Epilepsies” OR “KD AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Ketogenic Diet AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Diets, Ketogenic AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Ketogenic Diets AND Medication Resistant Epilepsy” OR “KD AND Medication Resistant Epilepsy” OR</p>

	<p>“Medium-chain Triglyceride AND Epilepsy” OR “MCT AND Epilepsy” OR “Modified Atkins Diet AND Epilepsy” OR “MAD AND Epilepsy” OR “Atkins Diet AND Epilepsy” OR “Diet, High Protein Low Carbohydrate AND Epilepsy” OR “Carbohydrate Restricted High Protein Diet AND Epilepsy” OR “Low Glycemic Index Treatment AND Epilepsy” OR “IGIT AND Epilepsy” OR “Medium-chain Triglyceride AND Epilepsy Refractory” OR “MCT AND Epilepsy Refractory” OR “Modified Atkins Diet AND Epilepsy Refractory” OR “MAD AND Epilepsy Refractory” OR “Atkins Diet AND Epilepsy Refractory” OR “Diet, High Protein Low Carbohydrate AND Epilepsy Refractory” OR “Carbohydrate Restricted High Protein Diet AND Epilepsy Refractory” OR “Low Glycemic Index Treatment AND Epilepsy Refractory” OR “IGIT AND Epilepsy Refractory” OR “Medium-chain Triglyceride AND Drug Resistant Epilepsies” OR “MCT AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Modified Atkins Diet AND Drug Resistant Epilepsies” OR “MAD AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Atkins Diet AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Diet, High Protein Low Carbohydrate AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Carbohydrate Restricted High Protein Diet AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Low Glycemic Index Treatment AND Drug Resistant Epilepsies” OR “IGIT AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Medium-chain Triglyceride AND Medication Resistant Epilepsy” OR “MCT AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Modified Atkins Diet AND Medication Resistant Epilepsy” OR “MAD AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Atkins Diet AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Diet, High Protein Low Carbohydrate AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Carbohydrate Restricted High Protein Diet AND</p>
--	---

	Medication Resistant Epilepsy” OR “Low Glycemic Index Treatment AND Medication Resistant Epilepsy” OR “IGIT AND Medication Resistant Epilepsy”
Pud Med Google Scholar	“Ketogenic Diet AND Epilepsy” OR “Diets, Ketogenic AND Epilepsy” OR “Ketogenic Diets AND Epilepsy” OR “KD AND Epilepsy” OR “Ketogenic Diet AND Epilepsy Refractory” OR “Diets, Ketogenic AND Epilepsy Refractory” OR “Ketogenic Diets AND Epilepsy Refractory” OR “KD AND Epilepsy Refractory” OR “Ketogenic Diet AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Diets, Ketogenic AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Ketogenic Diets AND Drug Resistant Epilepsies” OR “KD AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Ketogenic Diet AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Diets, Ketogenic AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Ketogenic Diets AND Medication Resistant Epilepsy” OR “KD AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Medium-chain Triglyceride AND Epilepsy” OR “MCT AND Epilepsy” OR “Modified Atkins Diet AND Epilepsy” OR “MAD AND Epilepsy” OR “Atkins Diet AND Epilepsy” OR “Diet, High Protein Low Carbohydrate AND Epilepsy” OR “Carbohydrate Restricted High Protein Diet AND Epilepsy” OR “Low Glycemic Index Treatment AND Epilepsy” OR “IGIT AND Epilepsy” OR “Medium-chain Triglyceride AND Epilepsy Refractory” OR “MCT AND Epilepsy Refractory” OR “Modified Atkins Diet AND Epilepsy Refractory” OR “MAD AND Epilepsy Refractory” OR “Atkins Diet AND Epilepsy Refractory” OR “Diet, High Protein Low Carbohydrate AND Epilepsy Refractory” OR “Carbohydrate Restricted High Protein Diet AND Epilepsy Refractory” OR “Low Glycemic Index Treatment AND Epilepsy Refractory” OR “IGIT AND Epilepsy Refractory” OR “Medium-chain Triglyceride AND Drug Resistant

	<p>Epilepsies” OR “MCT AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Modified Atkins Diet AND Drug Resistant Epilepsies” OR “MAD AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Atkins Diet AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Diet, High Protein Low Carbohydrate AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Carbohydrate Restricted High Protein Diet AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Low Glycemic Index Treatment AND Drug Resistant Epilepsies” OR “IGIT AND Drug Resistant Epilepsies” OR “Medium-chain Triglyceride AND Medication Resistant Epilepsy” OR “MCT AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Modified Atkins Diet AND Medication Resistant Epilepsy” OR “MAD AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Atkins Diet AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Diet, High Protein Low Carbohydrate AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Carbohydrate Restricted High Protein Diet AND Medication Resistant Epilepsy” OR “Low Glycemic Index Treatment AND Medication Resistant Epilepsy” OR “IGIT AND Medication Resistant Epilepsy”</p>
--	---