



**UNIVERSIDAD
DEL AZUAY**

FACULTAD DE MEDICINA

**Complicaciones más frecuentes de una dieta cetogénica clásica en
niños y adolescentes con epilepsia refractaria**

Trabajo de graduación previo a la obtención del título de Médico

Autoras:

**Lezly Jazmín Pesántez Álvarez
Ariana Michelle Ramón Quezada**

Directora:

Carla Marina Salgado Castillo, Md, MSc.

Cuenca, Ecuador

Noviembre, 2021

AGRADECIMIENTO

A Dios, por ser mi guía y darme la salud y fortaleza para culminar este largo camino.

A cada uno de los profesionales que han dejado en mí su huella de conocimiento, experiencia y motivación.

A nuestra directora de trabajo, Dra. Carla Salgado, por su paciencia, dedicación y apoyo.

DEDICATORIA

A todas las personas que de una u otra forma me han brindado su apoyo incondicional.

A mi madre, quien ha sido un pilar fundamental en todas las etapas de mi vida y con quien he superado cada obstáculo presentado; mis logros también son de ella.

A la persona que más orgullosa estaría de mí en estos momentos, la que siempre creyó en mí, la que me decía que seis años de carrera pasarían muy rápido, pero no pensé que se iría faltando tan poquito. Este trabajo va dedicado hasta el cielo con mucho amor y gratitud a mi padre, Juan.

Lezly Jazmín Pesántez Álvarez.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a todas las personas que formaron parte de este maravilloso camino. A mis padres por su comprensión y apoyo incondicional. A nuestra directora de tesis, Dra. Carla Salgado, por su guiarnos y apoyarnos en este trabajo.

DEDICATORIA

Dedico esta tesis con todo el cariño y amor a mis padres, quienes son un pilar fundamental en mi vida, sus palabras y consejos hicieron de mí una mejor persona, muchos de mis logros se los debo a ellos. Y a mis hermanas, quienes a pesar de la distancia siempre me motivaron a perseguir mis sueños y nunca dejaron de creer en mí.

Ariana Michelle Ramón Quezada.

RESUMEN

Antecedentes: la epilepsia es el trastorno neurológico más común en niños y su resistencia al tratamiento farmacológico se presenta en aproximadamente el 7-20%, conllevando múltiples consecuencias. En pacientes con esta condición, la dieta cetogénica ha demostrado ser un tratamiento alternativo eficaz; sin embargo, como cualquier otra terapia, tiene sus desventajas y su propio perfil de efectos adversos.

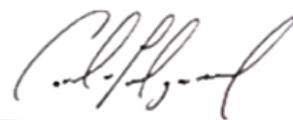
Métodos: se realizó una revisión no sistemática con base a la búsqueda de artículos científicos en bases de datos de literatura médica (PubMed, Medes, L-OVE, Trip Database, Cochrane y SciELO) publicado en los últimos veinte años con el objetivo de determinar las complicaciones más frecuentes de una dieta cetogénica clásica en niños y adolescentes con epilepsia refractaria. La selección de estudios se realizó mediante criterios de inclusión y exclusión preestablecidos. La calidad y riesgo de sesgos se evaluó mediante listas y herramientas de verificación.

Resultados: se incluyeron 22 estudios con un total de 1466 pacientes de entre 0 a 18 años que fueron evaluados por un mínimo de 1 mes. Los efectos adversos se presentaron en el 56.1% de los pacientes, de los cuales, la hipercolesterolemia (19.1%), el estreñimiento (11.1%) y la hipoglicemia (7.5%) fueron los más frecuentes.

Conclusiones: en este estudio se demostró que la mayoría de complicaciones presentadas durante el tratamiento con la dieta cetogénica fueron leves, transitorias y en su mayoría, no fueron causa de abandono de los estudios. Complicaciones como la pancreatitis y las infecciones, aunque reportadas con menos frecuencia, requieren una supervisión médica cuidadosa.

Palabras clave: dieta cetogénica, epilepsia refractaria, niños, efectos adversos, complicaciones.

Carla Salgado Castillo, Md, MSc.



Directora de Tesis

ABSTRACT

Background: Epilepsy is the most common neurological disorder in children and its resistance to drug treatment occurs in approximately 7-20%, with multiple consequences. In patients with this condition, the ketogenic diet has proven to be an effective alternative treatment; however, like any other therapy, it has drawbacks and its own adverse effects.

Methods: A non-systematic review was performed based on the search for scientific articles in medical literature databases (PubMed, Medes, L-OVE, Trip Database, Cochrane and SciELO) published in the last twenty years with the aim to determine the most frequent complications of a classic ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy. The selection of studies was conducted using pre-established inclusion and exclusion criteria. The quality and risk of bias was assessed using the checklists and verification tools.

Results: Twenty-two studies were included with a total of 1466 patients aged 0 to 18 years who were evaluated for a minimum of 1 month. Adverse effects occurred in 56.1% of patients, of which hypercholesterolemia (19.1%), constipation (11.1%) and hypoglycemia (7.5%) were the most frequent.

Conclusions: in this study, it was shown that the majority of complications presented during treatment with the ketogenic diet were mild, transitory and, for the most part, were not a cause for dropping out of the studies. Complications such as pancreatitis and infections, although less frequently reported, require careful medical supervision.

Keywords: ketogenic diet, refractory epilepsy, children, adverse effects, complications

Translated by:



Lezly Jazmín Pesántez Álvarez



Ariana Michelle Ramón Quezada



1. INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un trastorno crónico del sistema nervioso central que afecta a alrededor de 70 millones de personas en todo el mundo y su principal manifestación son los episodios paroxísticos y recurrentes de convulsiones caracterizados por alteraciones conductuales estereotipadas que reflejan las descargas eléctricas excesivas de grupos neuronales que los originan (1,2).

Su incidencia en la población pediátrica varía entre 41 a 187/100,000, siendo más alta en el primer año y descendiendo a cifras similares a las de adultos hacia la primera década; lo que convierte a la epilepsia en el trastorno neurológico más común en niños (3).

A pesar de la disponibilidad de antiepilépticos aprobados durante los últimos años, aproximadamente el 7-20% de niños presenta epilepsia refractaria al tratamiento médico, definida por la *International League Against Epilepsy (ILAE)* como «aquella en la cual se ha producido el fracaso a dos ensayos de fármacos antiepilépticos, en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis» (4,5).

Dadas las consecuencias físicas, psicológicas, sociales y económicas que conlleva la epilepsia refractaria en niños y con la finalidad de mejorar la calidad de vida para este grupo de pacientes, se encuentran disponibles otras opciones de tratamientos, como los quirúrgicos y los neuromoduladores; sin embargo, aunque estas alternativas han demostrado efectividad, se consideran invasivas y no son aplicables a todos los pacientes (2,6,7).

La dieta cetogénica, una alternativa no farmacológica adicional a las anteriores, es un régimen dietético alto en grasas, bajo en carbohidratos y adecuado en proteínas (8). Fue introducida por primera vez por Wilder en la Clínica Mayo en 1921 y desde entonces, múltiples estudios han demostrado su eficacia para el manejo de epilepsia

refractaria, reportándose una disminución en más del 50% en la frecuencia de las crisis en el 20.4-56% de niños (9,10).

La forma clásica de la dieta cetogénica con una proporción de 4: 1 o 3:1 (11) (grasas: proteínas e hidratos de carbono) en la que aproximadamente el 90% de la ingesta energética se obtiene de las grasas y la cantidad restante de las proteínas y los carbohidratos, es la más utilizada (12). Se han realizado modificaciones a la forma clásica y se han obtenido tres variantes adicionales: la de bajo índice glicémico, la que incluye triglicéridos de cadena media y la de Atkins modificada (8). Aunque la forma clásica tiene mayor evidencia de su eficacia, las otras tres, consideradas menos restrictivas, están adquiriendo más espacio como tratamiento (13).

A pesar de su larga historia en el uso clínico, el mecanismo por el que ejerce su acción supresora de convulsiones no se ha determinado por completo; sin embargo, parece que actúa a través de vías diferentes y sinérgicas que incluyen neurotransmisores, regulación de canales iónicos y bioenergéticos, y cambios mitocondriales (12,13,14). Esta dieta semeja el estado metabólico del ayuno donde la glucosa es reemplazada por los cuerpos cetónicos como principal fuente de energía para el cerebro (15).

A medida que se disponían de nuevos medicamentos, el uso de la dieta cetogénica fue declinando y durante las últimas dos décadas, a la par que más estudios han demostrado su eficacia, ha ido recobrando importancia y se han elaborado protocolos para su aplicación como tratamiento en niños con epilepsia refractaria (10,16).

Al contrario de una dieta habitual, la cetogénica, considerada un régimen demasiado restrictivo, no es totalmente segura y, como cualquier otro tratamiento, tiene su propio perfil de efectos adversos. Es bien conocido que una ingesta alta en grasas provoca una lista innumerable de efectos en el organismo. Específicamente en el caso de las dietas cetogénicas en niños, se han reportado efectos a corto y a largo plazo. Por un lado, la mayor parte de efectos adversos que son agudos, predecibles y en su mayoría

transitorios, incluyen las anomalías metabólicas y gastrointestinales (7,8). Por otro lado, la nefrolitiasis, el retraso en el crecimiento, la osteopenia, la dislipidemia y los efectos cardiovasculares son algunos de los efectos que se presentan a largo plazo (10,17,18).

Dado el uso cada vez más frecuente de esta dieta en el tratamiento de la epilepsia refractaria en niños y su utilidad en mejorar la calidad de vida de los mismos, es importante conocer, a más de su eficacia, su impacto global en la salud. El propósito de este estudio fue determinar las complicaciones más frecuentes de una dieta cetogénica clásica en niños y adolescentes con epilepsia refractaria mediante una revisión no sistemática de la literatura.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 DISEÑO

Se realizó una revisión bibliográfica no sistemática de la literatura.

2.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda exhaustiva por parte de las dos investigadoras de forma independiente en bases de datos de literatura médica. Los términos de búsqueda utilizados fueron: “(refractory epilepsy OR intractable epilepsy OR resistant epilepsy OR epilepsy OR convulsion) AND (ketogenic diet OR keto diet) AND (adverse effects OR complications) AND (follow up)” para PubMed; “(efectos[título] OR efectos[resumen] OR efectos[palabras_clave]) AND (dieta[título] OR dieta[resumen] OR dieta[palabras_clave]) AND (cetogénica[título] OR cetogénica[resumen] OR cetogénica[palabras_clave]) AND (epilepsia[título] OR epilepsia[resumen] OR epilepsia[palabras clave])” para Medes; “(epilepsia refractaria) AND (dieta cetogénica) AND (complicaciones)” para SciELO; “Ketogenic diet for epilepsy in children” para L-OVE; “(“ketogenic diet”) AND (refractory epilepsy) AND (complications)” para La Biblioteca Cochrane, y aplicando la pregunta PICO (poblacion: children with refractory

epilepsy, intervention: ketogenic diet, comparison: any comparison intervention, outcome: adverse effects) para Trip Database.

2.3 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Una vez recuperados los resultados en cada buscador, se realizó una lectura rápida del título y resumen de cada estudio (fase de preinclusión), registrándose en un base de datos en Microsoft Excel. Posteriormente cada investigadora realizó una lectura detallada y completa de cada estudio para determinar su elegibilidad (fase de inclusión) y su registro en la base de datos. Aquellas discrepancias presentadas en la inclusión de los estudios fueron abordadas y resueltas con el apoyo de la directora de este estudio. Se incluyeron ensayos clínicos y estudios observacionales en inglés y en español que reportaron la tolerabilidad y/o efectos adversos de la dieta cetogénica ya sea como primer o segundo resultado. Fueron elegidos aquellos estudios publicados dentro de los últimos 20 años, con acceso a texto completo, que involucraron humanos hasta los 18 años de edad con epilepsia refractaria y que fueron sometidos a una dieta cetogénica en su forma clásica. Se excluyeron los estudios de series de casos, artículos de opinión y experiencia clínica; estudios que pretendían evaluar la reducción de peso o que involucraron personas con deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 o del complejo piruvato deshidrogenasa y cualquier otra dieta diferente a la cetogénica en su forma clásica.

2.4 EXTRACCIÓN DE DATOS Y EVALUACIÓN DE LA CALIDAD

De cada estudio incluido se obtuvo información general (título, autores, año de publicación y diseño), características demográficas (tamaño de la muestra, edad, tipo de convulsión o síndrome epiléptico y consumo de antiepilépticos), condiciones de la intervención (tipo de dieta, ayuno, uso de suplementos vitamínicos) y evaluación de resultados (tiempo de seguimiento y frecuencia de evaluaciones).

El principal resultado medido fue la presencia de efectos adversos definido como cualquier evento esperable o no que presenta el paciente mientras se encuentra

usando la dieta. Los resultados fueron descritos en porcentajes y clasificados según su nivel de afectación.

La evaluación de la calidad y transparencia de los estudios se realizó mediante un análisis cualitativo con el uso de Strobe para estudios observacionales y Consort para ensayos clínicos. Asimismo, el riesgo de sesgo para cada estudio se evaluó con la Herramienta Riesgo de Sesgo Cochrane (ensayos clínicos aleatorizados) (19), la Herramienta Riesgo de Sesgo Cochrane-ROBINS I (ensayos clínicos no aleatorizados y ensayos clínicos abiertos) (20) y la guía de reporte de estudios STROBE (estudios observacionales) (21). Cada categoría de sesgo se calificó como crítico, serio, alto, poco claro o bajo riesgo, según la herramienta utilizada.

3. RESULTADOS

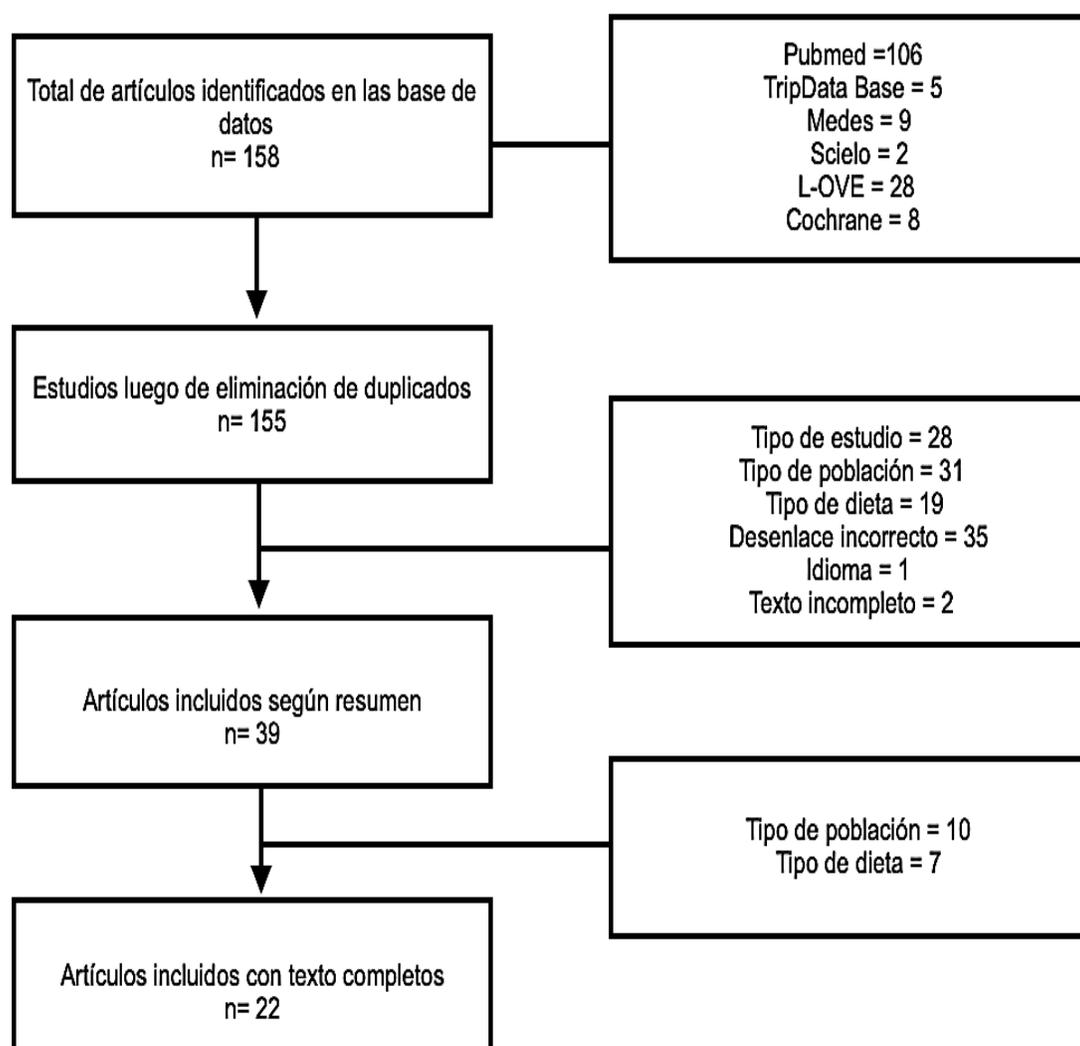
Se recolectó un total de 158 estudios, de los cuales se analizaron 22 por cumplimiento de los criterios de elegibilidad, entre ellos: 13 ensayos clínicos no aleatorizados (12, 22,26-29,31,33-35,37,39,41), 6 cohorte (13,23-25,30,40) y 3 ensayos clínicos aleatorizados (32,36,38) (Figura 1). El total de la población fue de 1466 participantes con epilepsia refractaria, de entre 0 a 18 años. Los pacientes recibieron tratamiento a base de dieta cetogénica clásica (4:1 o 3:1) con un rango de seguimiento de 1 a 96 meses; todos consumieron antiepilépticos antes y durante el estudio. Para la implementación de la dieta se utilizaron diferentes protocolos, incluido el de Hopkins y modificaciones del mismo. En 11 estudios se inició con ayuno de entre 24 a 48 horas, en 4 lo hicieron de manera gradual y en 7 no se especificaron las características de la intervención. En 13 estudios se suplementó con otros tipos de alimentos incluidos vitaminas y minerales (Ver Tabla 1).

3.1 RIESGO DE SEGOS

En los estudios observacionales el sesgo de confusión y el de selección fueron el de mayor y menor frecuencia, respectivamente (Ver Figura 2). Para los ensayos clínicos aleatorizados, el sesgo que más se presentó fue el de realización y el que menos lo

hizo fue el de desgaste (Ver Figura 3). Los sesgos de medición de resultado y el de datos faltantes fueron los que se evidenciaron en los ensayos clínicos no aleatorizados y ensayos clínicos abiertos, al contrario, el sesgo de selección fue el menos presentado en dicho grupo (Ver Figura 4).

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.



Autoras: Lezly Pesántez y Ariana Ramón

Tabla 1. Características de los 22 estudios incluidos en el análisis final.

N	Autor	Año	Diseño	Muestra	Edad	Crisis/Síndrome	Tipo de dieta	Tiempo de seguimiento
1	Suo et al. (22)	2013	Ensayo clínico (prospectivo)	317	2 m- 17.8 a	No reportado	Clásica (4:1)	12 meses
2	Hallbook et al. (23)	2015	Cohorte(retrospectivo)	290	6 m - 18.6 a	Convulsiones generalizadas 157 Convulsiones focales 132 Desconocido 1	Clásica (4:1, 3:1)	24 meses
3	Mackay et al. (24)	2005	Cohorte (retrospectivo)	25	0 m- 18 a	Sintomática generalizada 15 Idiopática generalizada 4 Focal sintomática 1 Multifocal 5	Clásica (4:1, 3:1)	9 meses- 40 meses
4	Jung et al. (25)	2012	Cohorte (retrospectivo)	10	7 m - 6.5 a	Síndrome de Lennox-Gastaut 4 Síndrome de Dravet 1 Espasmo infantil 3 Epilepsia generalizada 1 Epilepsia focal 1	Clásica (4:1, 3:1)	2 meses - 16 meses
5	Ashraf et al. (26)	2016	Ensayo clínico abierto (prospectivo)	27	12m-5a	Espasmos infantiles 5 Focales 8 Síndrome de Lennox-Gastaut 5 Mixtas 9	Clásica (4:1)	4 meses
6	Nizamuddin et al. (27)	2008	Ensayo clínico abierto (prospectivo)	99	3m-14.8a	No reportado	Clásica (4:1, 3:1)	48 meses
7	Sharma et al. (28)	2009	Ensayo clínico abierto (prospectivo)	27	6m-5a	Síndrome de Lennox-Gastaut 14 Síndrome de West syndrome 6 Epilepsia astática mioclónica 4 Sin clasificación 3	Clásica (4:1, 3:1)	12 meses
8	Coppolaa et al. (29)	2009	Ensayo clínico abierto (prospectivo)	38	3m-5a	Epilepsia parcial generalizada 9 Estatus mioclónico 1 Síndrome de Lennox-Gastaut 3 Encefalopatía generalizada 19 Síndrome de West 2 Síndrome de Dravet 2 Convulsiones parciales migratorias malignas 1 Epilepsia astática mioclónica 1 Síndrome de Ohtahara 1	Clásica (4:1)	1 mes - 96 meses
9	Kossoff et al. (30)	2002	Cohortes (retrospectivo)	23	5m-2a	Espasmos infantiles 23	Clásica (3:1,3.5:1,4:1)	1 mes - 48 meses

Cont...

10	Raimannt et al. (31)	2007	Ensayo clínico (prospectivo)	21	6m-17a	Epilepsia sintomática 20 Epilepsia criptogénica 1	Clásica (3:1,3:5:1,4:1)	6-18 meses
11	Kang et al. (32)	2011	Ensayo clínico aleatorizado	35	6m-60m	Epilepsia criptogénica 15 Epilepsia sintomática 20	Clásica (3:1)	31 meses
12	Zamani et al. (33)	2016	Ensayo clínico abierto (prospectivo)	33	2.5a-10a	Mixtas 33	Clásica (4:1)	6 meses
13	Katyal et al. (34)	2000	Ensayo clínico (prospectivo)	48	7a-10 a	Mixta/ Espasmos infantiles 50%	Clásica (4:1, 3:1)	1 mes - 36 meses
14	Eun et al (35)	2006	Ensayo clínico (prospectivo)	43	1m-14 m	Epilepsia criptogénica 8 Epilepsia sintomática 35	Clásica (4:1, 3:1)	1-36 meses
15	Seo et al. (36)	2007	Ensayo clínico aleatorizado	76	4m-16a	Espasmos infantiles 30 Síndrome de Lennox-Gastaut 21 Convulsiones parciales 17 Convulsiones generalizadas 8	Clásica (4:1, 3:1)	6 meses
16	Romao et al. (13)	2019	Cohorte (retrospectivo)	29	9 m - 18 a	Síndrome de Lennox-Gastaut 9 Síndrome de West 7 Epilepsia con convulsiones mioclónico-atónicas 4 Síndrome de Ohtahara 2 Epilepsia mioclónica en la infancia 12 Síndrome de Landau-Kleffner 1 Síndrome de Dravet 1 Epilepsia focal 1 Epilepsia de ausencia generalizada 1 FIRES 1	Clásica (3:1)	3 - 36 meses
17	Bergqvist et al. (37)	2008	Ensayo clínico (prospectivo)	25	1 a - 14 a	Convulsiones generalizada 11 convulsiones parciales 14	Clásica (4:1)	15 meses
18	Bergqvist et al. (38)	2005	Ensayo clínico aleatorizado	48	1 a - 14 a	Convulsiones generalizada 23 convulsiones parciales 25	Clásica (4:1)	3 meses
19	Kapetanakis et al. (39)	2014	Ensayo clínico (prospectivo)	26	2 a -5 a	Convulsiones generalizadas 4 convulsiones focales 10 Epilepsia astática mioclónica 2 Espasmo infantil 5 Síndrome de Dravet 1 Síndrome de West 4	Clásica (4:1)	24 meses

Cont...

20	Sampath et al. (40)	2007	Cohorte (retrospectivo)	195	5 m - 15 a	No reportado	Clásica (4:1, 3:1)	1-72 meses
21	Fraser et al. (41)	2003	Ensayo clínico (prospectivo)	9	2a - 17a	Mioclónica- Atónico 1 Tónico clónico-Complejo parcial-Tónico nocturno 1 Complejo parcial- Atónico 1 Tónico clónico- Mioclónica 2 Complejo parcial 1 Complejo parcial-Tónico clónico-Ataques de caída 1 Ausencia 1 Ausencia- Mioclónica 1	Clásica (4:1)	2-22 meses
22	Spulber et al. (12)	2009	Ensayo clínico (prospectivo)	22	1a - 10a	Encefalopatía hipóxico-isquémica 1 Síndrome de Lennox-Gastaut 3 Síndrome de Aicardi 2 Espasmo infantil 1 Desconocido 10 Displasia cortical 3 Estado epiléptico posquirúrgico 1 Hereditario 1	Clásica (4:1)	12 meses

FIRES: *Febrile Infection-Related Epilepsy*

Autoras: Lezly Pesántez y Ariana Ramón

Figura 2. Riesgo de sesgo para estudios observacionales.



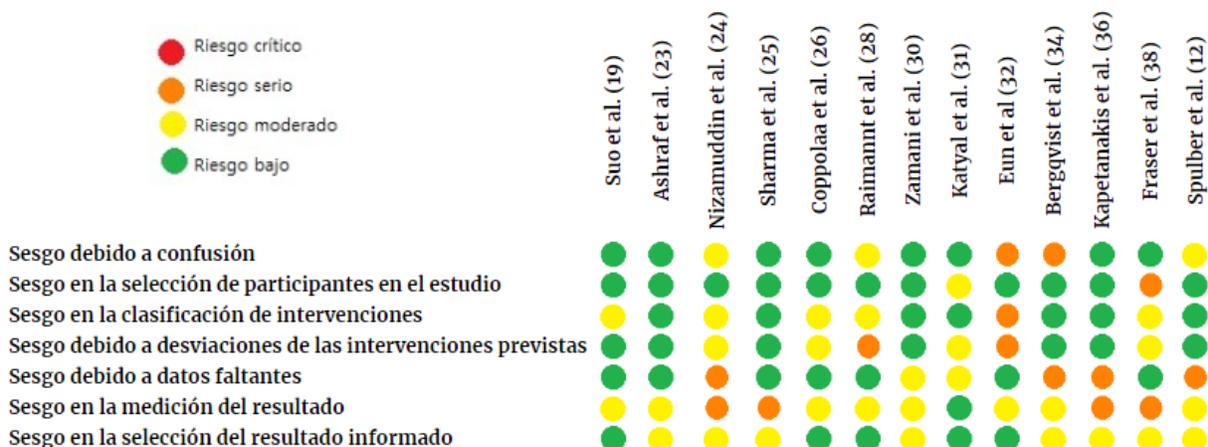
Autoras: Lezly Pesántez y Ariana Ramón

Figura 3. Riesgo de sesgo para ensayos clínicos aleatorizados.



Autoras: Lezly Pesántez y Ariana Ramón

Figura 4. Riesgo de sesgo para ensayos clínicos no aleatorizados y ensayos clínicos abiertos.



Autoras: Lezly Pesántez y Ariana Ramón

3.2 EFECTOS ADVERSOS FRECUENTES

De un total de 1466 pacientes, se reportaron efectos adversos en el 56.1% de ellos. Se encontraron alrededor de 43 tipos de efectos adversos que, en orden de frecuencia, las categorías que más se presentaron fueron: alteración en el perfil lipídico (15.5%), molestias gastrointestinales (14.5%), alteración en el perfil metabólico (12.8%), afectación esquelética (5.6%), patologías de la vía urinaria (3.9%), déficit de micronutrientes (1.8%), enfermedades infecciosas (1.7%) y alteraciones hematológicas (0.3%) (Ver Tabla 2 y Anexo 1).

Alteraciones en el perfil lipídico y propiedades de los vasos sanguíneos

Se reportaron cambios significativos en el perfil lipídico en 12 de 22 estudios (15, 23-27,30-33,36,39). En tres estudios no se especificó el tipo de dislipidemia presentada (23-25) y en dos no estuvieron disponibles datos cuantitativos (26,33). Las alteraciones más frecuentes fueron en los niveles de colesterol total y en los de triglicéridos.

Los cambios significativos de colesterol total (≥ 200 mg/dl) con respecto a sus cifras basales se evidenciaron a partir de los seis meses de tratamiento y en algunos pacientes fue necesario reducir gradualmente el ratio cetogénico sin que se vea afectada la eficacia de la dieta, a excepción de un paciente en quien la frecuencia de convulsiones se elevó a pesar de la disminución del colesterol (27). En el resto de niños los valores disminuyeron espontáneamente a cifras de riesgo o normales a partir de los 18 meses (31). Únicamente dos pacientes abandonaron los estudios debido a hipercolesterolemia (23).

En el estudio de Jung et al., cuya vía de administración de la dieta fue la parenteral, todos los pacientes tuvieron elevación transitoria con valores de triglicéridos hasta 1000 mg/dl y solo en uno con 1885 mg/dl se tuvo que cambiar a la vía enteral, con lo que los niveles disminuyeron espontáneamente en una semana (25).

Con respecto a los valores de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), en los estudios de Ashraf et al. y Mackay et al. se evidenció una disminución significativa ($p=0.05$) (24,26), por el contrario, en la publicación de Zamani et al., la mayoría de niños tuvo cifras aceptables (>45 mg/dl) (30).

Al igual que con los valores de lípidos también se encontraron cambios graduales en las propiedades elásticas de la arteria carótida evaluado mediante ultrasonido de alta definición. En un estudio se evidenció una disminución significativa ($p=0.001$) de la distensibilidad a los 12 meses de la dieta con respecto a sus valores de inicio ($9.9 \pm 3.3\%$ vs $12.7 \pm 3.7\%$); sin embargo, a los 24 meses no hubo diferencia significativa ($p=0.29$) (39).

Molestias gastrointestinales

Dieciséis autores reportaron efectos a nivel gastrointestinal, siendo el estreñimiento (11.1%) el efecto adverso más común (13,24,26,28,29,33,34), seguido del vómito (5.5%) (13,24,29,33,38,41) y de las molestias gastrointestinales inespecíficas (5.1%) (32,36). Estas complicaciones fueron motivo de abandono del tratamiento.

En el estudio de Sharma et al. el estreñimiento fue el efecto adverso más frecuente, presentándose en un 74%. Según se señaló en el estudio, este efecto se presenta en los primeros 3 a 4 meses tras el inicio de la dieta; sin embargo, no se registró ningún abandono por esta causa (28). Katyal et al. también reporta al estreñimiento como un efecto común (52%) y supone que se deriva del bajo contenido de fibra a pesar de que no se estableció ninguna relación (34).

Otra complicación común fue el vómito y Sharma et al. en su estudio reportó este efecto en un 75% de pacientes en el momento de iniciación de la dieta (28). En el estudio de Mackay et al. el vómito se presentó en el 12% de los niños, teniendo que recurrir al uso de sonda nasogástrica en algunos de ellos (24).

Varios autores reportaron a las molestias gastrointestinales como las más frecuentes; sin embargo, no especificaron su tipo ni gravedad (32,35,36). Kang et al. por su parte destacó estas molestias en la fase aguda de la dieta y durante su mantenimiento (32).

Alteraciones en el perfil metabólico

En cuanto a los efectos bioquímicos, ocho publicaciones reportaron cambios significativos, de los cuales, la hipoglucemia (13,24,28,32,38); la hipoproteinemia (22,28) y la acidosis metabólica (13,38) resultaron más frecuentes.

En la mayoría de pacientes los episodios de hipoglicemia (<60 mg/dl) se presentaron en la fase de inducción de la dieta y fueron asintomáticos; en aquellos que se presentaba con sintomatología compatible (diaforesis, palidez, temblor, taquicardia) se realizó la corrección con respuesta inmediata en todos los casos. Por su parte Bergqvist et al. en su publicación determinó que la introducción gradual de la dieta se relacionaba con menos episodios de hipoglicemia que con el ayuno ($p = 0.023$) (38).

La hipoproteinemia se presentó en 41 pacientes y la mayoría de niños que tuvieron este efecto fueron menores de 5 años y tenían el precedente de rechazo a los alimentos (22). En dos pacientes la hipoproteinemia se presentó con edema pretibial, teniendo una disminución significativa en los valores de albúmina ($p = 0.04$) (28). En

todos los niños se realizaron modificaciones a la dieta para aumentar la ingesta diaria de proteínas a aproximadamente 2 g/kg/día y en casos graves se controló con éxito mediante la infusión de albúmina intravenosa (22, 28). Este tipo de medida no interfirió con el control de las convulsiones; sin embargo, nueve niños abandonaron la dieta a causa de la hipoproteïnemia (22).

La acidosis metabólica, catalogada como efecto adverso agudo, se informó en dos estudios. En uno de ellos se realizó correcciones con agentes alcalinizantes orales y, en casos severos, se suspendió antiepilépticos como el topiramato y la zonisamida (38). Lo anterior fue más frecuente en los niños que iniciaron la dieta con la modalidad de ayuno en comparación con los que lo hicieron de manera gradual (63% vs. 29%; $p < 0.04$) (38).

Afectación esquelética

En cuanto a las alteraciones a nivel osteomuscular y del crecimiento, se evidenció que la pérdida de peso se presentó en 53 casos de tres estudios, por lo que se reporta como el efecto adverso más frecuente en esta categoría (28,29,38), seguido de la disminución de densidad ósea (24,32,36,37) y del retraso del crecimiento (24,31). Bergvist et al. reportó una pérdida progresiva del contenido mineral óseo durante la aplicación de la dieta cetogénica a pesar de la suplementación con vitamina D y calcio. En el mismo estudio se evaluó el score Z y se determinó que el contenido mineral óseo de cuerpo completo y de columna disminuyó 0.6 score Z/año, mientras que el contenido de mineral óseo de cuerpo completo para la talla disminuyó 0.7 score Z/año y el contenido de mineral óseo de columna para talla disminuyó 0.4 score Z/año; valores que fueron estadísticamente significativos ($p < 0.001$) (37). Se demostró también que el uso de la dieta cetogénica a largo plazo (más de 2 años) causa osteopenia y mantiene el peso para la talla en el percentil 3 (32).

Patologías de la vía urinaria

La litiasis renal y la hipercalciuria fueron los efectos adversos más comunes dentro de la vía urinaria, reportándose en 10 estudios (13,22-24,28,30-32,35,40). La presencia de cálculos renales fue más frecuente a partir de los 7 meses de permanecer con la dieta y se presentaron con hematuria o dolor (40). Siete pacientes abandonaron la dieta a causa de cálculos renales (22,23,32). En el estudio de Sampath et al. no se determinó relación de la nefrolitiasis con la edad menor ni con el uso de medicamentos inhibidores de la anhidrasa carbónica; sin embargo, hubo una relación más alta con la presencia de hipercalciuria ($p = 0.08$) y con la mayor duración de la dieta ($p < 0.001$) (40). Se reportó la necesidad de cirugía para remover el cálculo en un paciente y el manejo médico con alcalinización de la orina e hidratación en tres más (30,31). Únicamente se describió la composición de los cálculos en tres pacientes de un único estudio, entre ellos: oxalato de calcio, ácido úrico y carbonato de calcio (40). En ese mismo estudio la litiasis renal fue determinada solamente a partir de la clínica sugerente, mientras que los casos asintomáticos o visibles radiográficamente fueron probablemente pasados por alto (40). A pesar que en los pacientes con cálculos renales fue más frecuente la hipercalciuria, no todos los pacientes con esta última condición desarrollaron dicha patología (13,24).

Déficit de micronutrientes

Por su parte, el déficit de nutrientes como el de la vitamina D y la disminución de los niveles de carnitina fueron reportados en 4 estudios (13,24,26,37). El déficit de carnitina fue reportado en ocho pacientes, en dos de ellos se realizó suplementación y uno tuvo síntomas clínicos de su deficiencia (24). En dos publicaciones se determinó disminución de los niveles séricos de vitamina D, a pesar de que en uno de ellos se administró suplementos con multivitaminas y minerales (37). En contraste, Asrafi et al. encontró valores significativamente altos de vitamina D ($p=0.003$) y Zinc ($p=0.04$) a los 4 meses de permanecer con la dieta en comparación con los valores basales (26).

Infecciones

Cinco autores reportaron casos de infecciones de las cuales la mayoría fueron inespecíficas (2.1%) (34-36), mientras que dos autores encontraron casos de neumonía por aspiración (0.6%) (32,36) y solo un caso de cistitis viral (0.1%) (30). Seo et al. describió 5 casos de infecciones inespecíficas que incluyeron neumonía, sepsis y fiebre sin foco, mismas que fueron más frecuentes con el uso de una dieta cetogénica clásica 3:1, sin establecer una relación significativa (36).

Alteraciones hematológicas

Se reportaron tres casos de trombocitopenia (0.2%), uno de anemia (0,1%) y uno de hematomas (0.1%) (13, 22, 41); sin embargo, los estudios no indicaron una asociación verdadera con la dieta cetogénica.

Tabla 2. Frecuencia de efectos adversos reportados durante la administración de una dieta cetogénica (n= 838)

Efecto adverso	N. de casos	%	Efecto adverso	N. de casos	%
Hipercolesterolemia	160	19,1	Diarrea	5	0,6
Estreñimiento	93	11,1	Hipomagnesemia	5	0,6
Hipoglicemia	63	7,5	Neumonía por aspiración	5	0,6
Pérdida de peso	53	6,3	Retardo del crecimiento	5	0,6
Vómito	46	5,5	Déficit de Zinc	3	0,4
Molestias gastrointestinales inespecíficas	43	5,1	Desnutrición	3	0,4
Hipoproteínemia	41	4,9	Fractura no especificadas	3	0,4
Hipertrigliceridemia	39	4,7	Hígado graso	3	0,4
Litiasis renal	36	4,3	Pancreatitis	3	0,4
Dislipidemias no especificadas	32	3,8	Trombocitopenia	3	0,4
Acidosis metabólica	25	3,0	Coleltiasis	2	0,2
Hiper calciuria	19	2,3	Hipofosfatemia	2	0,2
Hiperuricemia	19	2,3	Nefrocalcinosis	2	0,2
Disminución de la densidad ósea	18	2,1	Neumonía	2	0,2
Hipocalcemia	18	2,1	Anemia	1	0,1
Infecciones no especificadas	18	2,1	Cistitis viral	1	0,1
Déficit de Vitamina D	16	1,9	Dislocación de cadera	1	0,1
Hepatitis	11	1,3	Elevación trahnsaminasas	1	0,1
Hiperfosfatemia	10	1,2	Gastritis	1	0,1
Reflujo gastroesofágico	10	1,2	Hematoma	1	0,1
Hipocarnitinemia	8	1,0	Hematuria	1	0,1
Hiper calcemia	7	0,8			

A pesar que en la mayoría de estudios (20/22) se reporta el tipo de convulsiones y/o síndromes epilépticos, se utilizaron diversos sistemas de clasificación, por lo tanto, no fue posible obtener datos concretos sobre estas características de la población y su relación con los efectos adversos (Ver Tabla 1).

4. DISCUSIÓN

Existe un número limitado de estudios que se han desarrollado únicamente con la finalidad de determinar los efectos adversos de la dieta cetogénica en niños con epilepsia refractaria, la mayoría de publicaciones que reportan dichos datos se han llevado a cabo con el objetivo de evaluar su eficacia. La mayor parte de los resultados de este estudio se han obtenido de dichas fuentes.

En este estudio, al igual que lo publicado en la revisión sistemática de Cai et al. (10) se demostró que los efectos adversos se presentan en más de la mitad de pacientes; sin embargo, éstos fueron leves, transitorios y en su mayoría no fueron causa de abandono de la dieta.

Las alteraciones significativas en los valores del perfil lipídico a los 6 meses con respecto a sus valores basales fueron las más frecuentes (15,23-27,30-33,36,39). Aunque todas las mediciones del perfil lipídico fueron reportadas en ayunas, es complicado comprobar que esta condición haya sido cumplida en todos los casos. La hipercolesterolemia ha demostrado reversibilidad ya sea con intervenciones complementarias (disminución de la proporción de grasas saturadas) o espontáneamente a partir de los 18 meses de tratamiento (31). Sin embargo, es importante considerar la posibilidad de que esta mejoría no habría sido del todo espontánea, sino que los padres, con previo conocimiento de los niveles altos de colesterol de sus hijos, han realizado manipulaciones de la dieta de forma independiente en sus hogares. Al contrario, se ha planteado que la razón de esta normalización gradual podría ser una mayor capacidad de metabolizar las grasas y un menor estrés oxidativo durante el tratamiento a largo plazo con la dieta (27).

A pesar de que no se ha demostrado aumento del riesgo de aterosclerosis ni efectos en el grosor y elasticidad de la carótida a los dos años de la dieta (39,42), la dislipidemia tiene una alta incidencia en este grupo de pacientes, por lo que es importante considerar medidas de prevención y manejo concomitantes, si bien son necesarios más estudios que evalúen estos efectos por períodos más largos.

Otro efecto adverso frecuente en este estudio fueron las complicaciones gastrointestinales, siendo de predominio el estreñimiento y vómito, al igual que en el estudio de Romão et al. y de Kaytal et al. Se considera que estos efectos ocurren en la fase aguda del tratamiento (13, 29) y están relacionados con la disminución del tono del esfínter esofágico, exacerbación del reflujo gastroesofágico, menor vaciamiento gástrico, disminución del peristaltismo intestinal y cantidad reducida de fibra. Se ha sugerido mantener un régimen no mayor a 8 meses para reducir estos efectos (32).

La hipoglicemia, el efecto metabólico más reportado, se presenta generalmente durante la inducción de la dieta a medida que se agotan las reservas de glucógeno y se producen síntomas como letargo, mareos, náuseas, palidez y sudoración (34). Para menores episodios de hipoglicemia y de menor gravedad se ha sugerido un inicio gradual de la dieta ya que una vez estabilizado el tratamiento, los valores de glucosa han demostrado permanecer dentro de parámetros normales (34). La hipoproteinemia fue manejada con aumento de la ingesta de proteínas, aunque en 9 niños fue causa del abandono de la dieta (22,28). Es importante tener en cuenta los posibles factores de confusión del origen de la hipoproteinemia como el aporte subóptimo diario de proteínas, la intolerancia gastrointestinal, rechazo a ingerir los alimentos y otras condiciones concomitantes.

A menos que se suplementen correctamente, la dieta cetogénica carece de vitaminas, minerales y electrolitos (37). En este estudio se evidenció una discrepancia entre niveles altos y bajos de vitamina D, reportados en tres estudios (26,37). Los bajos niveles de carnitina fueron reportados en 3 estudios (5,16,17); ésta es necesaria para el

paso de ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana de la mitocondria y algunos antiepilépticos como el valproato reducen sus niveles pudiendo así interferir con la eficacia del tratamiento (24).

La dieta cetogénica se considera una dieta altamente restrictiva que genera pérdida de peso, mismo dato que se evidenció con frecuencia en este estudio; al igual que lo publicado por Bergqvist et al (37). Por su parte la disminución de la densidad ósea se ha asociado a la dieta a los bajos niveles de aportación de vitamina D y calcio, además el estado crónico de acidosis interfiere con la capacidad de los *buffer* y en la conversión 25-OHD a 1,25-dihidroxiVitamina D. La pérdida progresiva de la densidad ósea a pesar de la suplementación de vitamina D y calcio y la disminución del número de antiepilépticos, eleva el riesgo para fracturas, mismo que se evidenció en este estudio (37). Sulper et al. indicó una asociación entre la disminución de la velocidad de crecimiento y el estado de cetosis moderada ocasionada por la dieta cetogénica; por lo tanto el peso, la talla y el índice de masa corporal se ve afectado en niños y adolescente tratados con dieta cetogénica (12).

El desarrollo de cálculos renales se ha asociado a la acidosis metabólica crónica, a la deshidratación y a la malabsorción de grasas (31). Algunos niños tuvieron manejo quirúrgico o clínico con alcalinización de la orina y otros abandonaron los estudios. Se ha relacionado también la nefrolitiasis con los fármacos que inhiben la anhidrasa carbónica (topiramato) (31,43,44); sin embargo, estudios previos indican que tales medicamentos en conjunto con la dieta cetogénica no aumentan el riesgo de dicha patología (45). La dieta cetogénica produce hipercalciuria debido a la mineralización ósea, así como al aumento de la excreción de calcio por el riñón; conduce a un mayor riesgo para la formación de cálculos renales y se ha determinado que el suplemento de citrato de potasio oral lo reduce (28,40). Por lo tanto, es necesario considerar incluir este elemento en los protocolos como medida de prevención de nefrolitiasis.

Las enfermedades infecciosas como las neumonías (adquiridas y por aspiración lipoidea) también se reportaron en diversos estudios y éstas podrían estar relacionadas

a disfunción de los neutrófilos, así como a factores ajenos a la dieta y a comorbilidades de los pacientes con epilepsia (32,35,36,46).

Para el análisis y generalización de los resultados de este trabajo se debe considerar la heterogeneidad de la población de los estudios incluidos, el diseño de los mismos, así como los diversos protocolos utilizados para la introducción a la dieta, formas de reporte y diagnóstico de efectos adversos y el hecho de que los niños con epilepsia refractaria presentan frecuentemente comorbilidades. En la mayor parte de estudios no se describieron datos demográficos de los pacientes que presentaron efectos adversos, por lo tanto, no fue posible determinar las características de los niños que presentan más riesgo de presentar un determinado evento.

Los estudios incluidos en este trabajo fueron en su mayor parte ensayos clínicos abiertos sin cegamiento, lo que se traduce en la falta de ensayos rigurosos que brinden una validez externa a los resultados obtenidos. Esto debido a la dificultad de desarrollar un placebo que se asemeje a las propiedades metabólicas de la dieta cetogénica.

5. CONCLUSIÓN

La dieta cetogénica clásica en niños con epilepsia refractaria produce complicaciones en la fase tanto aguda como crónica del tratamiento, siendo estas leves, transitorias y en su mayoría, no son causa de abandono de los estudios.

Las complicaciones más frecuentes son las dislipidemias y los efectos gastrointestinales. Complicaciones severas como la pancreatitis y las infecciones, aunque reportadas con menor frecuencia, requieren una supervisión médica cuidadosa. En la edad pediátrica, efectos como la talla baja y la disminución del peso tienen un gran impacto en el desarrollo, lo que a largo plazo repercutirá en la vida adulta, por lo que se requiere una atención especializada e individualizada por parte de un equipo médico multidisciplinario. Es necesario la realización de estudios adicionales enfocados especialmente en la evaluación de efectos adversos de la dieta, cuyos resultados

permitan la actualización de protocolos que incluyan medidas de prevención de complicaciones, procurando que los beneficios para este grupo poblacional sean mayores que los riesgos.

6. ANEXOS

Anexo1. Categorías de efectos adversos reportados en cada estudio incluido.

	AUTOR	EFECTOS								
		Gastrointestinal	Vía urinaria	Esquelético	Cardiovascular	Perfil lipídico	Micronutrientes	Bioquímico	Infecioso	Hematológico
1	Suo et al. (22)		<input checked="" type="checkbox"/>					<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
2	Hallbook et al. (23)		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>				
3	Mackay et al. (24)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
4	Jung et al.(25)	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>		
5	Ashraf et al. (26)	<input checked="" type="checkbox"/>				<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			
6	Nizamuddin et al. (27)					<input checked="" type="checkbox"/>				
7	Sharma et al.(28)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>			
8	Coppolaa et al.(29)	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>						
9	Kossoff et al. (30)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					<input checked="" type="checkbox"/>	
10	Raimannt et al. (31)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>				
11	Kang et al. (32)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
12	Zamani et al. (33)	<input checked="" type="checkbox"/>				<input checked="" type="checkbox"/>				
13	Katyal et al. (34)	<input checked="" type="checkbox"/>				<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	
14	Eun et al (35)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
15	Seo et al. (36)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	
16	Romao et al. (13)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
17	Bergqvist et al. (37)			<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
18	Bergqvist et al. (38)	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>			
19	Kapetanakis et al. (39)				<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>				
20	Sampath et al. (40)		<input checked="" type="checkbox"/>							
21	Fraser et al. (41)	<input checked="" type="checkbox"/>								<input checked="" type="checkbox"/>
22	Spulber et al. (12)			<input checked="" type="checkbox"/>						

Autoras: Lezly Pesántez y Ariana Ramón

7. REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Epilepsia [Internet]. 2019 [citado 16 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
2. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. The Lancet. 2019 febrero; 393(10172):689-701.
3. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. Epileptic Disorders. 2015 junio;17(2):117-23.

4. Xue-Ping W, Hai-Jiao W, Li-Na Z, Xu D, Ling L. Risk factors for drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019 julio; 98(30):e16402.
5. López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreño Martínez M, Serratos Fernández J, Villanueva Haba V, et al. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas. *Neurología*. 2015 septiembre; 30(7):439-46.
6. Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *The Lancet*. 2015 marzo; 385(9971):884-98.
7. Sondhi V, Sharma S. Non-Pharmacological and Non-Surgical Treatment of Refractory Childhood Epilepsy. *Indian J Pediatr*. 2020 febrero; 87(12):1062-1069.
8. Luat AF, Coyle L, Kamat D. The Ketogenic Diet: A Practical Guide for Pediatricians. *Pediatr Ann*. 2016 diciembre; 45(12):446-50.
9. Winesett SP, Bessone SK, Kossoff EH. The ketogenic diet in pharmaco-resistant childhood epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2015 junio; 15 (6):621-8.
10. Cai QY, Zhou ZJ, Luo R, Gan J, Li SP, Mu DZ, Wan CM. 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*. 2017 julio; 13(6): 528–536.
11. Rebollo MJ, Díaz X, Soto M, Pacheco J, Witting S, Daroch I, Moraga F. Dieta Cetogénica en el paciente con epilepsia refractaria. *Rev Chil Pediatr*. 2020;91(5):697-704.
12. Spulber G, Spulber S, Hagenäs L, Åmark P, Dahlin M. Growth dependence on insulin-like growth factor-1 during the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2009 febrero; 50(2): 297–303.
13. Romão Luz I, Pereira C, Garcia P, Ferreira F, Faria A, Macedo C, Robalo C. Ketogenic Diet for Refractory Childhood Epilepsy: Beyond Seizures Control, the Experience of a Portuguese Pediatric Centre. *Acta Med Port*. 2019 diciembre; 32(12): 760-6.

14. Boison D. New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. *Curr Opin Neurol*. 2017 abril; 30(2):187–192.
15. Wijnen BFM, de Kinderen RJA, Lambrechts DAJE, Postulart D, Aldenkamp AP, Majoie MHJM, Evers SMAA. Long-term clinical outcomes and economic evaluation of the ketogenic diet versus care as usual in children and adolescents with intractable epilepsy. *Epilepsy Res*. 2017 mayo; 132:91–99.
16. Rogovik AL, Goldman RD. Ketogenic diet for treatment of epilepsy. *Can Fam Physician*. 2010 junio; 56(6):540-2.
17. Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2006 diciembre; 48(12):978.
18. Lambrechts DAJE, de Kinderen RJA, Vles JSH, de Louw AJA, Aldenkamp AP, Majoie HJM. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2017 febrero; 135(2):231-9.
19. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343(7829):1–9.
20. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:4–10.
21. Equator network. Reporting guidelines for main study types [Internet]. 2010. Available from: <https://www.equator-network.org/>
22. Suo C, Liao J, Lu X, Fang K, Hu Y, Chen L, Li C. Efficacy and safety of the ketogenic diet in Chinese children. *Seizure*. 2013 abril; 22(3):174–8.
23. Hallböök T, Sjölander A, Åmark P, Miranda M, Bjurulf B, Dahlin M. Effectiveness of the ketogenic diet used to treat resistant childhood epilepsy in Scandinavia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015 enero; 19(1):29–36
24. Mackay MT, Bicknell-Royle J, Nation J, Humphrey M, Harvey AS. The ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *J Paediatr Child Health*. 2005 julio; 41(7):353–7.

25. Jung, DE, Kang HC, Lee JS, Lee EJ, Kim HD. Safety and role of ketogenic parenteral nutrition for intractable childhood epilepsy. *Brain Dev.* 2012 septiembre; 34(8):620–4.
26. Ashrafi MR, Hosseini SA, Zamani G R, Mohammadi M, Tavassoli A, Badv RS, Malamiri RA. The efficacy of the ketogenic diet in infants and young children with refractory epilepsies using a formula-based powder. *Acta Neurol Belg.* .2017 marzo; 117(1):175–82.
27. Nizamuddin J, Turner Z, Rubenstein J E, Pyzik PL, Kossoff EH. Management and Risk Factors for Dyslipidemia With the Ketogenic Diet. *J Child Neurol.* 2008 julio; 23(7):758–61.
28. Sharma S, Gulati S, Kalra V, Agarwala A, Kabra M. Seizure control and biochemical profile on the ketogenic diet in young children with refractory epilepsy—Indian experience. *Seizure.* 2009 julio; 18(6): 446–9.
29. Coppola G, Verrotti A, Ammendola E, Operto FF, Corte RD, Signoriello G, Pascotto A. Ketogenic diet for the treatment of catastrophic epileptic encephalopathies in childhood. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010 mayo; 14(3):229–34.
30. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Vining EPG, Freeman JM. Efficacy of the Ketogenic Diet for Infantile Spasms. *Pediatrics.* 2002 mayo; 109(5):780–3.
31. Raimann TX, Marín BV, Burón KV, Devilat BM, Ugalde FA. Dieta cetogénica en epilepsia refractaria: Eficacia, evolución y complicaciones a largo plazo. *Rev. chil. pediatr.* 2007 octubre; 78(5).
32. Kang HC, Lee YJ, Lee JS, Lee EJ, Eom S, You SJ, Kim HD. Comparison of short- versus long-term ketogenic diet for intractable infantile spasms. *Epilepsia.* 2011 abril; 52(4):781–7.
33. Zamani GR, Mohammadi M, Ashrafi MR, Karimi P, Mahmoudi M, Badv RS, Azizi Malamiri R. The effects of classic ketogenic diet on serum lipid profile in children with refractory seizures. *Acta Neurol Belg.* 2016 diciembre; 116(4): 529–534.
34. Katyal NG, Koehler AN, McGhee B, Foley CM, Crumrine PK. The Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy: The Experience of Children’s Hospital of Pittsburgh. *Clin Pediatr (Phila).* 2000 marzo; 39(3):153-9.

35. Eun SH, Kang HC, Kim DW, Kim HD. Ketogenic diet for treatment of infantile spasms. *Brain Dev.* 2006 octubre; 28(9):566–71.
36. Hee J, Mock Lee Y, Soo Lee J, Chul Kang H, Dong Kim H. Efficacy and Tolerability of the Ketogenic Diet According to Lipid:Nonlipid Ratios? Comparison of 3:1 with 4:1 Diet. *Epilepsia.* 2007 abril; 48(4):801–5.
37. Bergqvist AC, Schall JI, Stallings VA, Zemel BS. Progressive bone mineral content loss in children with intractable epilepsy treated with the ketogenic diet. *Am J Clin Nutr.* 2008 diciembre; 88(6):1678–84.
38. Bergqvist AGC, Schall JI, Gallagher PR, Cnaan A, Stallings VA. Fasting versus Gradual Initiation of the Ketogenic Diet: A Prospective, Randomized Clinical Trial of Efficacy. *Epilepsia.* 2005 noviembre; 46(11):1810–19.
39. Kapetanakis M, Liuba P, Odermarsky M, Lundgren J, Hallbook T. Effects of ketogenic diet on vascular function. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014 julio; 18(4):489–94.
40. Sampath A, Kosoff EH, Furth SL, Pyzik PL, Vining EP. Kidney stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention. *J Child Neurol* 2007 abril; 22:375–8.
41. Fraser DD, Whiting S, Andrew RD, Macdonald EA, Musa-Veloso K, Cunnane SC. Elevated polyunsaturated fatty acids in blood serum obtained from children on the ketogenic diet. *Neurology.* 2003 marzo; 60(6): 1026–9.
42. Doksoz O, Guzel O, Yilmaz U, Isguder R, Celegen K, Mese T, Uysal U. The short-term effect of ketogenic diet on carotid intima-media thickness and elastic properties of the carotid artery and the aorta in epileptic children. *J Child Neurol.* 2015 octubre; 30(12):1646-50.
43. Freeman J, Veggiotti P, Lanzi G, Tagliabue A, Perucca E. The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Res.* 2006 febrero; 68 (2): 145-80.
44. Furth S, Casey J, Pyzik P, et al: Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. *Pediatr Nephrol.* 2000 noviembre; 15 (1-2): 126-8.

45. Takeoka M, Riviello JJ Jr., Pfeifer H, Thiele EA. Concomitant treatment with topiramate and ketogenic diet in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2002 septiembre; 43 (9): 1072–5.
46. Woody RC, Steele RW, Knapple WL, Pilkington NS Jr. Impaired neutrophil function in children with seizures treated with the ketogenic diet. *J. Pediatr.* 1989; 115: 427–30.