



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid

UVa

Curso 2020-2021

Trabajo de Fin de Grado

PROPUESTA DE RECOMENDACIONES
DE LA DIETA CETOGÉNICA PARA EL
MANEJO DE LA EPILEPSIA
REFRACTARIA EN POBLACIÓN
PEDIÁTRICA: UNA REVISIÓN DE
REVISIONES

Cristina Díez Arroyo.

Tutor/a: Mónica García García.

Cotutor/a: Ángela Hernández Ruiz.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría mostrar mi agradecimiento a mi tutora y a mi cotutora, Mónica y Ángela, por todo el apoyo, empeño, y paciencia puestos en este trabajo.

De la misma manera, agradecer a mi familia y amigos por haberme dedicado su apoyo, y haber compartido su tiempo conmigo a lo largo de estos cuatro años.

Cristina Díez Arroyo.

RESUMEN

Introducción: La epilepsia es una enfermedad neurológica que afecta alrededor de unos 50 millones de personas, y es el trastorno neurológico más incidente en la infancia. El tratamiento de elección son los fármacos antiepilépticos, sin embargo, un 30% de los niños sigue sufriendo ataques, lo que se conoce como epilepsia refractaria. Lograr el control de las convulsiones en estos pacientes supone un reto, por ello han surgido alternativas como la dieta cetogénica.

Objetivo: Realizar una propuesta de recomendaciones de la dieta cetogénica para el tratamiento de la epilepsia refractaria en niños.

Material y métodos: Se realizó una revisión de revisiones (Umbrella Review), siguiendo el modelo PRISMA 2020, en la base de datos Medline (PubMed) hasta enero de 2021. Para construir la estrategia de búsqueda reproducible y generar la ecuación de búsqueda, se emplearon términos MeSH y palabras clave, combinados con los operadores booleanos “AND” y “OR”. Esta revisión ha sido registrada en el Registro Internacional Prospectivo de Revisiones Sistemáticas, PROSPERO (CRD42021244142).

Resultados: Se incluyeron 21 artículos, 8 revisiones con metodología sistemática, y 13 revisiones con metodología no sistemática. Se analizó el concepto de dieta cetogénica y los tipos, y se evaluó la evidencia de su efectividad, así como los efectos adversos y el seguimiento de los pacientes. Todos los artículos mostraron reducción en las convulsiones, y muchos informaron de los efectos adversos y de cómo tratarlos. El fin último de la revisión fue emitir unas recomendaciones de uso, basadas en los resultados obtenidos.

Conclusiones: La dieta cetogénica es un tratamiento eficaz en el manejo de la epilepsia refractaria infantil, ya que reduce la frecuencia de las convulsiones y produce una mejora cognitiva. Por ello, la propuesta de unas recomendaciones permitirá a los profesionales tener unas pautas actualizadas que sirvan de guía.

Palabras clave: “epilepsia refractaria”, “epilepsia”, “convulsiones”, “dieta cetogénica”, “tratamiento dietético”, “cetosis”, “infancia”.

El resumen se realizó según el modelo PRISMA2020 para Abstracts. (**Anexo 1**).

ABSTRACT

Introduction: Epilepsy is a neurological disease affecting around 50 million people, and is the most common neurological disorder in childhood. The treatment of choice is antiepileptic drugs, however, 30% of children continue to suffer from seizures, known as refractory epilepsy. Achieving seizure control in these patients is a challenge, which is why alternatives such as the ketogenic diet have emerged.

Objective: To make a proposal for ketogenic diet recommendations for the treatment of refractory epilepsy in children.

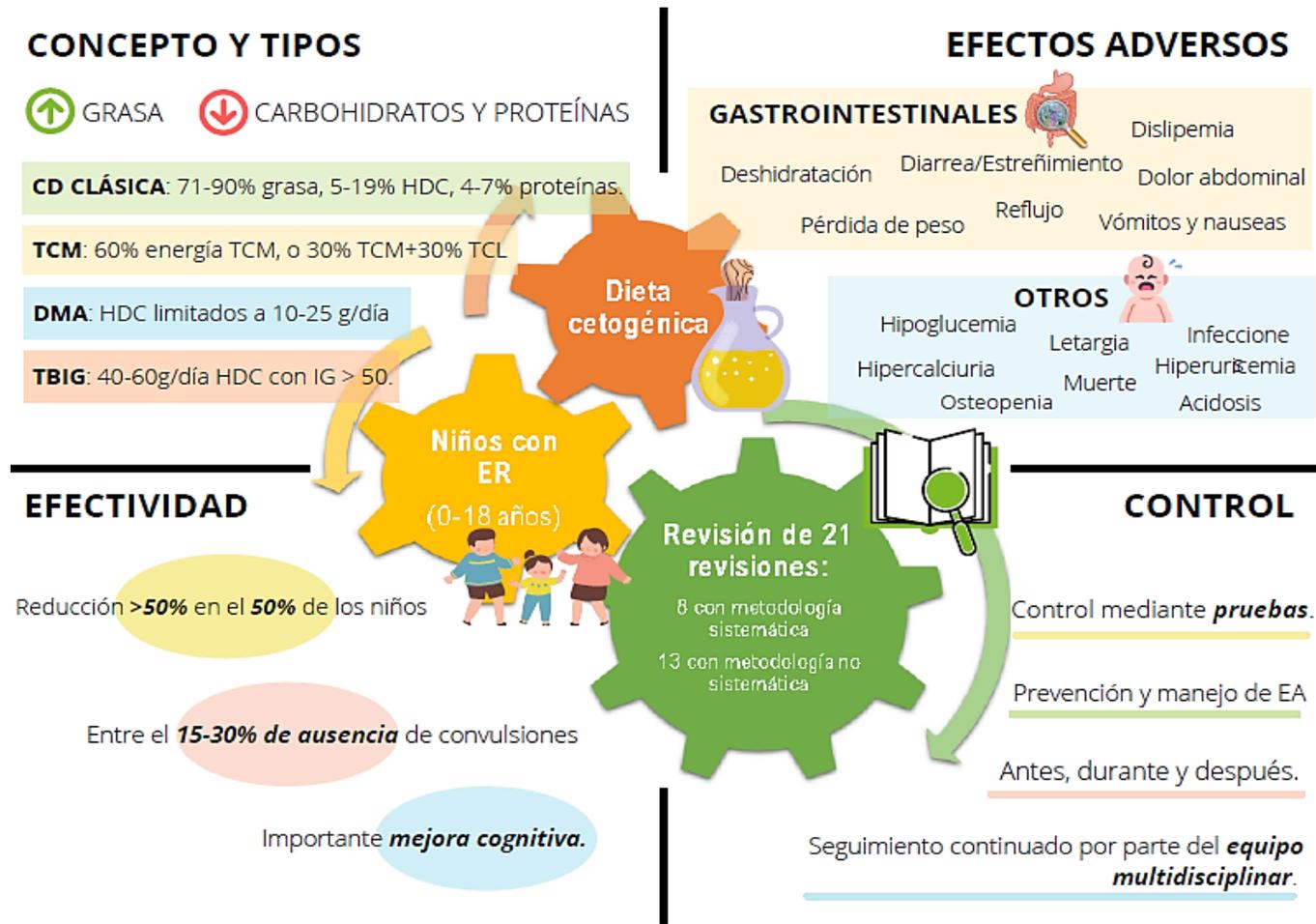
Material and methods: A review of reviews (Umbrella Review), following the PRISMA 2020 model, was carried out in the Medline database (PubMed) until January 2021. To construct the reproducible search strategy and generate the search equation, MeSH terms and keywords were used, combined with the Boolean operators "AND" and "OR". This review has been registered in the Prospective International Register of Systematic Reviews, PROSPERO (CRD42021244142).

Results: Twenty-one articles were included, eight reviews with systematic methodology and 13 reviews with non-systematic methodology. The concept of ketogenic diet and types were analysed, and the evidence of its effectiveness was assessed, as well as adverse effects and patient follow-up. All articles showed a reduction in seizures, and many reported on adverse effects and how to treat them. The ultimate aim of the review was to issue recommendations for use, based on the results obtained.

Conclusions: The ketogenic diet is an effective treatment in the management of refractory epilepsy in children, as it reduces the frequency of seizures and produces cognitive improvement. Therefore, the proposal of recommendations will allow professionals to have updated guidelines to serve as a guide.

Keywords: "refractory epilepsy", "epilepsy", "seizures", "ketogenic diet", "dietary treatment", "ketosis", "childhood".

RESUMEN GRÁFICO



Abreviaturas: DC: dieta cetogénica, EA: efectos adversos, HDC: hidratos de carbono, TCL: triglicéridos de cadena larga, TCM: triglicéridos de cadena media. Realizado con: Canva (<https://www.canva.com/>)

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	I
ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	II
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	III
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. EPILEPSIA	1
1.2. LA DIETA CETOGÉNICA Y SU RELACIÓN CON LA EPILEPSIA.....	1
1.3. PRINCIPALES MECANISMOS ANTICONVULSIVOS DE LA DIETA CETOGÉNICA.....	2
1.4. JUSTIFICACIÓN.....	3
2. OBJETIVOS	4
3. MATERIAL Y MÉTODOS	5
3.1. DISEÑO	5
3.2. FUENTES DE DATOS Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	5
3.3. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	6
3.4. EXTRACCIÓN DE DATOS	7
4. RESULTADOS	8
4.1. RECUPERACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	8
4.2. DESARROLLO DEL CONTENIDO	9
4.2.1. <i>Concepto de epilepsia refractaria</i>	9
4.2.2. <i>Concepto de dieta cetogénica y tipos</i>	13
4.2.3. <i>Efectividad y reducción de las convulsiones</i>	18
4.2.4. <i>Efectos adversos y abandono de la dieta</i>	19
4.2.5. <i>Control y seguimiento por los profesionales. Papel de enfermería</i>	20
5. DISCUSIÓN	23
6. CONCLUSIONES	26
7. PROPUESTA DE RECOMENDACIONES	27
8. BIBLIOGRAFÍA	29
9. ANEXOS	31

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figuras:

FIGURA 1: SÍNTESIS DE CUERPOS CETÓNICOS.	3
FIGURA 2: DIAGRAMA DE FLUJO.....	8

Tablas:

TABLA 1: TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.	6
TABLA 2: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.	6
TABLA 3A: TABLA DESCRIPTIVA DE ARTÍCULOS CON METODOLOGÍA SISTEMÁTICA.....	10
TABLA 3B: TABLA DESCRIPTIVA DE ARTÍCULOS CON METODOLOGÍA NO SISTEMÁTICA.....	11
TABLA 5: APORTE EN GRAMOS DE MACRONUTRIENTES DE LOS DIFERENTES TIPOS DE DIETAS.	13
TABLA 4A: DEFINICIÓN DE DIETAS CETOGÉNICAS DE LOS ARTÍCULOS CON METODOLOGÍA SISTEMÁTICA.....	15
TABLA 4B: DEFINICIÓN DE DIETAS CETOGÉNICAS DE LOS ARTÍCULOS CON METODOLOGÍA NO SISTEMÁTICA.....	16
TABLA 6A: FRECUENCIA DE LOS DIFERENTES EFECTOS ADVERSOS DE LOS ARTÍCULOS CON METODOLOGÍA SISTEMÁTICA.....	21
TABLA 6B: FRECUENCIA DE LOS DIFERENTES EFECTOS ADVERSOS DE LOS ARTÍCULOS CON METODOLOGÍA NO SISTEMÁTICA.....	22

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Abreviatura/Siglas	Significado
AG	Ácidos grasos
AGP	Ácidos grasos poliinsaturados
ATP	Adenosín trifosfato
CC	Cuerpos cetónicos
CR	Cálculos renales
DC	Dieta cetogénica
DECS	Descriptores en Ciencias de la Salud
DMA	Dieta modificada de Atkins
EA	Efectos adversos
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EEG	Electroencefalograma
EI	Espasmos infantiles
ER	Epilepsia refractaria
FAE	Fármaco antiepiléptico
FIRES	Síndrome epiléptico por infección febril
GLUT-1	Síndrome por déficit del transportador de glucosa tipo I
IG	Índice glicémico
ILAE	Liga Internacional contra la Epilepsia
MESH	<i>Medical Subject Headings</i>
N	Número
NLM	<i>National Library of Medicine</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
PDHC	Deficiencia del complejo piruvato-deshidrogenasa

PIO	<i>P: Patient/Problem, I: Intervention, O: Outcome</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RS	Revisión sistemática
RL	Revisión de la literatura
SNC	Sistema nervioso central
TBIG	Tratamiento de bajo índice glucémico
TCL	Triglicéridos de cadena larga
TCM	Triglicéridos de cadena media

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Epilepsia

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica que afecta al sistema nervioso central, caracterizada por sufrir convulsiones recurrentes provocadas por un foco neuronal sobreexcitado. Esto genera una actividad eléctrica anormal, y provoca movimientos involuntarios, confusión y ausencias, que pueden ir acompañados de pérdida del conocimiento (1,2). Se diagnostica tras la aparición de 2 crisis no provocadas, es decir, sin un factor precipitante conocido, espaciadas >24h. En la mayoría de los casos es idiopática, en el resto puede estar originada por causas genéticas, malformaciones, traumatismos o tumores. Existen diferentes tipos de síndromes epilépticos, que son trastornos que muestran unas características y síntomas específicos (1).

Según datos de la OMS (3) y de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) (4), en el 2019, unos 50 millones de personas en el mundo padecían de epilepsia, y entre 4.6 y 5 millones son diagnosticadas al año. Es el trastorno neurológico más incidente en la infancia, ya que el 5% de los niños sufre alguna crisis a lo largo de su vida pero, solo un 1% es diagnosticado. En España se detectan 22.000 casos al año, de los cuales la mitad tienen <15 años (5).

El tratamiento de elección son los fármacos antiepilépticos (FAE), estos han demostrado una remisión en el 70% de los pacientes. Sin embargo, no se ha encontrado una terapia que sea 100% efectiva, y un 30% de los pacientes sigue sufriendo ataques, lo que se conoce como epilepsia refractaria (ER). Se estima que 1/3 de los niños la padece (6).

1.2. La dieta cetogénica y su relación con la epilepsia

La dieta cetogénica (DC) se utiliza como tratamiento para el control de la epilepsia desde 1921 (6,7). Se caracteriza por ser muy restrictiva, alta en contenido graso (70-90%) y baja en carbohidratos, en cuanto a las proteínas, se limita a cubrir las necesidades de desarrollo. Las proporciones de macronutrientes son 3-4:1, es decir, 3-4 gramos de grasa por cada 1 de hidratos y proteínas (9). Existen variedades menos restrictivas, que hacen que sea mejor tolerada, son: el uso de triglicéridos de cadena media (TCM), la dieta modificada de Atkins (DMA), y el tratamiento de bajo índice glucémico (TBIG) (6,8).

Los efectos adversos (EA), son frecuentes y a menudo de origen gastrointestinal (diarrea, estreñimiento, acidosis, dislipemia, hipoglucemia, vómitos, dolor, y aumento de peso).

También se describen alteraciones neurológicas como somnolencia, letargo y debilidad (9). De cara a las contraindicaciones, se ha de valorar cada caso y tener en cuenta los factores individuales relacionados con los EA. Se desaconseja en niños que sufren: dislipemia, reflujo, porfirias, defectos en la cetolisis/génesis o en la oxidación de ácidos grasos (AG), QT prolongado, hiperinsulinismo e insuficiencia hepática o renal (10).

Más de ½ de los niños en tratamiento con DC, muestran una reducción mayor al 50% en las convulsiones (6). Es eficaz en el manejo de múltiples síndromes epilépticos como el síndrome de Dravet, o el síndrome de espasmos infantiles (EI); y es el tratamiento elección en las metabolopatías epilépticas por déficit del transportador de glucosa tipo I (GLUT1) y por déficit del complejo piruvato-deshidrogenasa (PDHC).

Los padres de los niños afirman, que la mejora cognitiva es uno de los efectos más importantes, y una motivación para continuar con la dieta a pesar de las restricciones (11).

1.3. Principales mecanismos anticonvulsivos de la dieta cetogénica

Los mecanismos por los cuales la DC produce una reducción de las convulsiones son numerosos y variantes. Aunque no se acaban de conocer al 100%, se cree que se debe principalmente al papel del metabolismo de los cuerpos cetónicos (CC) y de los AG en el cerebro, en relación con los neurotransmisores (7,12).

El fin de la DC es provocar un estado de cetosis, es decir, una alteración en el metabolismo que sustituye el metabolismo de la glucosa por el de los AG, generando CC. Por consiguiente, el cuerpo y con él el cerebro, reemplazan la utilización de glucosa por la de CC como combustible para obtener energía (11). Cuando se sigue esta dieta la energía es generada en las mitocondrias hepáticas por la oxidación de los AG. Se produce Acetil-CoA, el cual no puede metabolizarse en el ciclo de Krebs, se acumula e induce la producción de CC (acetoacetato, acetona y β -hidroxibutirato) (**Figura 1**). Una vez llegan al cerebro se vuelven a convertir en Acetil-CoA y entran en el ciclo del ácido tricarboxílico, lo que lleva a la producción finalmente de adenosin trifosfato (ATP) (12).

Se ha observado que esto aumenta la expresión de los genes del metabolismo, y las reservas de energía cerebrales; lo que mejora y protege la función neuronal disminuyendo su muerte en situaciones de estrés. La reducción de la glucosa, y los AG poliinsaturados (AGP) disminuyen además la excitabilidad de la membrana neuronal estabilizando las sinapsis.

Se ha demostrado que la DC aumenta los niveles de Agmatina, neurotransmisor

inhibidor de los receptores estimulantes del cerebro. Además, potencia la acción anticonvulsiva de algunos FAE (7), y favorece la síntesis del GABA, neurotransmisor inhibitorio del SNC (8). Por último, las personas con ER muestran una microbiota intestinal alterada. Se cree, que la DC modifica la microflora intestinal aumentando las bacterias beneficiosas, por lo que se piensa que pueda tener efectos anticonvulsivos a este nivel (7).

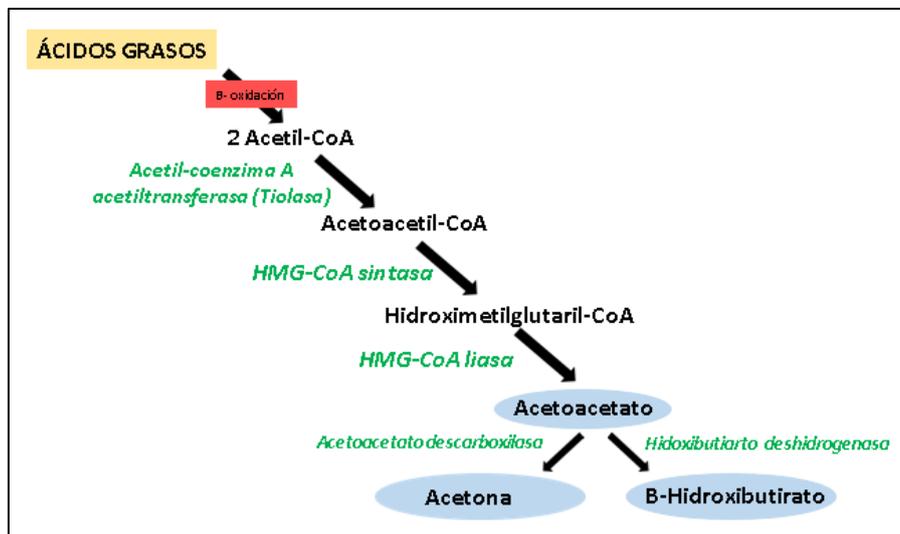


Figura 1: Síntesis de cuerpos cetónicos. Abreviaturas: HMG-CoA: Hidroximetilglutaril-CoA.

(Fuente: elaboración propia.)

1.4. Justificación

En la actualidad, la patología epiléptica es la principal causa de enfermedad neurológica en niños. Provoca importantes secuelas a nivel cognitivo, ya que tras cada crisis se produce un significativo daño neuronal, lo que en la infancia tiene especial relevancia para el desarrollo. Todo ello lleva asociado unas elevadas tasas de dependencia, deterioro en la calidad de vida y muerte prematura, lo que se traduce en multitud de ingresos y pruebas, y un importante gasto sanitario. Lograr el control de las crisis se vuelve vital, especialmente en los niños con ER en los que el tratamiento farmacológico fracasa; esto se hace posible gracias a la aplicación de alternativas que apoyen o sustituyan el tratamiento con FAE, como la DC. Esta ha de pautarse de manera individualizada, y ha de llevar un seguimiento continuo por los profesionales debido a los riesgos de sus EA.

Finalmente, y debido a lo expuesto, se plantea la necesidad de emitir unas recomendaciones basadas en la evidencia existente, sobre la utilidad de la DC, con el fin de servir como guía a los profesionales de la enfermería. Estos, deben educar y proporcionar consejos dietético-nutricionales a pacientes y familiares, para así garantizar un adecuado funcionamiento y evitar en su medida los EA.

2. OBJETIVOS

Objetivo general: Realizar una propuesta de recomendaciones de la dieta cetogénica para el tratamiento de la epilepsia refractaria en niños.

Objetivos específicos:

1. Definir el concepto actual de dieta cetogénica.
2. Analizar la evidencia de la utilidad y los beneficios de este tipo de dieta en el tratamiento de la epilepsia a través de una revisión de revisiones.
3. Definir los riesgos que conlleva este patrón dietético.
4. Facilitar el trabajo de enfermería aportando unas recomendaciones dietético-nutricionales actualizadas basadas en la evidencia.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. *Diseño*

Para la realización de este Trabajo de Fin de Grado, se llevó a cabo una revisión de revisiones, o *Umbrella review*. Se trata de un tipo de revisión con metodología sistemática que recopila la evidencia de múltiples revisiones (no incluye estudios primarios), que tratan sobre un mismo tema para el que hay varias intervenciones, y se destacan sus resultados; aportando así una visión general, accesible y utilizable (13). Se han seleccionado artículos cuyos diseños son: revisiones sistemáticas (RS), con o sin meta-análisis; y revisiones no sistemáticas, como revisiones de la literatura (RL), bibliográficas, o narrativas. Estos artículos recogen datos sobre la utilidad de la DC en niños con ER, y de ellos se ha obtenido la información necesaria para poder emitir unas recomendaciones sobre su uso.

Además los artículos incluidos, como la propia revisión, han de dar respuesta a la siguiente pregunta PIO (P: Patient/Problem, I: Intervention, O: Outcome):

- P: Niños menores de 18 años con epilepsia refractaria.
- I: Dieta cetogénica.
- O: Reducción de las convulsiones y/o mejora en el manejo de estas.

Se han seguido los criterios del modelo PRISMA 2020 (*Preferred reporting items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para la realización de revisiones que siguen una metodología sistemática (**Anexo 2**) (14). Para el manejo de todas las referencias se utilizó el gestor de citas bibliográfico, Mendeley (15).

Esta revisión ha sido registrada en Registro Internacional Prospectivo de Revisiones Sistemáticas, PROSPERO (**Anexo 3**) (16); base de datos en línea de protocolos de algunos tipos de revisiones con metodología sistemática, sobre temas de la salud. CD-A, AH-R. Número de registro: CRD42021244142. https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=244142

3.2. *Fuentes de datos y estrategia de búsqueda*

La búsqueda de artículos se realizó desde diciembre de 2020, hasta enero de 2021. Se llevó a cabo a través de la base de datos MEDLINE, vía PubMed. Esta es la principal base de datos de la Biblioteca nacional de Medicina de EEUU (*National Library of Medicine*,

NLM). Para realizar la búsqueda se emplearon palabras clave utilizando la terminología MeSH (*Medical Subject Headings*) (**Tabla 1**); además, se incluyeron algunos de estos términos y palabras en el campo: *[Title/Abstract]*.

Tabla 1: Términos de búsqueda.

Palabras clave	Epilepsia refractaria, epilepsia, convulsiones, dieta cetogénica, tratamiento dietético, cetosis, infancia.
Términos DeCS	Epilepsia refractaria, Epilepsia, Convulsiones, Anticonvulsivantes, Dieta Cetogénica, Dietoterapia.
Términos MeSH	<i>Drug Resistant Epilepsy; Epilepsy; Seizures; Anticonvulsants; Diet, Ketogenic; Diet Therapy.</i>

Abreviaturas: DeCS: Descriptores en ciencias de la salud, MeSH: *Medical Subject Headings*.

(Fuente: elaboración propia)

Dichos términos se combinaron entre ellos mediante los operadores booleanos “OR” y “AND” para generar la siguiente ecuación de búsqueda reproducible:

((((((((Drug Resistant Epilepsy[MeSH Terms]) OR (Epilepsy[MeSH Terms])) OR (Seizures[MeSH Terms])) OR (anticonvulsants[MeSH Terms])) OR (Drug Resistant Epilepsy[Title/Abstract])) OR (Epilepsy[Title/Abstract])) OR (Seizures[Title/Abstract])) OR (Anticonvulsants[Title/Abstract])) AND ((((((diet, ketogenic[MeSH Terms]) OR (diet therapy[MeSH Terms])) OR (Diet, Ketogenic[Title/Abstract])) OR (Diet therapy[Title/Abstract])) OR (ketogenic diet[Title/Abstract])) OR (ketosis[Title/Abstract]))).

Esta ecuación se formuló para PubMed y se reprodujo por última vez el 11 de enero de 2020. Se diseñó como se muestra a continuación: (**Tabla 2**):

Tabla 2: Estrategia de búsqueda.

#1: (((((((Drug Resistant Epilepsy[MeSH Terms]) OR (Epilepsy[MeSH Terms])) OR (Seizures[MeSH Terms])) OR (anticonvulsants[MeSH Terms])) OR (Drug Resistant Epilepsy[Title/Abstract])) OR (Epilepsy[Title/Abstract])) OR (Seizures[Title/Abstract])) OR (Anticonvulsants[Title/Abstract])	n=240802
#2: ((((((diet, ketogenic[MeSH Terms]) OR (diet therapy[MeSH Terms])) OR (Diet, Ketogenic[Title/Abstract])) OR (Diet therapy[Title/Abstract])) OR (ketogenic diet[Title/Abstract])) OR (ketosis[Title/Abstract])	n=61544
#1 AND #2	n=2134
#3: Filters: Meta-Analysis, Review, Systematic Review	n=599
#4: Filters: in the last 10 years	n=390
#5: Filters: English, Spanish	n=377
#6: Filters: Child: birth-18 years	n=92
#7: Filters: Humans	n=92

Abreviaturas: n: Número de artículos.

(Fuente: elaboración propia)

3.3. Criterios de elegibilidad

Se definieron una serie de **criterios de inclusión** para la selección de la bibliografía que

se ha utilizado para este trabajo, los artículos debían de ser:

- RS con o sin meta-análisis, y otras revisiones con metodología no sistemática como RB, RL o narrativas.
- Publicados con una antigüedad máxima de 10 años.
- Artículos publicados en inglés o español.
- La población que incluían debía ser menor de 18 años

Como **criterios de exclusión**, se descartaron aquellos artículos:

- Cuyas muestras de población son de otras especies distintas a la humana.
- En los que el diagnóstico era exclusivamente el síndrome por déficit del transportador de la glucosa tipo I (GLUT1) o la deficiencia del complejo piruvato-deshidrogenasa (PDHC), ya que para estos es un tratamiento de primera línea.
- Y aquellos a los cuales fue imposible acceder al texto completo de cualquiera de las maneras.

3.4. Extracción de datos

Los principales datos que se han extraído de los artículos que finalmente se incluyeron en la revisión han sido: el apellido del primer autor de cada artículo junto con el año de publicación del mismo, el concepto de DC que describe cada uno, el diseño, la población de estudio (edad de la muestra y diagnóstico), los tipos de dieta cetogénica evaluados, y los resultados (tasas de reducción de las convulsiones tras el tratamiento, y efectos adversos más relevantes).

4. RESULTADOS

4.1. Recuperación de la estrategia de búsqueda

Se realizó la búsqueda siguiendo la metodología indicada en el apartado anterior. Se encontraron 2134 artículos al aplicar la ecuación de búsqueda en PubMed, este número se redujo a 92 tras la aplicación de los filtros pertinentes se excluyeron 41 artículos al realizar la revisión de los títulos, y 2 más fueron eliminados por encontrarse una versión actualizada. De los 49 restantes, se excluyeron 18 tras la lectura de los resúmenes, y de los 31 que quedaron preseleccionados, 10 se excluyeron porque no se ajustaban a alguno de los criterios de elegibilidad. Finalmente 21 artículos fueron incluidos en la revisión. De estos, 8 son RS, 2 de ellas con meta-análisis; y 13 son RL u otro tipo de revisiones con metodología no sistemática. En la **Figura 2** se muestra el diagrama de flujo según el modelo PRISMA, en el que se expone el proceso de cribado al que se han sometido los artículos para llevar a cabo su selección.

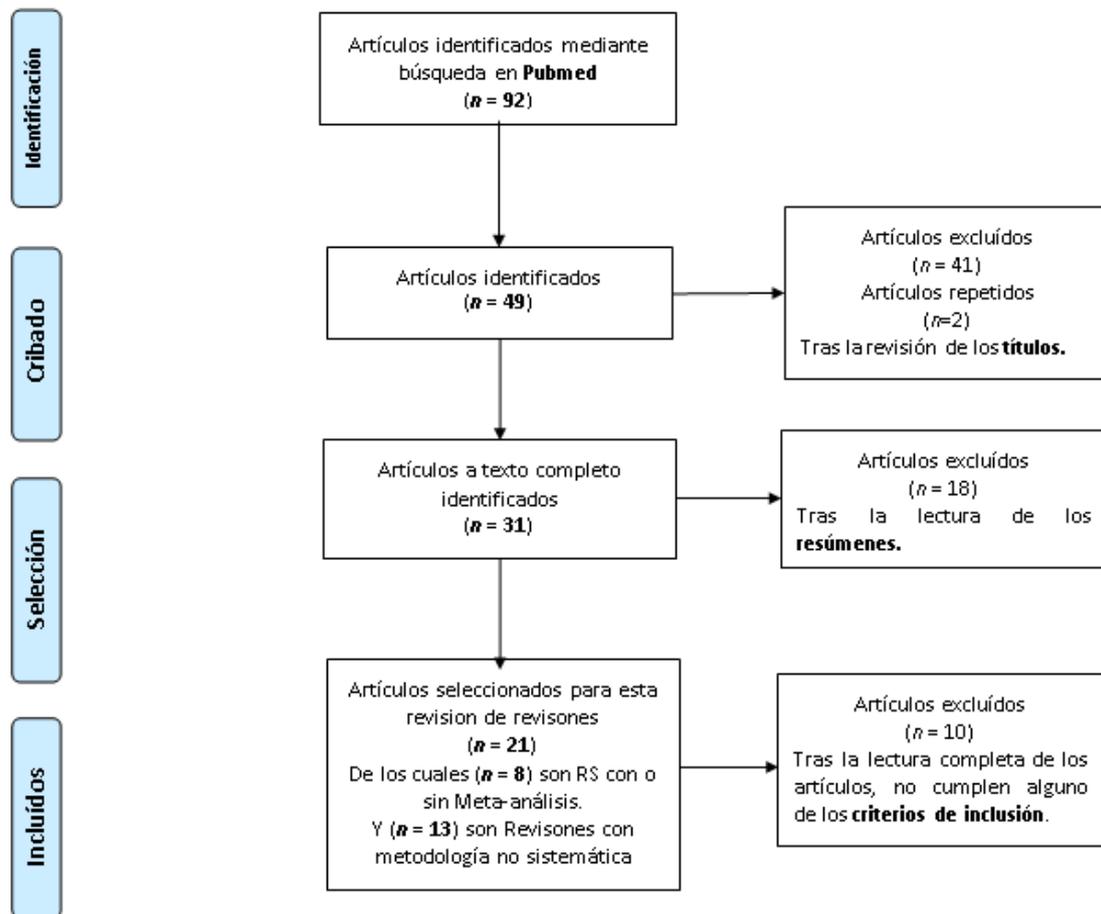


Figura 2: Diagrama de flujo. Abreviaturas: n: Número de artículos. RS: Revisión sistemática. (Fuente: elaboración propia)

4.2. Desarrollo del contenido

Las características principales de cada revisión se encuentran en las **Tablas 3a y 3b**, en ellas se incluye: referencia, autor, año y país; el diseño, la población y el diagnóstico, el tipo de DC, la variable resultado y los principales resultados.

4.2.1. Concepto de epilepsia refractaria

Conviene conocer el concepto de ER que da cada autor y qué engloba bajo este, para valorar la utilidad de la dieta.

Revisiones con metodología sistemática:

Rezaei *et al.* (17) en su artículo, indicó que a pesar de ser los FAE el tratamiento de elección para la epilepsia, el 30% no responde adecuadamente y necesita otros tratamientos. Autores como Lyons *et al.* (18) indicaron una mayor incidencia de epilepsia en los 2 primeros años de vida y señalaron que un 20-35% de los niños con epilepsia es resistente a los FAE. Además, como la mayoría de los autores, describió esta resistencia como el fracaso de 2 FAE bien indicados y tolerados. Sin embargo, Araya-Quintanilla *et al.* (19) habla de ER en aquellos niños los cuales sufren episodios convulsivos dos o más veces a la semana y no responden a 3 o más fármacos de primera elección.

Revisiones con metodología no sistemática:

Dos de los autores (20,21) describieron en sus RL la ER como el fallo de 2 FAE bien indicados y tolerados, en monoterapia o politerapia.

También, autores como García-Peñas JJ. (20) o Cervenka *et al.* (22) recogieron los diferentes síndromes epilépticos que se pueden encuadrar bajo el término ER, y que por lo tanto son resistentes a los FAE y susceptibles de aplicar otros tratamientos como la DC. Incluyeron: el síndrome de Dravet, de West o síndrome de espasmos infantiles, el síndrome de Doose, de Lennox-Gastaut, el síndrome epiléptico por infección febril (FIREs), el complejo de esclerosis tuberosa y el síndrome de Rett. La mayoría de autores incluyeron los síndromes metabólicos por deficiencia de GLUT-1 y PDCH, los cuales son metabolopatías epilépticas.

En las **tablas 3a y 3b** se describe de forma específica el diagnóstico de la población en la que se centra cada revisión.

Tabla 3a: Tabla descriptiva de artículos con metodología sistemática.

Referencia	Diseño	Población y diagnóstico	Tipo de dieta cetogénica	Variable resultado
Rezaei <i>et al.</i> 2017. Irán. (17)	RS con metaanálisis. <i>n</i> : 72 (8 ECA, 31 Prospectivos, 33 Retrospectivos)	Niños y adolescentes con epilepsia intratable. <i>n</i> : 3799	DC clásica y DMA.	Reducción >50%, 90% y libres de convulsiones.
Lyons <i>et al.</i> 2020. UK. (18)	RS con metaanálisis. <i>n</i> : 33 (2 ECA, 16 Prospectivos, 14 Retrospectivos)	Niños menores de 24 meses con epilepsia farmacorresistente. <i>n</i> : 534	Cualquier tipo de terapia dietética cetogénica: DC clásica, DMA, TCM y TBIG.	Proporción de lactantes <2 años que consiguen una reducción >50% tras >1 mes.
Martin-McGill <i>et al.</i> 2020. UK. (23)	RS. <i>n</i> : 13 ECA.	Adultos y niños (4 meses -18 años) con epilepsia resistente a FAE's, independientemente de su síndrome epiléptico. <i>n</i> : 932	DC clásica, DMA, TCM y TBIG. Se comparó ayuno e inicio gradual. Y diferentes relaciones en la proporción de DC (4:1, 3:1 y 2'5: 1).	Libertad de convulsiones (reducción del 100%); reducción del 50% o más en la frecuencia y EA.
ArayaQuintanilla <i>et al.</i> 2016. Chile. (19)	RS. <i>n</i> : 6 (5 ECA, 1 Ensayo clínico controlado)	Niños (6 meses -16 años) con ER que no han respondido a tratamientos con FAE's. <i>n</i> : 492	DC clásica en comparación con otras (TCM y Atkins) y DC con otras intervenciones, en comparación con otras intervenciones nutricionales.	Reducción en la frecuencia de las convulsiones a los 15 días, y 1, 3, 6 y 12 meses.
Cai <i>et al.</i> 2017. China.(24)	RS. <i>n</i> : 45 (9 ECA, 36 Prospectivos)	Niños de 0 – 18 años con ER. <i>n</i> : 2998	DC clásica (2:1 -5:1) o TCM (40% - 60%)	EA y abandono de la dieta.
Prezioso <i>et al.</i> 2017. Italia.(25)	RS. <i>n</i> : 13 (4 Prospectivos, 9 Retrospectivos)	Niños con espasmos infantiles (EI) refractarios de 0 -18 años. <i>n</i> : 341	DC (3-4:1)	Reducción >50% en 1, 3 y 6 meses.
Christensen <i>et al.</i> 2020. Dinamarca. (26)	RS. <i>n</i> : 24 ECA	Niños y adultos con enfermedades del SNC <i>n</i> : Nd	DC clásica, DMA y TCM.	Reducción en un 50%, un 90%, o libre de convulsiones después de 3, 6 y 12 meses.
Levy <i>et al.</i> 2012. UK. (27)	RS. <i>n</i> : 15 (4 ECA, 6 Prospectivos, 5 Retrospectivos)	Niños y adultos con ER. <i>n</i> : 1151	DC clásica, TCM y dieta Atkins.	Reducción >50 % o control completo de las convulsiones. Mejora cognitiva y EA.

Abreviaturas: DC: dieta cetogénica, DMA: dieta modificada Atkins, EA: Efectos adversos, ECA: ensayo clínico aleatorizado, EI: Espasmos infantiles, ER: epilepsia refractaria, FAE: fármaco antiepiléptico, *n*: Tamaño de la muestra, RS: Revisión sistemática, SNC: sistema nervioso central, TBIG: tratamiento de bajo índice glucémico, TCM: triglicéridos de cadena media.

(Fuente: elaboración propia)

Tabla 3b: Tabla descriptiva de artículos con metodología no sistemática.

Referencia	Diseño	Población y diagnóstico	Dieta	Resultado
García-Peñas JJ. 2018. España.(20)	RL n: Nd	Niños y adolescentes (0-18) con ER: deficit de GLUT-1, esclerosis tuberosa y FIRES	DC	La DC es una alternativa eficaz y segura para el tto. de las epilepsias infantiles refractarias que no responden a FAE. Tiene efecto neurocognitivo y conductual positivo.
Kverneland <i>et al.</i> 2017. Noruega.(21)	RL n: Nd	Niños (0-18 años) con ER.	DC clásica, DMA, TCM y TBIG	Del 33-56% de los niños obtiene reducciones >50%, y el 16% queda libre de convulsiones. Los TCM y la DC clásica tienen el mismo efecto y la DMA ha demostrado ser eficaz.
Van der Louw <i>et al.</i> 2016. UK, Francia, Alemania, Austria, Holanda. (10)	RL n: Nd	<2 años lactantes con ER y metabolopatías epilépticas (deficit GLUT-1 y PDHC).	DC (2.5-4:1)	Recomendaciones para la elección de la proporción de la dieta, la forma de iniciarla, la composición nutricional para alcanzar una cetosis adecuada, según los requisitos del lactante. Asesoramiento previo, suplementación y controles de laboratorio.
Armeno <i>et al.</i> 2018. Argentina. (28)	RL n: 1 estudio prospectivo.	Niños entre 8 meses y 18 años con ER, deficit de GLUT-1 o PDHC n: 51	DC clásica (2-4:1)	La DC puede causar EA, la mayoría mejoran con manejo conservador y no requieren detener el tto. Algunos es difícil detectar si son secundarios a la DC o a FAE. Se recomiendan los controles al mes, cada 3 meses el primer año y cada 6 meses después. La DC debe de estar supervisada.
Auvin. 2016. Francia. (29)	RL n: Nd	Niños y adolescentes (0-18 años) con ER.	DC clásica, DMA, TBIG	La DC y sus variantes para mejorar la tolerancia y palatabilidad (DMA, LIGT), han demostrado ser eficaces aunque presenten algunos efectos adversos. Aún se desconoce el mecanismo de acción.
Falsaperla <i>et al.</i> 2020. Italia. (30)	RL n: 50 (1 E. Chocrane, 21 Retrospectivos, 8 Prospectivos, 4 ECA, 12 casos clínicos, 4 revisiones)	Neonatos y lactantes (0-23 meses) con ER y deficit de GLUT-1	DC y sus variantes	La DC es efectiva y segura en lactantes y se ha de comenzar lo antes posible. Ha de realizarse bajo control multidisciplinarity y se puede combinar con la lactancia materna.
Gulati. 2018. India. (31)	RL n: Nd	Niños (0-18 años) con ER	DC, DMA, TBIG y TCM	las DC se han convertido en un tratamiento habitual para los niños con ER, sin embargo su naturaleza restrictiva supone un problema para su continuación, lo cual compromete su eficacia.

Abreviaturas: DMA: Dieta Atkins modificada, EA: Efectos adversos. ER: Epilepsia refractaria, FIRES: síndrome epiléptico por infección febril, GLUT-1: Síndrome por déficit del transportador de glucosa tipo I, n: Tamaño de la muestra, Nd: No disponible, RL: Revisión dela literatura, TBIG: tratamiento de bajo índice glucémico, TCM: Triglicéridos de cadena media.

(Fuente: elaboración propia)

Tabla 3b: Tabla descriptiva de artículos con metodología no sistemática (continuación)

Referencia	Diseño	Población y diagnóstico	Dieta	Resultado
Joshi <i>et al.</i> 2013. USA. (32)	RL n: Nd	Niños (0-18 años) con ER	DC, DMA, TBIG y TCM	Algunos niños pueden no responder a los FAE. Considerar pronto la DC puede hacer que estos niños mejoren significativamente.
Winesett <i>et al.</i> 2015. USA. (33)	RL n: Nd	Niños (0-18) con ER.	DC (3-4:1), DMA, TBIG y TCM	La DC es una valiosa arma para el tratamiento de la ER disminuyendo en un 50% las convulsiones en la mitad de los pacientes e incluso desapareciendo. Se ha de perfeccionar la selección de los pacientes ya que pueden ser efectivas variantes menos restrictivas.
Józwiak <i>et al.</i> 2011. Polonia.(34)	RL n: Nd	Niños (0-18 años) con ER	DC clásica (2-4:1) DMA, TCM y TBIG	Se ha demostrado la eficacia de la DC en pacientes con ER, sobre todo en niños. El esfuerzo por que fuera más apetecible ha generado modificaciones. No se han observado diferencias entre la DC y TCM. Al igual que otros tratamientos tienen EA, se han de seguir los controles y las medidas de seguridad para manejarlos.
Cervenka <i>et al.</i> 2013. USA. (22)	RL n: Nd	Niños (0-18 años) con ER, deficit de GLUT-1, Síndrome de West, Dravet, Doose y Rett.	DC clásica (3-4:1), TCM, DMA y TBIG	Aproximadamente el 50% de los niños tienen una reducción del 50% con la DC. Se ha demostrado que la eficacia es similar con los TCM. En cuanto a DMA, se ha visto mayor reducción con 10 g/d, y mayor tolerancia con 20 g/d. La eficacia de la DC disminuye en adolescentes y adultos, para ellos puede ser más tolerable la DMA aunque menos eficaz. Se han de saber detectar y tratar los EA.
Auvin <i>et al.</i> 2012. Francia. (35)	RL n: Nd	Adultos y niños (0-18 años) con epilepsia	DC clásica y DMA	Se puede afirmar que la DMA es un tratamiento eficaz para la ER, aunque es difícil compararla con la DC clásica. La DMA puede ser útil como tratamiento de inicio ya que es más tolerable y tiene una relación beneficio-riesgo favorable. Los pacientes que responden a la DMA suelen mejorar con la DC clásica, además la DC clásica es más efectiva cuando se requiere una mejoría rápida.
Luat <i>et al.</i> 2016. USA. (36)	RL n: Nd	Niños (0-18 años) con ER	DC clásica, DMA, TCM y TBIG	La DC es un tratamiento efectivo para las convulsiones pero requiere un estrecho seguimiento por los profesionales de los parámetros de crecimiento y del laboratorio. Puede ser necesario ajustar la dieta para evitar EA.

Abreviaturas: DMA: Dieta Atkins modificada, EA: Efectos adversos. ER: Epilepsia refractaria, FIRES: síndrome epiléptico por infección febril, GLUT-1: Síndrome por déficit del transportador de glucosa tipo I, n: Tamaño de la muestra, Nd: No disponible, RL: Revisión de la literatura, TBIG: tratamiento de bajo índice glucémico, TCM: Triglicéridos de cadena media.

(Fuente: elaboración propia)

4.2.2. Concepto de dieta cetogénica y tipos

En las **Tablas 4a y 4b** se muestran las definiciones de los 4 tipos de DC encontradas, junto con los alimentos recomendados y excluidos, y el tipo de inicio. La **Tabla 4a** recoge las versiones de los autores de las 8 **revisiones con metodología sistemática**. Los 8 autores (17–19,23–27) definieron la DC clásica según el ratio de macronutrientes, y uno, Christensen *et al.* (26), definió detalladamente los porcentajes de cada uno. Cuatro autores (19,23,24,26) describieron la dieta con TCM, uno, Martin-McGill *et al.* (23) incluyó en su RS un artículo que la combina con TCL. Seis autores (17–19,23,26,27) definieron la DMA en sus RS, y ningún autor aportó una definición concreta del TBIG.

En 2 de las RS (19,24) se recomendó la suplementación en alguno de los estudios que incluyen, y ninguna RS aportó información sobre alimentos en concreto. En cuanto al protocolo de inicio de la DC, 5 autores (19,23,24,26,27) incluyeron estudios cuyo inicio conllevaba un periodo de ayuno, frente al resto de los estudios cuyo inicio era gradual, o no se especificó. Por otro lado, autores como Rezaei *et al.*(17) o Araya-Quintanilla *et al.*(19) incluyeron estudios que mencionaban la hospitalización y la restricción de líquidos en la DC, Rezaei *et al.*(17) describió esto como una ventaja de la DMA.

En la **Tabla 4b** se recogen las definiciones de las 13 **revisiones con metodología no sistemática**. Doce de los trece autores dieron una definición para la DC clásica, diez (10,21,22,28,30–35) la definieron basándose en los ratios de macronutrientes. Kverneland *et al.* (21) Van der Louw *et al.*(10) Auvin.(29) Winesett *et al.* (33) Cervenka *et al.* (22) y Luat *et al.*(36) aportaron porcentajes más concretos. Además, Winesett *et al.* (33) Józwiak *et al.* (34) y Auvin *et al.*(35) afirmaron que la base de la energía en la DC clásica, son los TCL. Por otro lado, Falsaperla *et al.* (30) y Józwiak *et al.* (34) indicaron que el aporte calórico total en la DC es del 80-90% de las calorías diarias recomendadas. La **Tabla 5** muestra el aporte en gramos de macronutrientes diarios.

Tabla 5: Aporte en gramos de macronutrientes de los diferentes tipos de dietas. (1000 kcal/día).

Dieta	Grasas (g)	Proteínas (g)	Hidratos de carbono (g)
DC 4:1	100	17	8
DC 3:1	96	18	14
DC 2:1	92	20	26
DC 1:1	77	37	40
TCM	78	25	50
DMA	67*	40-60*	40-60
TBIG	72*	68-78*	10-20

* Valores aproximados.

Abreviaturas: DC: Dieta cetogénica, DMA: Dieta modificada de Atkins, TBIG: Tratamiento de bajo índice glucémico, TCM: Triglicéridos de cadena media.

(Fuente: adaptado de Józwiak *et al.* (34))

En cuanto a los TCM, siete RL (10,21,22,31,33,34,36) la definieron. Autores como Kverneland *et al.*(21) o Winesett *et al.*(33) indicaron que producía un aumento de la cetosis debido a la alta capacidad cetogénica, por lo que permiten una mayor ingesta de hidratos y más variedad. Gulati.(31) Winesett *et al.*(33) Józwiak *et al.* (34) y Cervenka *et al.*(22) propusieron el uso de TCM con TCL para un mejor control de los EA. Ocho autores (21,29,31–36) describieron la DMA. Kverneland *et al.*(21) Gulati(31), Joshi *et al.*(32) Winesett *et al.*(33) Józwiak *et al.*(34) Cervenka *et al.* (22) y Luat *et al.* (36) destacaron la restricción en g/día de carbohidratos. Auvin *et al.*(35) indicó los porcentajes de macronutrientes a ingerir. El TBIG fue descrito por 8 autores (21,22,29,31–34,36) todos incidieron en que el índice glucémico (IG) de los carbohidratos fuese <50.

En cuanto a los alimentos recomendados, 8 autores (10,22,28,30,31,33,34,36) recomendaron la suplementación con vitaminas y minerales, y dos (10,30) permitieron la combinación de fórmulas cetogénicas, con la lactancia materna. También se hizo referencia al protocolo de inicio, siendo de elección el inicio gradual en 4 de las RL (10,31,32,36). Por otra parte Józwiak *et al.*(34) afirma que 1 o 2 días de ayuno, ayudan a alcanzar la cetosis en menor tiempo. Gulati (31) y Cervenka *et al.* (22) fijaron los niveles de cetonas en orina en 80-160 mg/dl como indicador de una adecuada cetosis. Por último, Van der Louw *et al.*(10) desaconsejó la restricción de líquidos debido a la ausencia de evidencia y a la contribución al desarrollo de cálculos renales (CR).

Tabla 4a: Definición de dietas cetogénicas de los artículos con metodología sistemática.

Referencia	Distribución de nutrientes				Alimentos recomendados	Alimentos excluidos	Inicio (ayuno)
	DC clásica	TCM	DMA	TBIG			
Rezaei <i>et al.</i> (17)	(3-4:1) 3-4g de grasa por cada 1g de proteínas e hidratos de carbono. TCL.	Nd	(1-2:1) 1-2 g de grasa por 1 g de proteínas e hidratos. Hidratos en niños: 10-20 g/ día, en adolescentes: 15-25 g/ día.	Nd	Nd	Nd	Nd
Lyons <i>et al.</i> (18)	(2-4:1) 2-4g de grasa por cada 1g de proteína e hidratos de carbono.	Nd	60% grasa, 30% proteína, 10g/día hidratos de carbono.	Nd	Nd	Nd	Nd
Martin-McGill <i>et al.</i> (23)	(3-4:1) 3-4g de grasa por cada 1g de proteínas e hidratos de carbono.	15% hidratos, 10% proteína, 30% TCL, 45% TCM.	60% grasa, 30% proteínas y 10% hidratos. Hidratos: 10-20g al día.		Nd	En uno de los estudios se excluye la fibra.	En 1 estudio ayuno frente inicio gradual.
Araya-Quintanilla <i>et al.</i> (19)	(2-4:1) 2-4g de grasa por cada 1g de proteína e hidratos de carbono.	30% lípidos, 10% proteínas y 15% carbohidratos.	60% grasa, 30% proteínas y 10g de hidratos de carbono.	Nd	En 2 estudios suplementación vitamínica	En un estudio restricción de líquidos	Ayuno en 2 estudios
Cai <i>et al.</i> (24)	90% de calorías (TCL), un mínimo de 1 g/kg de proteínas e hidratos con una proporción de 2-4:1.	Los TCM son 40%-60% de la energía. 1-2g/kg de proteínas	Nd	Nd	En 3 estudios suplementación vitamínica (vit D y Calcio)	Nd	Ayuno en 25 estudios. Resto gradual.
Prezioso <i>et al.</i> (25)	(3-4:1) 3-4g de grasa por cada 1g de hidrato y proteína.	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
Christensen <i>et al.</i> (26)	(4:1) 100g (90%) de grasa, 17g (7%) de proteína, 8g (3%) de hidratos de carbono	78g (70%) de grasa, 25g (10%) de proteína y 50g (20%) de hidratos	70g (70%) de grasa, 60g (25%) de proteína y 10g (5%) de hidratos	Nd	Nd	Nd	Ayuno en 3 estudios.
Levy <i>et al.</i> (27)	(3-4:1) 3-4g de grasa por cada 1g de hidrato y proteína	Nd	(2:1) 10-20g/día hidratos de carbono	Nd	Nd	Nd	Ayuno en 1 estudio

Abreviaturas: DC: Dieta cetogénica, DMA: Dieta modificada de Atkins, Nd: No disponible, TBIG: Tratamiento de bajo índice glucémico, TCL: Triglicéridos de cadena larga, TCM: Triglicéridos de cadena media.

(Fuente: elaboración propia)

Tabla 4b: Definición de dietas cetogénicas de los artículos con metodología no sistemática

Referencia	Distribución de nutrientes				Alimentos recomendados	Alimentos excluidos	Inicio (ayuno)
	DC clásica	TCM	DMA	TBIG			
García-Peñas JJ. (20)	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
Kverneland <i>et al.</i> (21)	(2-4:1) 2-4g de grasa por 1g de hidratos de carbono y proteínas. El 90% de las calorías es grasa.	El 30-60% de la grasa proviene de TCM, lo que aumenta la cetosis y con ello aumentan los hidratos y la variedad.	Carbohidratos limitados a 10-30g/día. Alto consumo de grasa.	Carbohidratos limitados a 40-60g/día incluida la fibra, pero han de tener un IG <50	Grasa: aceite, margarina, lácteos grasos, mayonesa, aguacate, frutos secos y quesos. Proteína: Carne, pescado, huevos y queso. Hidratos: Frutas y verduras, lácteos.	Pan, arroz, pasta, postres.	Nd
Van der Louw <i>et al.</i> (10)	(2-4:1) El 71-90% de la energía es grasa, 5-19% hidratos de carbono 5-7% proteína.	El 20-50% de la grasa de TCM. 10-25% de la energía diaria.	Nd	Nd	Cantidad limitada de leche materna o de fórmula combinada con una fórmula cetogénica 3-4:1. Suplementos vitamínicos y minerales (calcio y vit D).	Nd	No, inicio gradual.
Armeno <i>et al.</i> (28)	(2-4:1) 2-4g de grasa por cada 1g de proteínas e hidratos.	Nd	Nd	Nd	Suplementos vitamínicos y minerales (selenio, calcio, vit D).	Nd	No
Auvin. (29)	90% grasa, 6% proteínas y 4% hidratos de carbono.	Nd	60% grasa, 30% proteínas, 10% hidratos.	60% grasa, 20-30% proteínas, 40-60g/día de hidratos de IG <50.	Manzana, pepino, panes integrales.	Patatas, melon.	Valorable según necesidades
Falsaperla <i>et al.</i> (30)	(4:1) 4g de grasa por 1g de hidrato de carbono y proteína. 1g/kg de proteína.	Nd	Nd	Nd	Suplementación de micronutrientes. Se permite la asociación con leche materna.	Nd	Nd

Abreviaturas: DC: Dieta cetogénica, DMA: Dieta modificada de Atkins, IG: Índice glucémico, Nd: No disponible, TBIG: Tratamiento de bajo índice glucémico, TCL: Triglicéridos de cadena larga, TCM: Triglicéridos de cadena media.

(Fuente: elaboración propia)

Tabla 4b: Definición de dietas cetogénicas de los artículos sin metodología sistemática (continuación)

Referencia	Distribución de nutrientes				Alimentos recomendados	Alimentos excluidos	Inicio (ayuno)
	DC clásica	TCM	DMA	TBIG			
Gulati. (31)	(2.5-4:1) 2,5-4g de grasa por 1g de hidrato y proteína.	40-60% de la energía de TCM o 30% TCM + 30% TCL.	10-15g/día de carbohidratos. Grasa y proteína sin restricción.	40-60g/día de hidratos con un IG <50.	Aceite de coco (TCM). Suplementos de vitaminas y minerales como Vit. D. o calcio.	Nd	Inicio gradual.
Joshi <i>et al.</i> (32)	(2.5-4:1) 2,5-4g de grasa por 1g de hidrato y proteína.	Nd	(1:1) 1g de grasa por 1g de hidratos y proteínas. 10-20g/día de hidratos	40-60g/día de hidratos o el 10% de las calorías pero IG <50.	Nd	Nd	Inicio gradual.
Winesett <i>et al.</i> (33)	(3-4:1) Grasa es el 90% de las calorías. TCL.	60% de las calorías TCM o 30-50% junto con TCL.	10-15g/día de hidratos de carbono. No restricción de grasa y proteínas,	50-60% grasa, 20% proteína y 40-60g/día de hidratos IG <50.	Suplementos vitamínicos si precisa (Vit D, calcio o potasio).	Nd	Nd
Józwiak <i>et al.</i> (34)	(2-4:1) La grasa proviene de TCL, 1g/kg de proteína	El 60% de las calorías viene de TCM, o 30% TCM y 30% TCL.	(1:1) 1g de grasa por 1g de hidratos y proteínas. 10g/día de hidratos	40-60g/día de hidratos de IG <50	Mantequilla, mayonesa, aceites vegetales, aceitunas. Suplementos de multivitaminas y minerales, calcio y Vit. D.	Nd	No es necesario pero ayuda.
Cervenka <i>et al.</i> (22)	(3-4:1) El 90% grasa, 2-4% hidratos, y 6-8% proteínas.	El 60% TCM, o 30% TCM y 30% TCL,	(1:1) 60-65% grasa, 5-10% hidratos (10-20g/día) 25-35% proteínas.	60-70% grasa, 20-30% hidratos con alto IG, 10-20% proteínas.	Crema de leche, bacon, huevos, carne, queso, nueces, salmón, gelatina sin azúcar. Suplementos vitamínicos (Calcio, vit D, selenio y carnitina)	Nd	Depende del protocolo.
Auvin <i>et al.</i> (35)	(3-4:1) La grasa proviene de TCL.	Nd	60% grasa, 30% proteínas, 10% hidratos	Nd	Nd	Nd	Nd
Luat <i>et al.</i> (36)	90% grasa y 10% proteínas e hidratos.	La grasa proviene de TCM.	(2-1:1) 10-20g/día hidratos de carbono.	Hidratos de carbono con IG <50.	Fresas, piña, brócoli, judías, zanahoria, carne, queso. Complejos de vitaminas y calcio.	Nd	Inicio gradual.

Abreviaturas: DC: Dieta cetogénica, DMA: Dieta modificada de Atkins, IG: Índice glucémico, Nd: No disponible, TBIG: Tratamiento de bajo índice glucémico, TCL: Triglicéridos de cadena larga, TCM: Triglicéridos de cadena media.

(Fuente: elaboración propia)

4.2.3. Efectividad y reducción de las convulsiones

Siete de los 8 artículos **con metodología sistemática** (17–19,23,25–27) evaluaron la eficacia de la DC. La **Tabla 3a** recoge la variable resultado de cada RS. Rezaei et al.(17) mostró las tasas de reducción de convulsiones a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento, y comparó la DC clásica con la DMA concluyendo que el 52% de los niños con DC, y el 34% con DMA mostraron una reducción >50%. Lyons *et al.* (18) informó de que alrededor del 60% de los niños tuvo >50% de reducción, y el 33% quedó libre de convulsiones. Además, hicieron referencia a la mejora cognitiva y conductual tras la dieta.

Los estudios incluidos en la RS de Martin-McGill *et al.* (23) mostraron una reducción >50% en las convulsiones. En cuanto a la DMA, informaron de reducciones hasta del 60%. Araya-Quintanilla *et al.* (19) evaluó la eficacia de la DC sola y comparada, mostró una evidencia limitada de que es más efectiva que los TCM, una evidencia moderada de la efectividad de la DC clásica sobre la gradual, y una evidencia moderada sobre la DMA. Prezioso *et al.*(25) valoró la DC en pacientes con EI, notificó una efectividad, superior al 60%; y una tasa de ausencia de convulsiones en torno al 35%. Por último, los ensayos incluidos por Levy *et al.*(27) mostraron una reducción del 50% en el 38% de los pacientes.

Todos los autores de las **Revisiones con metodología no sistemática**, a excepción de Armeno *et al.* (28), aportaron datos sobre la efectividad de la DC. La **Tabla 3b** resume los resultados de cada RL.

García-Peñas JJ. (20) refirió que el 50-60% de los pacientes tuvo al menos una reducción del 50% de las crisis y un 15-20% quedó libre de ellas. Kverneland *et al.*(21) señaló que el 33-56% de los niños alcanzó una reducción >50%, el 7% >90% y el 16% quedó libre. Auvin(29), Gulati *et al.*(31) y Cervenka *et al.*(22) hablaron de una reducción >50% en el 50% de los niños. Por su parte Joshi *et al.* refirió una reducción >50% en el 38% de los pacientes. Winesett *et al.*(33) indicó que el 56% de los pacientes tuvo una reducción >50%, el 32% >90%, y el 16% la completa desaparición; además, especificó las tasas de reducción en función del síndrome. Józwiak *et al.*(34) señaló una mejora >50% en 2/3 de los niños y un cese completo de las crisis en un 7-23%. Finalmente Luat *et al.* (36) indicó que el 30-60% de los pacientes mostraron una reducción >50%.

Nueve de los autores (21,22,29,31–36) hablaron en sus RL de la eficacia de cada tipo de DC. Józwiak *et al.* (34) y Cervenka *et al.*(22) compararon la DC clásica con el uso de TCM y no mostraron diferencias significativas. Cervenka *et al.*(22), afirma que la DMA fue más efectiva en adolescentes y adultos por su mejor tolerancia, aunque disminuyó el

porcentaje de reducciones >50%. Auvin *et al.* (35) comparó la DMA con la DC, el 48% de los niños con DMA mostraron reducciones >50%. Afirmó que no hay grandes diferencias, sin embargo la DC puede mejorar a los pacientes que han mejorado con la DMA. Luat *et al.* (36) señaló que la DMA, los TCM y el TBIG son comparables a la DC. Dos de las RL (10,30) trataron sobre la eficacia en lactantes <2 años, asegurando un efecto beneficioso y seguro. Por último, 3 autores (20,21,32) hablaron de la mejoría cognitiva, conductual, relacionándolo con la reducción de FAE y el efecto neuroprotector de la DC.

4.2.4. *Efectos adversos y abandono de la dieta*

La **Tabla 6a** se recoge la frecuencia con la que los autores de las **revisiones con metodología sistemática**, hablan de los EA. Todos, a excepción de Rezaei *et al.*(17) notificaron la aparición de EA durante la DC.

Autores como Martin-McGill *et al.* (23) compararon los EA de la DC, respecto a la terapia usual. Araya-Quintanilla *et al.* (19) sugirió como ventaja de la DC, que produce menos EA que los FAE, y fechó la aparición de los EA más comunes en los 3 primeros meses. Ambos, notificaron más incidencia de acidosis e hipoglucemias en los protocolos de inicio con ratios altos, o ayuno. Christensen *et al.* (26) observó cómo ventaja de la DMA, que era más tolerable y producía menos EA que la DC clásica. En cuanto a los TCM, no notificó diferencias. Por otro lado, Levy *et al.* (27) mostró que los EA gastrointestinales se producen en un 30% de los casos, y Lyons *et al.*(18) identificó los más comunes: dislipemia, vómitos, estreñimiento, reflujo y diarrea. Cai *et al.* (24) afirmó la existencia de más de 40 tipos de EA, y describió algunos específicos como la prolongación del segmento QT, los CR o el déficit vitamínico.

Únicamente 3 RS (18,24,27) mencionaron la muerte como EA. Entre Lyons *et al.*(18) y Cai *et al.*(24) reunieron 41 muertes, pero ninguna se atribuyó a la DC. Tres autores (18,25,26) coincidieron en que los EA no son graves y no es necesaria la interrupción de la DC, basta con modificarla. Por otro lado 4 autores (18,24,26,27) hablaron en sus RS sobre la duración y abandono de la dieta. Cai *et al.* (24) concluyó que el abandono aumentaba a mayor duración, y el 50% se debía a la ineficacia o a las restricciones.

La **Tabla 6b** recoge la frecuencia de los diferentes EA en los **artículos con metodología no sistemática**. Los 13, salvo García-Peñas JJ. (20) describieron la presencia de EA. Kverneland *et al.*(21) describió los síntomas gastrointestinales como los más comunes en los 3 primeros meses. Con Van der Louw *et al.* (10), calificaron como raras las infecciones, neumonías y pancreatitis. Cuatro autores (10,22,28,36) propusieron medidas

para la prevención y manejo de los EA, además, Armeno *et al.* (28) hizo una división entre EA agudos, y crónicos. Solo un autor (35) comparó la DC con la DMA, y sugirió un menor riesgo de deterioro del crecimiento y de aparición de CR, debido a que la DMA es menos restrictiva. Cinco de los autores (21,30,32–34) afirmaron que los EA gastrointestinales pueden solucionarse variando la composición de la dieta. Recomendaron la suplementación vitamínica para el manejo de EA, como la osteopenia, los CR, o la prolongación del intervalo QT. Solo Gulati *et al.*(31) indicó la interrupción de la dieta, y en caso de infección.

Cuatro autores (10,21,31,33) hablaron sobre el abandono de la dieta. Kverneland *et al.* (21) señaló una tasa de abandono del 4,2-20,8% para la DC clásica y del 8-50% para la DMA. Van der Louw *et al.* (10) afirmó que la DC se deja gradualmente a los 2 años, cuando se logra el control de las crisis.

4.2.5. Control y seguimiento por los profesionales. Papel de enfermería

De los 8 autores **de revisiones con metodología sistemática**, tres (18,24,25) mencionaron en sus RS el seguimiento que se llevó a cabo con los niños en tratamiento con DC. Lyons *et al.* (18) habló sobre la monitorización de la glucosa y de la cetosis durante el inicio de la DC. Cai *et al.* (24) recomendó el seguimiento de los pacientes periódicamente debido a los EA, y planteó la continuación una vez retirada la dieta para vigilar los EA a largo plazo. Dos autores (17,19) hicieron referencia a los profesionales implicados en el tratamiento dietético, ambos incluyeron nutricionista y personal médico, pero únicamente Araya-Quintanilla *et al.* (19) mencionó la figura de la enfermera.

En diez (10,21,22,28,29,31–34,36) de las 13 **revisiones con metodología no sistemática**, se habló sobre el control que se ha de llevar antes, durante, y/o después del tratamiento; y se dan indicaciones sobre cómo ha de ser la monitorización de los niños. Cinco autores (10,22,28,31,34) citaron más concretamente qué pruebas se han de llevar a cabo, como: exámenes de laboratorio, ECG, ecografías o radiografías. Tres de las RL (21,29,32) recomendaron el seguimiento de estos niños cada 3-6 meses.

Además, Kverneland *et al.* (21) habló de la importancia de la información y motivación de los pacientes y familiares, para conseguir una buena tasa de éxito. Así como de un seguimiento estrecho por parte del equipo. En seis (10,21,22,29,32,36) de las 13 RL se mencionó a los profesionales implicados, de estas, solo en tres (10,21,32) se mencionó explícitamente el papel de enfermería.

Tabla 6a: Frecuencia de los diferentes efectos adversos de los artículos con metodología sistemática.

Referencia	Efectos adversos																		
	Dislipemia	Hipercolesterolemia	Acidosis	Vómitos y náuseas	Dolor abdominal	Hambre	Hipercalcemia y CR	Deshidratación	Estreñimiento	Reflujo	Diarrea	Pérdida peso	Hipoglucemia	Osteopenia	Hipercalcemia	Hiperuricemia	Infecciones	Letargia	Muerte
Rezaei <i>et al.</i> (17)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lyons <i>et al.</i> (18)	1	0	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1
Martin-McGill <i>et al.</i> (23)	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0
Araya-Quintanilla <i>et al.</i> (19)	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Cai <i>et al.</i> (24)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0	1
Prezioso <i>et al.</i> (25)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Christensen <i>et al.</i> (26)	0	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0
Levy <i>et al.</i> (27)	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1

Abreviaturas: 0: efecto adverso no incluido en el artículo, 1: efecto adverso incluido en el artículo, CR: Cálculos renales.

(Fuente: elaboración propia.)

Tabla 6b: Frecuencia de los diferentes efectos adversos de los artículos con metodología no sistemática

Referencia	Efectos adversos																						
	Dislipemia	Hipercolesterolemia	Acidosis	Vómito/nauseas	Dolor abdominal	Hambre	Hipercalcemia y CR	Deshidratación	Estreñimiento	Reflujo	Diarrea	Pérdida de peso	Hipoglucemia	Osteopenia	Retraso crecimiento	Enf. Cardiovascular	Hiperuricemia	Infecciones	Pancreatitis	Letargia/debilidad	Hígado graso	Déficit nutricional	Muerte
García-Peñas JJ. (20)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kverneland <i>et al.</i> (21)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0
Van der Louw <i>et al.</i> (10)	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0
Armeno <i>et al.</i> (28)	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0
Auvin. (29)	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Falsaperla <i>et al.</i> (30)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gulati. (31)	1	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0
Joshi <i>et al.</i> (32)	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Winesett <i>et al.</i> (33)	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
Józwiak <i>et al.</i> (34)	0	1	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0
Cervenka <i>et al.</i> (22)	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1
Auvin <i>et al.</i> (35)	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Luat <i>et al.</i> (36)	1	0	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1

Abreviaturas: 0: efecto adverso no incluido en el artículo, 1: efecto adverso incluido en el artículo, CR: Cálculos renales. Enf: Enfermedad.

(Fuente: elaboración propia)

5. DISCUSIÓN

La DC (71-90% grasa, 5-19% carbohidratos y 4-7% proteínas) es efectiva como tratamiento de la ER durante los 0-18 años, ya que aproximadamente el 50% de niños presentan una reducción >50% en la frecuencia de las convulsiones. Los principales problemas que surgen son los EA, y la imposibilidad de mantener la dieta debido a sus fuertes restricciones, estos se tratan de controlar mediante modificaciones en la dieta sin llegar a interrumpirla. Existen variantes como: el uso de TCM (30-60% TCM, o 30% TCM + 30% TCL, 10% proteínas y 15% carbohidratos), la DMA (carbohidratos limitados a 10-25 g/día: 60% grasa, 30% proteínas y 10% hidratos), o el TBIG (40-60g/día de carbohidratos con IG <50, 60% grasa y 25% proteína); con una efectividad comparable, que son menos restrictivas y facilitan la tolerancia y adherencia a la dieta. Para lograr la efectividad y el control de los EA es crucial realizar un estrecho seguimiento, así como la educación de paciente y familia por parte de un equipo multidisciplinar formado.

En el caso de los niños afectados por algún síndrome epiléptico, la frecuencia de las convulsiones juega un papel fundamental en su desarrollo, viéndose seriamente comprometido cuanto mayor sea el número de crisis. En esta situación el tratamiento con FAE es de elección; sin embargo, un 30% (6) de pacientes no responde ante tal, siendo necesario recurrir a otros tratamientos. La DC empleada correctamente puede ser muy beneficiosa tanto para el desarrollo, como para la mejora de la calidad de vida.

Los autores coinciden en que se trata de una dieta muy restrictiva, con carencias nutricionales (por lo que se ha de suplementar), y difícil de tolerar. Para describirla se toman como referencia los macronutrientes, la mayoría de revisiones la definen a través del ratio de gramos o del porcentaje de cada uno. Únicamente 7 (10,21,22,29,30,34,36) mencionan alimentos recomendados, como nuestra revisión, que propone un ejemplo de menú de un día.

Esta revisión de revisiones se ha centrado en pacientes en edad pediátrica, abarcando como tal de 0 a 18 años, por lo que el rango de edad más común en las revisiones incluidas fue ese. Sin embargo, algunas de ellas hablaban de diferentes edades: excluyendo a los lactantes <8 meses (19,23,28), centrándose en lactantes <24 meses (10,18,30) o incluyendo adultos (23,26,27).

Por otro lado, en cuanto a la *n* de artículos incluidos encada revisión, a excepción de una revisión con metodología sistemática, Rezaei *et al.* (17) y una revisión con metodología

no sistemática, Falsaperla *et al.* (30) cuya muestra de artículos es mayor (72 y 50 respectivamente), y Araya-Quintanilla *et al.* (19) cuya *n* es 6; en el resto de revisiones el número de artículos incluidos es similar al de la nuestra (de 13 a 45). En lo relacionado con el diseño de los artículos incluidos, la mayoría de revisiones incluían estudios primarios (ECA, estudios prospectivos y retrospectivos), principalmente las RS.

Todas las revisiones incluidas señalan una reducción en las convulsiones, por lo que nuestra revisión corrobora la utilidad y efectividad de la DC. Algunas comparan entre sí los diferentes tipos de DC (**tabla 3a y 3b**), mostrando que no existen diferencias significativas. La DC clásica tiene unas reducciones algo mayores, sin embargo el resto tiene mayor tolerancia y menos EA, por lo que se ha de valorar de forma individual la necesidad de hacer modificaciones, generando un balance entre la eficacia y los EA. En cuanto al tipo de inicio, algunos autores optan por el ayuno mientras que otros se deciden por un inicio gradual (**tabla 4a y 4b**). Según los resultados obtenidos la efectividad del ayuno está justificada en situaciones urgentes que requieran resultados inmediatos. Sin embargo, el inicio gradual causa menos EA, por lo que es la mejor opción en el resto de pacientes.

En cuanto a la aplicabilidad de la revisión, encontramos utilidad tanto en el ámbito clínico-asistencial: dado que a través de este trabajo se han generado unas recomendaciones que resultarán muy prácticas, ya que van a poder utilizarse por los profesionales en las consultas, y proporcionan un ejemplo de menú con el que se facilita la comprensión de cara a dar información a los pacientes. Como en el ámbito de la investigación, ya que por el tipo de diseño, se trata de un trabajo muy novedoso que aporta una visión actualizada (últimos 10 años) y general sobre un tema de creciente interés.

Como fortalezas, encontramos por un lado las propias del tipo de diseño. Al tratarse de una revisión de revisiones, permite al lector una visión general del tema; es decir, abarca un tema particular que se aborda mejor mediante una revisión amplia que cubra múltiples aspectos, aunque se pierdan algunos detalles y cierta especificidad (13). Por otro lado, se encuentran las fortalezas propias del trabajo. Cabría destacar: que solo 4 de las 21 revisiones incluidas, fueron publicadas antes del año 2016, lo que muestra que se trata de un tema de interés en las investigaciones recientes; y la utilidad de las recomendaciones

De cara a las limitaciones propias del diseño, encontramos como principal debilidad la existencia de abundante literatura sobre el tema, por lo que se centró la búsqueda en los últimos 10 años (13). Como limitaciones específicas de la revisión, se incluye el hecho

de que la búsqueda se llevó a cabo únicamente en una base de datos, PubMed; sin embargo esta es la base de datos de referencia en el ámbito de las ciencias de la salud, ya es la que recupera más artículos de esta temática. Esto se debe a que en PubMed se genera la ecuación de búsqueda más precisa. Otra limitación es que no se ha valorado el riesgo de sesgo. Por último, ninguno de los autores especificó cuál era el tratamiento de la muestra, aparte de la DC, si mantuvieron o no el uso de FAE durante el seguimiento, lo cual es importante a la hora de saber que influyó en las reducciones; además, algunas investigaciones sugieren que la DC potencia el efecto de algunos FAE (7).

Como futuras líneas de investigación, aún se desconocen algunas cuestiones sobre los mecanismos de acción que hacen efectiva esta terapia. Además, podrían realizarse diversos estudios primarios que valorasen a largo plazo la eficacia de la DC tras su interrupción, y la presencia y secuelas de los EA con el tiempo. También sería de especial utilidad realizar algún protocolo o guía de práctica clínica que estandarizase el uso de la dieta. Por último, algunas de las revisiones sugieren una mejor respuesta en niños que en adultos, analizar la evidencia de esto podría resultar de interés en investigaciones futuras.

Bajo nuestro conocimiento, esta es la primera revisión de revisiones que se realiza sobre la utilización de la DC en niños, y cuya finalidad es generar unas recomendaciones que sirvan de guía y ayude a la enfermería, a la hora de proporcionar directrices y educación a las personas que sean susceptibles de adherirse a este tratamiento.

6. CONCLUSIONES

1. La dieta cetogénica es un tipo de dieta alta en grasas (71-90%), limitada en hidratos de carbono (5-19%) y en proteínas (4-7%), cuyo fin es generar en el organismo un estado controlado de cetosis. Existen modificaciones como: el uso de TCM (30-60% TCM, o 30% TCM + 30% TCL, 10% proteínas y 15% carbohidratos), la DMA (carbohidratos limitados a 10-25 g/día: 60% grasa, 30% proteínas y 10% hidratos), o el TBIG (40-60g/día de carbohidratos con IG <50, 60% grasa y 25% proteína); con una efectividad similar, pero menos restrictivas; que pueden ayudar al manejo de los EA, y a la imposibilidad de mantener la dieta.
2. Esta dieta demuestra ser efectiva en un gran porcentaje de casos de niños con epilepsia refractaria; ya que, aproximadamente el 50% de los pacientes, ven reducida a la mitad la frecuencia de aparición de las crisis convulsivas tras comenzar el tratamiento. Estos pacientes mostraron un importante progreso a nivel cognitivo y conductual; así como una notable mejoría en la calidad de vida.
3. A consecuencia de las fuertes restricciones y las carencias nutricionales de este patrón dietético, el principal problema que condiciona su utilización, son los efectos adversos que origina. Estos, principalmente de naturaleza gastrointestinal, suelen desaparecer introduciendo modificaciones en la dieta, y combinando las variantes de esta sin ser necesario interrumpir el tratamiento; salvo en aquellos casos donde las reacciones adversas son más extremas. En la mayoría de ocasiones se procede a añadir suplementos vitamínicos y minerales para suplir las carencias, las cuales son de especial importancia durante toda la infancia.
4. Llevar un estrecho seguimiento de los pacientes es de vital importancia para garantizar una adecuada respuesta. Por ello es conveniente que el personal de enfermería esté formado en este tratamiento para, junto con el resto del equipo, poder proporcionar la educación e información necesaria a los pacientes y sus familias, y así asegurar un control idóneo.

7. PROPUESTA DE RECOMENDACIONES

1. Esta dieta va dirigida a aquellos niños con algún síndrome epiléptico, en los cuales ha fracasado el tratamiento farmacológico; como tratamiento único o de forma coadyuvante junto con fármacos antiepilépticos.
2. Es posible que para lograr un adecuado control de las convulsiones, y según cómo se responda a la dieta, se realicen cambios en el tratamiento habitual. Los fármacos que toma pueden ser cambiados por otros, o la dosis puede irse reduciendo, e incluso puede que el especialista decida retirarlos por completo, en función de cada caso.
3. Se trata de un tipo de dieta restrictiva que se ha de seguir de forma muy estricta y constante para lograr unos resultados adecuados y evitar efectos adversos. Se recomienda a los padres mantenerse muy informados y pendientes de todo aquello referente a las ingestas del niño, ya que cualquier alimento podría desequilibrar la dieta y hacerla inefectiva.
4. La dieta se compone el 71-90% de grasa, el 5-19% de hidratos de carbono, y el 4-7% de proteína. Estos porcentajes se ajustarán previamente a los requerimientos de cada paciente tras una exhaustiva valoración. Es importante conocer que existen distintas variantes menos restrictivas (TCM, DMA y TBIG), con una eficacia similar, que se emplearán en caso de ser necesario. Se recomienda empezar lo más cerca posible de la DC clásica, e ir introduciendo las modificaciones que se precise.
5. Ante la imposibilidad de mantener la dieta en el tiempo, se combinará con las diferentes variantes:
 - TCM: 30-60% TCM, o 30% TCM + 30% TCL, 10% proteínas y 15% carbohidratos.
 - DMA: carbohidratos limitados a 10-25 g/día: 60% grasa, 30% proteínas y 10% hidratos.
 - TBIG: 40-60g/día de carbohidratos con IG <50, 60% grasa y 25% proteína.
6. El comienzo de la dieta se realizará de forma más o menos gradual, según el estado del niño en el momento de inicio. Lo ideal será iniciar poco a poco desde ratios más bajos (2:1) hasta alcanzar los más altos tolerables (3-4:1) (gramos de grasa por gramo de carbohidratos y proteínas respectivamente), a menos que la situación requiera unos resultados inmediatos.

7. Es de vital importancia cumplir con el seguimiento del niño, y con las pruebas complementarias que sean precisas para lograr el efecto deseado y controlar la aparición de efectos adversos. Muchos de estos controles serán:
 - Revisiones rutinarias (valorar tolerancia, adherencia, y resultados).
 - Pruebas de laboratorio tales como analíticas de sangre o de orina.
 - Otras pruebas: ECG, pruebas de imagen...etc.
8. Debemos de estar atentos ante signos y síntomas que puedan indicar una hipoglucemia (debilidad, mareo, sudoración, hambre, dolor de cabeza), o de acidosis (náuseas y vómitos, alteración del estado de conciencia, dolor abdominal, pérdida de peso elevada), sobre todo al inicio de la dieta.
9. En caso de aparición de efectos adversos ponerse en contacto con el equipo cuanto antes, para valoración y posterior reajuste de la dieta. En caso de efectos adversos graves que supongan una urgencia, notificar de inmediato al equipo de urgencias el tipo de dieta que sigue el niño, ya que es su tratamiento e influye a la hora de ponerle sueroterapias y medicación, dado que muchos contienen glucosa.
10. Es importante remarcar que cada niño y paciente es distinto, y tiene unas necesidades y requerimientos diferentes, por lo que el tratamiento ha de ser confeccionado de forma individualizada, en base a todas las pruebas que se le realizan. Bajo ningún concepto ha de cambiarse la dieta sin la aprobación de un profesional al corriente del seguimiento del niño.
11. Ejemplo de menú de un día y distribución de la energía (**Anexo 4**).

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Las epilepsias y las crisis: Esperanza en la investigación : National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) [Internet]. [cited 2021 Jan 25]. Available from: https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/crisis_epilepticas.htm
2. Epilepsia - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. [cited 2021 Jan 25]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/epilepsy/symptoms-causes/syc-20350093>
3. Epilepsia: Organización Mundial de la Salud [Internet]. [cited 2021 Jan 25]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
4. Thurman DJ, Begley CE, Carpio A, Helmers S, Hesdorffer DC, Mu J, et al. The primary prevention of epilepsy: A report of the Prevention Task Force of the International League Against Epilepsy [Internet]. Vol. 59, Epilepsia. Blackwell Publishing Inc.; 2018 [cited 2021 Jan 25]. p. 905–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29637551/>
5. Epilepsia infantil - Epilepsia en niños [Internet]. [cited 2021 Jan 25]. Available from: <https://vivirconeepilepsia.es/epilepsia-infantil>
6. Carroll J, Martin-McGill K, Cross H, Hickson M, Collinson A. Outcome measurement and reporting in childhood epilepsy treated with ketogenic diet therapy: A scoping review protocol. *JBI Database Syst Rev Implement Reports*. 2019;17(5):633–9.
7. Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ, Pluta R, Januszewski S. Ketogenic diet and epilepsy. *Nutrients*. 2019;11(10):1–13.
8. Ramírez-Camacho A, Meavilla S, Catalán N, Gutiérrez A, Campistol J. Experience with ketogenic diet as treatment for refractory epilepsy. *Rev Neurol*. 2011;53(9):524–30.
9. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2021 Jan 25];7(6):500–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456557/>
10. van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leiendecker B, Fitzsimmon G, Dority L, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(6):798–809.
11. van Berkel AA, IJff DM, Verkuyl JM. Cognitive benefits of the ketogenic diet in patients with epilepsy: A systematic overview. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2018;87:69–77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.004>
12. De Lima PA, De Brito Sampaio LP, Teixeira Damasceno NR. Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. *Clinics*. 2014;69(10):699–705.
13. Sutton A, Clowes M, Preston L, Booth A. Meeting the review family: exploring review types and associated information retrieval requirements. *Health Info Libr J*. 2019;36(3):202–22.
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2021;10(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.03.001>
15. Desktop | Mendeley [Internet]. [cited 2021 Feb 3]. Available from: <https://www.mendeley.com/guides/desktop>
16. PROSPERO [Internet]. [cited 2021 Apr 10]. Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/>
17. Rezaei S, Abdurahman AA, Saghazadeh A, Badv RS, Mahmoudi M. Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Neurosci* [Internet]. 2019;22(5):317–34. Available from: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1387721>
18. Lyons L, Schoeler NE, Langan D, Cross JH. Use of ketogenic diet therapy in infants with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2020;61(6):1261–81.
19. Araya Quintanilla F, Celis Rosati Á, Rodríguez Leiva C, Silva Navarro C, Silva Pinto Y, Toro Jeria B. Efectividad de la dieta cetogénica en niños con epilepsia refractaria: revisión sistemática. *Rev Neurol* [Internet]. 2016;62(10):439. Available from: <http://www.revneurol.com/>

20. García-peñas JJ. Epilepsia , cognición y dieta cetogénica. *Rev Neurol* [Internet]. 2018;66(Supl 1):71–5. Available from: <https://www.neurologia.com/articulo/2017529>
21. Kverneland M, Molteberg E, Haavardsholm K, Pedersen S, Ramm-Pettersen A, O. Nakken K. Dietary therapy for epilepsy. *Tidsskr den Nor legeförening* [Internet]. 2017;(born 1967). Available from: <https://tidsskriftet.no/en/2017/09/klinisk-oversikt/dietary-therapy-epilepsy>
22. Cervenka MC, Kossoff EH. Dietary Treatment of Intractable Epilepsy. *Contin (Minneapolis Minn)* [Internet]. 2013;(June):756–66. Available from: https://journals.lww.com/continuum/Abstract/2013/06000/Dietary_Treatment_of_Intractable_Epilepsy.19.aspx
23. Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020;2020(6). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001903.pub4/full>
24. Cai QY, Zhou ZJ, Luo R, Gan J, Li SP, Mu DZ, et al. Safety and tolerability of the ketogenic diet used for the treatment of refractory childhood epilepsy: a systematic review of published prospective studies. *World J Pediatr* [Internet]. 2017;13(6):528–36. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12519-017-0053-2>
25. Prezioso G, Carlone G, Zaccara G, Verrotti A. Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: A systematic review. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2018;137(1):4–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ane.12830>
26. Christensen MG, Damsgaard J, Fink-Jensen A. Use of ketogenic diets in the treatment of central nervous system diseases: a systematic review. *Nord J Psychiatry* [Internet]. 2021;75(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/08039488.2020.1795924>
27. Levi R, Cooper P, Giri P, Weston J. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3).
28. Armeno M, Araujo C, Sotomontesano B, Caraballo RH. Actualización sobre los efectos adversos durante la terapia con dieta cetogénica en la epilepsia refractaria pediátrica. *Rev Neurol* [Internet]. 2018;66(06):193. Available from: <http://www.revneurol.com/>
29. Auvin S. Non-pharmacological medical treatment in pediatric epilepsies. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2016;172(3):182–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2015.12.009>
30. Falsaperla R, D'Angelo G, Praticò AD, Mauceri L, Barbagallo M, Pavone P, et al. Ketogenic diet for infants with epilepsy: A literature review. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2020;112:4–7. Available from: [https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(20\)30540-0/fulltext](https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(20)30540-0/fulltext)
31. Gulati S. Dietary Therapies : Emerging Paradigms in Therapy of Drug Resistant Epilepsy in Children. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2018; Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12098-018-2779-9>
32. Joshi SM, Singh RK, Shellhaas RA. Advanced Treatments for Childhood Epilepsy. *JAMA Pediatr*. 2015;167(1):76–83.
33. Winesett SP, Bessone SK, Kossoff EH. The ketogenic diet in pharmaco-resistant childhood epilepsy. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2015;15(06):0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1586/14737175.2015.1044982>
34. Jóżywiak S, Kossoff EH, Kotulska-jóżywiak K. Dietary treatment of epilepsy : rebirth of an ancient treatment Leczenie padaczki diet¹ : renesans starej terapii. *Neurol Neurochir Pol*. 2011;370–8.
35. Auvin Pe SDN, Cite SP, Se B. Should we routinely use modified Atkins diet instead of regular ketogenic diet to treat children with epilepsy? 2012;21:237–40. Available from: [https://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311\(12\)00044-1/fulltext](https://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311(12)00044-1/fulltext)
36. Luat AF, Coyle L, Kamat D. The ketogenic diet: A practical guide for pediatricians. *Pediatr Ann* [Internet]. 2016;45(12):e446–50. Available from: <https://journals.healio.com/doi/10.3928/19382359-20161109-01>
37. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM. PRISMA 2020 Checklist PRISMA 2020 Checklist. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. 2020. p. 2020–1.

9. ANEXOS

Anexo 1: *Check-list* para Abstracts, modelo PRISMA 2020 (14):

Section and topic	Item #	Checklist item
Title		
Title	1	Identify the report as a systematic review.
Background		
Objectives	2	Provide an explicit statement of the main objective(s) or question(s) the review addresses.
Methods		
Eligibility criteria	3	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review.
Information sources	4	Specify the information sources (e.g. databases, registers) used to identify studies and the date when each was last searched.
Risk of bias	5	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies.
Synthesis of results	6	Specify the methods used to present and synthesise results.
Results		
Included studies	7	Give the total number of included studies and participants and summarise relevant characteristics of studies.
Synthesis of results	8	Present results for main outcomes, preferably indicating the number of included studies and participants for each. If meta-analysis was done, report the summary estimate and confidence/credible interval. If comparing groups, indicate the direction of the effect (i.e. which group is favoured).
Discussion		
Limitations of evidence	9	Provide a brief summary of the limitations of the evidence included in the review (e.g., study risk of bias, inconsistency and imprecision).
Interpretation	10	Provide a general interpretation of the results and important implications.
Other		
Funding	11	Specify the primary source of funding for the review.
Registration	12	Provide the register name and registration number.

Anexo 2: Check-list de ítems, modelo PRISMA 2020 (14,37)

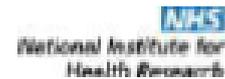
Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			Portada
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Portada
ABSTRACT			Abstract
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Resumen
INTRODUCTION			1
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	3
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	4
METHODS			5
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	7
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	5
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	6
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	--
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	7
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	--
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	--
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	--
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	--

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	--
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	--
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	--
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	--
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	--
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	--
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	--
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	--
RESULTS			8
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	8
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	8
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	10
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	--
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	10
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	--
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	--
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	--

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	--
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	--
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	--
DISCUSSION			23
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	23
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	25
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	25
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	25
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	5
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	--
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	--
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	--
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	--
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	29

Anexo 3: Registro en PROSPERO(16).

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



UNIVERSITY *of* York
Centre for Reviews and Dissemination

Systematic review

1. * Review title.

Give the title of the review in English

Proposed recommendations on ketogenic diets for the management of refractory epilepsy in the childhood: an umbrella review.

2. Original language title.

For reviews in languages other than English, give the title in the original language. This will be displayed with the English language title.

English

3. * Anticipated or actual start date.

Give the date the systematic review started or is expected to start.

17/11/2020

4. * Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

13/08/2021

5. * Stage of review at time of this submission.

Tick the boxes to show which review tasks have been started and which have been completed. Update this field each time any amendments are made to a published record.

Reviews that have started data extraction (at the time of initial submission) are not eligible for inclusion in PROSPERO. If there is later evidence that incorrect status and/or completion date has been supplied, the published PROSPERO record will be marked as retracted.

This field uses answers to initial screening questions. It cannot be edited until after registration.

The review has not yet started: No

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 registrations during the 2020 pandemic, this registration record was automatically published exactly as submitted. The PROSPERO team has not checked eligibility.

Citation

Cristina Diaz-Arroyo, Monica Garcia-Garcia, Angela Hernandez-Ruiz. Proposed recommendations on ketogenic diets for the management of refractory epilepsy in the childhood: an umbrella review.. PROSPERO 2021: CRD42021244142 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021244142

Review question

What recommendations should be provided based on the current scientific evidence for the management of refractory epilepsy in childhood in a comprehensive approach?

Searches

The search for articles was performed from December 2020 to January 2021. It was conducted through the scientific database MEDLINE, via PubMed. This is the main database of the US National Library of Medicine (NLM). (National Library of Medicine, NLM).

Eligibility criteria

A certain criteria of inclusion were defined for the selection of the references used for this study, the articles had to be:

- SR with or without meta-analysis, and other reviews without systematic methodology such as RB, RL or narratives.
- Published no more than 10 years ago.
- Articles published in English or Spanish.
- The population included had to be under 18 years of age.

As exclusion criteria, those articles were excluded:

- Whose population samples were from species other than human.
- In which the diagnosis was exclusively glucose transporter type I deficiency syndrome (GLUT1) or pyruvate dehydrogenase complex deficiency (PDHC), as these are first-line treatments.
- And those for whom it was impossible to access the full text in either way.

Types of study to be included

Reviews with systematic and non-systematic methodology.

Condition or domain being studied

refractory epilepsy in the childhood

Participants/population

Eligibility criteria

A certain criteria of inclusion were defined for the selection of the references used for this study, the articles had to be:

- SR with or without meta-analysis, and other reviews without systematic methodology such as RB, RL or

Anexo 4: Ejemplo de menú de un día y distribución de la energía. Realizado y calibrado a través de: Software EVAL-FINUT (<https://www.finut.org/>).

DESAYUNO
1 vaso (250ml) de leche entera. Revuelto de 1 huevo. 30g de aguacate.
MEDIA MAÑANA
10g de nueces. 1 vaso (250ml) de agua.
ALMUERZO
Ensalada: <ul style="list-style-type: none">• 60g de lechuga.• 25g de tomate.• 25g de queso fresco de Burgos.• 30g de salmón ahumado.• 10 gr de aceite de oliva. 80g de pechuga de pollo a la plancha con 10g de aceite de oliva. 25g de arándanos. 2 vasos (500ml) de agua.
MERIENDA
25g de queso Cheddar. 1 vaso (250ml) de agua.
CENA
90g de lubina a la plancha con 10g de aceite de oliva. Brócoli hervido con 10g de aceite de oliva y 15g de mayonesa. 100g de yogur griego natural. 2 vasos (500ml) de agua.

Componente	Ingesta	Recomendado	Diferencia
Energía (kcal)	1317	1302 (eq. IOM)	1%
Grasa, total (g)	105.07		
ácidos grasos, saturados, total (g)	32.66		
ácidos grasos, monoinsaturados, total (g)	53.44		
ácidos grasos, poliinsaturados, total (g)	14.13		
Colesterol (mg)	224.23		
Proteína, total (g)	71.0	19.0	274%
Agua (g)	2178	1700	28%
Fibra, dietética, total (g)	4.0	25.0	-84%
Hidratos de carbono (g)	24.0	130.0	-82%
Alcohol (g)	0.00		
Vitamina A (µg retinol eq)	482	400	21%
Vitamina D (µg)	6.0	15.0	-60%
Vitamina E (mg α-tocoferol)	10.6	7.0	51%
Biotina (µg)	0	12	-100%
Folato, total (µg)	130	200	-35%
Equivalentes de niacina, total (mg)	26.3	8.0	228%
Ácido pantoténico (Vitamina B5) (mg)	0.1	3.0	-97%
Riboflavina (mg)	1.42	0.60	137%
Tiamina (mg)	0.5	0.6	-18%
Vitamina B12 (µg)	6.2	1.2	413%
Vitamina B6, total (mg)	1.16	0.60	93%
Vitamina C (ácido ascórbico) (mg)	64.5	25.0	158%
Calcio (mg)	913	1000	-9%
Hierro, total (mg)	5.1	10.0	-49%
Potasio (mg)	1739	3800	-54%
Magnesio (mg)	174	130	34%
Sodio (mg)	1187	1200	-1%
Fósforo (mg)	1221	500	144%
Yoduro (µg)	69	90	-23%
Selenio (µg)	63	30	109%
Zinc (mg)	4.8	5.0	-5%

