



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

Dieta cetogénica en pacientes pediátricos con epilepsia refractarios a tratamiento
farmacológico

TRABAJO DE TITULACIÓN

Informe final de investigación previo a la obtención del título de

MÉDICO GENERAL

Autores:

Vinueza Loaiza Talisheva Margarita

Arrobo Herrera Jorely Estefania

Tutor:

Luis Ricardo Costales Vallejo

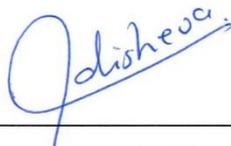
Riobamba, Ecuador. 2023

DERECHOS DE AUTORÍA

Nosotras, Talisheva Margarita Vinueza Loaiza con cédula de ciudadanía: 0604329078 y Jorely Estefania Arrobo Herrera con cédula de ciudadanía 1900731132, autoras del trabajo de investigación titulado: Dieta cetogénica en pacientes pediátricos con epilepsia refractarios a tratamiento farmacológico, certificamos que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de nuestra exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedemos a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autoras de la obra referida, será de nuestra entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 8 de noviembre del 2023.



Talisheva Margarita Vinueza Loaiza

C.I: 0604329078



Jorely Estefania Arrobo Herrera

C.I: 1900731132

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado del trabajo de investigación, Dieta cetogénica en pacientes pediátricos con epilepsia refractarios a tratamiento farmacológico, presentado por Talisheva Margarita Vinueza Loiza con cedula de identidad número 0604329078 y Jorely Estefania Arrobo Herrera con cédula de identidad número 1900731132, emitimos el DICTAMEN FAVORABLE, conducente a la APROBACIÓN de la titulación. Certificamos haber revisado y evaluado el trabajo de investigación y cumplida la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba, 8 de noviembre de 2023.

Dra. Rosa Berrones
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dra. Dayssy Crespo
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Luis Costales
TUTOR



CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

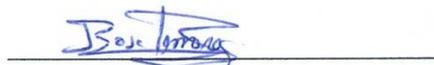
Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación “Dieta cetogénica en pacientes pediátricos con epilepsia refractarios a tratamiento farmacológico” por Talisheva Margarita Vinueza Loaiza con cédula de identidad número 0604329078 y Jorely Estefania Arrobo Herrera con cedula de identidad número 1900731132 bajo la tutoría de Dr. Luis Ricardo Costales Vallejo; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de sus autoras; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba, 8 de noviembre de 2023.

Presidente del Tribunal de Grado
Dr. Angel Mayacela



Miembro del Tribunal de Grado
Dra. Rosa Berrones



Miembro del Tribunal de Grado
Dra. Dayssy Crespo





UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CID
Ext. 1133

Riobamba 30 de octubre del 2023
Oficio N°145-2023-2S-URKUND-CID-2023

Dr. Patricio Vásquez
DIRECTOR CARRERA DE MEDICINA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNACH
Presente.-

Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por el **Dr. Luís Ricardo Costales Vallejo**, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N° 0560-D-FCS-ACADÉMICO-UNACH-2023, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa URKUND, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Título del trabajo	Nombres y apellidos de los estudiantes	% URKUND verificado	Validación	
					Si	No
1	0560-D-FCS-26-06-2023	Dieta cetogénica en pacientes pediátricos con epilepsia refractarios a tratamientos farmacológicos	Vinueza Loaiza Talisheva Margarita Arrobo Herrera Jorely Estefania	1	x	

Atentamente,



PhD. Francisco Javier Ustáriz Fajardo
Delegado Programa URKUND
FCS / UNACH
C/c Dr. Vinicio Moreno – Decano FCS

AGRADECIMIENTO

Nuestro sincero agradecimiento a la Universidad Nacional de Chimborazo, a las autoridades, nuestros mentores universitarios, quienes nos han permitido enriquecer nuestro conocimiento a merced de su experiencia y mejorar nuestra parte social y humana para poder ejercer nuestra profesión de manera integral.

Al señor Luis Ricardo Costales Vallejo distinguido médico y catedrático de la carrera de medicina de nuestra universidad, que, gracias a su vasta experiencia y dirección, pudimos finalizar este trabajo investigativo sin retraso ni complicación.

De manera especial extendemos nuestro agradecimiento a nuestras familias, amigos y compañeros de carrera, que nos brindaron su apoyo para poder hoy ver cristalizado nuestro sueño.

Los autores

DEDICATORIA

Este trabajo de investigación de manera conjunta lo dedicamos a nuestra Universidad Nacional De Chimborazo, la cual nos abrió las puertas para poder realizarnos como profesionales. A nuestros docentes, profesionales médicos que a lo largo de nuestra formación fueron la piedra angular para nuestro desenvolvimiento y aprendizaje. Y de manera especial a nuestra familia, padres, hermanos y amigos quienes nos apoyaron en momentos de duda y han sido nuestro pilar fundamental, motivándonos a continuar con nuestro camino.

Los autores

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTO.....	
DEDICATORIA.....	
ÍNDICE GENERAL.....	
ÍNDICE DE TABLAS.....	
RESUMEN.....	
ABSTRACT.....	
1. CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	12
2. CAPÍTULO II. METODOLOGÍA.....	21
2.1 METODOLOGÍA.....	21
2.1.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.....	21
2.1.2 UNIVERSO Y MUESTRA.....	22
2.1.3 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN.....	24
2.1.4 PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO:.....	24
2.1.5 SELECCIÓN DE DESCRIPTORES O PALABRAS CLAVE:.....	26
2.1.6 ALGORITMO DE BÚSQUEDA.....	26
2.1.7 CLASIFICACIÓN DE LOS NIVELES DE EVIDENCIA SEGÚN LA AGENCY FOR HEALTHCARE RESEARCH AND QUALITY (AHRQ).....	27
3. CAPÍTULO III: DESARROLLO.....	28
3.1 MANEJO DE EPILEPSIA REFRACTARIA.....	29

3.2	DIETA CETOGÉNICA: TIPOS DE DIETA Y MECANISMO DE ACCIÓN	33
3.2.1	TIPOS DE DIETA	33
3.2.2	MECANISMOS DE ACCION	40
3.3	MANEJO DE EPILEPSIA REFRACTARIA EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA MEDIANTE LA APLICACIÓN DE DIETA CETOGÉNICA	41
4.	CONCLUSIONES	43
5.	RECOMENDACIONES	44
6.	BIBLIOGRAFÍA	46

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Descriptores de búsqueda	26
Tabla 2: Algoritmo de búsqueda	27
Tabla 3: Resumen de documentos revisados	18
TABLA 4: FARMACOS ANTIEPILEPTICOS RESUMEN. Modificada de Perucca (2018)	32

RESUMEN

La epilepsia refractaria en pediatría es un desafío terapéutico significativo. Frente a este escenario, la dieta cetogénica ha emergido como una alternativa de tratamiento viable. El objetivo de esta investigación fue actualizar la información científica sobre el manejo más adecuado de la epilepsia refractaria en pediatría mediante la dieta cetogénica. Se llevó a cabo un estudio básico, descriptivo y transversal que incluyó una revisión bibliográfica de 33 documentos publicados en los últimos 5 años, obtenidos de bases de datos regionales como Latindex, Lilacs, Scielo, así como de alto impacto como Scopus, Medline y PubMed.

Los principales hallazgos resaltan las nuevas actualizaciones sobre la efectividad de la dieta cetogénica, que induce un estado de cetosis que, a su vez, ayuda a reducir la frecuencia y severidad de las convulsiones. Se destacan avances en la adaptabilidad de la dieta según la edad del paciente, la presencia de comorbilidades y el tipo de epilepsia. También se mostró que la dieta cetogénica puede ser benéfica no sólo como una opción terapéutica sino también para mejorar la calidad de vida de los niños afectados.

En conclusión, la dieta cetogénica ha ganado terreno como una alternativa efectiva para el manejo de la epilepsia refractaria en pediatría. Esta revisión arroja luz sobre la necesidad de directrices más actualizadas y la importancia de personalizar la intervención dietética. Es imperativo que los profesionales de la salud estén al tanto de estos avances para ofrecer las mejores opciones de tratamiento a esta población vulnerable.

Palabras clave: Dieta cetogénica, Epilepsia refractaria, Pediatría, Tratamiento alternativo

ABSTRACT

Refractory epilepsy in pediatrics presents a significant therapeutic challenge. Against this backdrop, the ketogenic diet has emerged as a viable treatment alternative. This research aimed to update the scientific information concerning the most appropriate management of refractory epilepsy in pediatrics through the ketogenic diet. A basic, descriptive, and cross-sectional study was conducted, which included a bibliographic review of 33 documents published in the last five years. These were sourced from regional databases such as Latindex, Lilacs, Scielo and high-impact databases like Scopus, Medline, and PubMed.

The key findings highlight new updates on the effectiveness of the ketogenic diet, which induces a state of ketosis that, in turn, helps to reduce the frequency and severity of seizures. Advances in the adaptability of the diet based on the patient's age, the presence of comorbidities, and the type of epilepsy were also emphasized. Moreover, it was demonstrated that the ketogenic diet could be beneficial not only as a therapeutic option but also for enhancing the quality of life of affected children.

In conclusion, the ketogenic diet has gained traction as an effective alternative for managing refractory epilepsy in pediatrics. This review highlights the need for more updated guidelines and underscores the importance of customizing dietary interventions. Healthcare professionals must stay abreast of these developments to offer the best treatment options to this vulnerable population.

Keywords: Ketogenic Diet, Refractory Epilepsy, Pediatrics, Alternative Treatment.



Reviewed by:
Mg. Dario Javier Cutiopala Leon
ENGLISH PROFESSOR
c.c. 0604581066

1. CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

La epilepsia representa una patología cerebral crónica que se caracteriza por una inclinación persistente hacia la generación de episodios convulsivos. Esta condición no se origina por daño inmediato al sistema nervioso central, sino que se manifiesta por las repercusiones neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de dichos episodios repetitivos(1).

Es importante resaltar que, aunque todas las personas con epilepsia padecen de convulsiones, la existencia de convulsiones no implica necesariamente un diagnóstico de epilepsia. Las crisis epilépticas pueden ser el resultado de un daño agudo al sistema nervioso central (SNC) por factores estructurales, sistémicos, tóxicos o metabólicos. Dichas manifestaciones (convulsiones agudas sintomáticas o inducidas) se interpretan como respuestas agudas a la lesión y pueden cesar cuando la causa inicial se resuelve o la etapa aguda pasa(1).

La epilepsia refractaria representa un desafío terapéutico global que afecta a individuos de todas las edades y géneros, aunque se observa una ligera predominancia en la población masculina. La incidencia de esta condición tiende a escalonarse con el avance de la edad, lo que se correlaciona con una mayor susceptibilidad a patologías como enfermedades neurodegenerativas, accidentes cerebrovasculares y neoplasias en grupos etarios avanzados. Este panorama subraya la necesidad de enfoques terapéuticos eficaces, como la dieta cetogénica, especialmente en poblaciones vulnerables.(1)

Las convulsiones focales son más comunes que las convulsiones generalizadas tanto en niños como en adultos. La causa exacta de la epilepsia puede variar y en muchos casos, alrededor del 50% en países de altos ingresos, no se puede determinar una causa específica.(1)

Conforme a los datos recopilados en 2016 por el colectivo Global Burden of Disease Collaborators, la epilepsia constituye una preocupante carga sanitaria a escala internacional, afectando a cerca de 46 millones de individuos globalmente. Intrigantemente, una proporción significativa de estos pacientes, aproximadamente el 80%, reside en naciones con niveles económicos de bajos a medios (LMIC, por

sus siglas en inglés). Estas regiones presentan tasas de prevalencia e incidencia notablemente superiores en comparación con países de altos ingresos (HIC, por sus siglas en inglés). Dicha disparidad puede atribuirse a múltiples factores, entre ellos las variaciones en las etiologías subyacentes de la epilepsia, una incidencia elevada de traumatismos y una carencia en el acceso a servicios médicos de calidad. Este escenario destaca la imperante necesidad de estrategias terapéuticas eficaces y accesibles, como la dieta cetogénica, especialmente en contextos de limitados recursos sanitarios.(2)

Según criterios específicos delineados por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), la epilepsia se diagnostica cuando se satisfacen una o más condiciones predefinidas. Esta formulación conceptual sirve como base para la identificación y tratamiento clínico de la enfermedad, entre las cuales se encuentran:(3):

- La ocurrencia de al menos dos convulsiones no inducidas (o reflejas) con un intervalo de más de 24 horas entre ellas.
- Una convulsión no inducida (o refleja) y una probabilidad de futuras convulsiones equiparable al riesgo general de recurrencia (al menos 60%) tras dos convulsiones no inducidas, que sucedan durante los próximos 10 años.
- Identificación de un síndrome epiléptico

No obstante, para la realización de estudios poblacionales, la Comisión de Epidemiología de la ILAE sugiere definir la epilepsia como la presencia de dos o más convulsiones no inducidas con una separación de al menos 24 horas entre ellas.(3)

En el contexto que examina la aplicabilidad de la dieta cetogénica en el tratamiento de la epilepsia refractaria, cabe destacar que la epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más comunes en la infancia. Según la revisión bibliográfica de Fine & Wirrell la incidencia varía considerablemente, situándose entre 33.3 y 82 casos por cada 100,000 niños anualmente. Es especialmente prominente durante el primer año de vida, y su prevalencia disminuye al avanzar hacia la adolescencia. En un número significativo de casos, aproximadamente el 50%, las causas subyacentes del trastorno permanecen indeterminadas.(4)

En el ámbito de un estudio científico enfocado en la eficacia de la dieta cetogénica para la epilepsia refractaria, es crucial subrayar que la epilepsia constituye una afección neurológica severa en jóvenes y niños. Los individuos diagnosticados experimentan episodios recurrentes de convulsiones o fluctuaciones en la conducta y motilidad, atribuibles a disfunciones en la actividad eléctrica del cerebro. Los fármacos antiepilépticos (ASM) son eficaces en la gestión de las convulsiones en aproximadamente el 65% de los casos, y algunos pacientes incluso alcanzan una remisión espontánea. No obstante, esto deja un significativo porcentaje de la población que no logra un control eficiente de sus síntomas mediante intervenciones farmacológicas convencionales.(5)

La epilepsia refractaria se define como la condición en la cual no se logra alcanzar una ausencia sostenida de crisis a pesar de haber realizado dos intervenciones farmacológicas adecuadas y bien toleradas, ya sea en forma de monoterapia o combinación.(6)

La predicción de la respuesta al tratamiento en pacientes con epilepsia implica la consideración de diversos factores de riesgo que influyen en la orientación terapéutica y el pronóstico. En 2019, un metaanálisis llevado a cabo por Wang Xue-Ping y colaboradores identificó los factores de riesgo asociados al desarrollo de epilepsia refractaria. Entre los resultados sobresalen:(7)

- Anomalías en el electroencefalograma, incluyendo la detección de ondas lentas y descargas epileptiformes.
- Historial de episodios de estatus epiléptico.
- Epilepsia con etiología sintomática.
- Presencia de crisis epilépticas febriles.
- Diversidad de tipos de crisis epilépticas.

El estudio liderado por Mohammad Mehdi y colaboradores se enfocó en analizar pacientes epilépticos que acudieron a la Clínica de Neurología del Hospital Infantil Mofid en Teherán, Irán, durante el período comprendido entre septiembre de 2013 y octubre de 2014. Este estudio clasificó a los pacientes en dos grupos basados en su

respuesta al tratamiento médico, tras aplicar criterios de inclusión y exclusión. La población de estudio abarcó un rango de edades de 1 a 15 años.(8)

En la investigación los dos colectivos de sujetos: el Grupo 1, descrito como el grupo experimental, estuvo compuesto por 188 individuos aquejados de convulsiones refractarias; el Grupo 2, o grupo de control, incluyó a 178 pacientes con episodios convulsivos eficazmente administrados mediante terapia convencional. Se observó una variación estadísticamente relevante en los niveles séricos de medicación entre ambos grupos. Específicamente, los integrantes del grupo experimental exhibieron concentraciones más reducidas de fármacos antiepilépticos en suero, en comparación con los del grupo de control. En lo que respecta al tipo de convulsión más recurrente, se identificó que el fenómeno tónico-clónico prevalecía en ambas agrupaciones.

En adición a los hallazgos previos, la investigación también reveló que la incidencia de irregularidades detectadas a través de pruebas de imagenología cerebral y la presencia de otros desórdenes neurológicos eran considerablemente más elevadas en el conjunto de pacientes con epilepsia refractaria, en contraposición al grupo de control. Estas observaciones subrayan la urgencia de comprender más profundamente los elementos que podrían afectar la eficacia del tratamiento farmacológico en individuos con epilepsia resistente a medicamentos. Asimismo, estos resultados apuntan a la imperante necesidad de investigar estrategias terapéuticas adicionales que puedan ofrecer un mayor grado de efectividad en el tratamiento de esta población específica.

Administrar el tratamiento de niños con epilepsia resistente a los fármacos supone un desafío considerable para los profesionales sanitarios y los principales cuidadores, exista un gran número de medicamentos los cuales puede ser implementados en este grupo de pacientes.(9) Estas observaciones subrayan la urgencia de comprender más profundamente los elementos que podrían afectar la eficacia del tratamiento farmacológico en individuos con epilepsia resistente a medicamentos. Asimismo, estos resultados apuntan a la imperante necesidad de investigar estrategias terapéuticas adicionales que puedan ofrecer un mayor grado de efectividad en el tratamiento de esta población específica. (10). Entre las

principales estrategias terapéuticas para la epilepsia resistente se encuentra la cirugía, que se aplica tanto a niños como a adultos. Sin embargo, numerosos niños y adultos con esta afección no se consideran candidatos idóneos para el procedimiento quirúrgico, el elevado costo de la cirugía para la epilepsia, la necesidad de personal y una infraestructura adecuadamente formados hacen que no sea un recurso accesible en muchos contextos con recursos limitados.(10)

Durante numerosas décadas, se ha planteado hipótesis sobre el papel crucial de la inflamación y la inmunidad en la epilepsia pediátrica. Varias enfermedades comunes en niños, tanto infecciosas como autoinmunes, frecuentemente presentan convulsiones en sus etapas iniciales o durante el transcurso de la enfermedad.(11)

Tradicionalmente, el sistema nervioso central (SNC) se ha considerado como un lugar "privilegiado" en términos de inmunidad, en parte debido a la existencia de la barrera hematoencefálica que limita la infiltración de células inmunitarias periféricas. Sin embargo, se ha comprendido cada vez más que pueden producirse respuestas inmunitarias e inflamatorias en el SNC, originándose intrínsecamente desde el cerebro o en asociación con la circulación sistémica a través de una barrera hematoencefálica dañada.(12)

Estos descubrimientos innovadores plantean la posibilidad de implementar terapias inmunomoduladoras en el tratamiento de la epilepsia refractaria pediátrica. La Dieta Cetogénica (DC), caracterizada por su alto contenido graso y bajo en carbohidratos, ha mostrado ser efectiva en casos de resistencia a tratamientos farmacológicos antiepilépticos. Aunque los mecanismos exactos subyacentes a la eficacia de la DC aún no se han esclarecido completamente, una hipótesis sugiere que podría funcionar atenuando la sobre-activación inmunitaria observada en estas circunstancias.(13)

La cetogénesis es un proceso bioquímico fundamental que se lleva a cabo principalmente en el hígado y que conduce a la formación de cuerpos cetónicos (KB) a partir de acetil-CoA, un intermediario crucial en la β -oxidación de ácidos grasos. Una vez formados, estos KB son posteriormente trasladados a tejidos extrahepáticos para su ulterior oxidación. Es notable que los KB no sólo son subproductos metabólicos, sino que también ejercen funciones esenciales en diversas vías

metabólicas. Estas incluyen, pero no se limitan a, la β -oxidación de ácidos grasos, la gluconeogénesis, el ciclo del ácido tricarboxílico (TCA), la lipogénesis de novo, y la biosíntesis de esteroides y esterolés.(13)

Este mecanismo metabólico brinda una fuente alternativa de energía, sobre todo durante períodos de ayuno, en los que la disponibilidad de carbohidratos es escasa y, en contrapartida, la presencia de ácidos grasos se incrementa, funcionando, así como la principal fuente de energía. Los cuerpos cetónicos, específicamente el β -hidroxiacetato (BHB), han sido tradicionalmente considerados una fuente alternativa de energía. En seres humanos, el metabolismo de los cuerpos cetónicos suministra un combustible importante para el cerebro cuando hay una limitación de carbohidratos.(14)

Las células cerebrales tienen la capacidad de producir energía a partir de la glucosa y de las cetonas, lo que las hace metabólicamente flexibles. Durante períodos de ingesta extremadamente baja de carbohidratos, el BHB se convierte en la principal fuente de energía para las neuronas.(14)

Las Terapias Dietéticas Cetogénicas se han utilizado como un enfoque de tratamiento alternativo para la epilepsia resistente a medicamentos tanto en niños como en adultos. Aunque su uso data desde 1921, la dieta ganó notoriedad y atención pública en Estados Unidos en 1994, cuando se compartió el caso de un niño llamado Charlie en la televisión. El pequeño, que no había respondido a tratamientos farmacológicos, experimentó un control efectivo de sus convulsiones gracias a esta dieta. Desde entonces, investigaciones clínicas han confirmado la efectividad de esta terapia dietética, especialmente en niños con formas de epilepsia que no responden a los medicamentos convencionales. (15)

Existen múltiples variantes de la dieta cetogénica, cada una adaptada para abordar la epilepsia y otros desórdenes neurológicos mediante diferentes composiciones nutricionales. La Dieta Cetogénica Clásica, por ejemplo, prioriza una elevada ingesta de grasas, las cuales representan el 90% del aporte calórico total, relegando a las proteínas e hidratos de carbono al restante 10%. En contraposición, la Dieta Cetogénica basada en Triglicéridos de Cadena Media (MCT, por sus siglas en inglés) genera una mayor cantidad de cuerpos cetónicos por gramo de grasa ingerida y

disminuye la proporción de grasas en el régimen alimenticio a un 60% del aporte calórico total.(16)

Adicionalmente, variantes como la Dieta Atkins Modificada proporcionan una mayor flexibilidad nutricional, restringiendo los carbohidratos mientras permiten un incremento en el consumo de proteínas. Otra alternativa, la Dieta Cetogénica con Bajo Índice Glucémico, focaliza su atención en la incorporación de carbohidratos con bajo índice glucémico y ofrece una distribución más equilibrada de grasas y otros macronutrientes. A través del tiempo, se han emprendido numerosos estudios científicos con el fin de elucidar los mecanismos intrínsecos que contribuyen a la eficacia de estos regímenes dietéticos en el manejo terapéutico de la epilepsia y trastornos afines. (17)

Como se subraya en esta introducción, la epilepsia refractaria en el ámbito pediátrico constituye un obstáculo considerable para los médicos y cuidadores. Un porcentaje significativo de estos menores muestra resistencia a las intervenciones farmacológicas estándar, resultando en elevados niveles de morbilidad y una merma en su calidad de vida. Dada la escasez de alternativas terapéuticas eficaces, se hace imperativo investigar enfoques terapéuticos complementarios que puedan ofrecer un control más eficiente de los episodios convulsivos, al tiempo que reducen los efectos secundarios y complicaciones asociadas a los fármacos antiepilépticos.

Dentro de este marco, la dieta cetogénica ha surgido como una vía terapéutica alentadora para la gestión de la epilepsia refractaria en el contexto pediátrico. A pesar de su ascendente aceptación, persisten cuestiones y retos que demandan un análisis bibliográfico meticuloso y contemporáneo para aclarar su aplicabilidad y eficacia en este grupo poblacional específico.

Frente a la diversidad de métodos y resultados referentes al empleo de la dieta cetogénica en pacientes pediátricos con epilepsia resistente a los tratamientos convencionales, emerge una interrogante de investigación crucial:

¿Qué sustento empírico actual avala la utilización y gestión de la dieta cetogénica en niños con epilepsia refractaria, y cuál es su impacto tanto en el control de las crisis como en la calidad de vida de estos pacientes?

La relevancia de este estudio reside en la imperante necesidad de acceder a información actual, respaldada científicamente, acerca de la eficiencia, la seguridad y las ventajas terapéuticas de la dieta cetogénica en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria. Al lograr los objetivos previamente establecidos, se aspira a detallar los perfiles clínicos de los pacientes que podrían beneficiarse de esta intervención, así como discernir los mecanismos biológicos que subyacen a la eficacia de la dieta en la mitigación de las crisis epilépticas.

Esta revisión bibliográfica facilitará, asimismo, la evaluación analítica de los resultados emanados de investigaciones clínicas y experimentales relacionadas con la dieta cetogénica, ofreciendo datos esenciales sobre su efectividad y posibles efectos colaterales. Al descubrir las complejidades o limitaciones inherentes a este tratamiento, se podrán formular recomendaciones empíricas para su implementación y monitoreo óptimo en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria, con el fin último de optimizar los resultados terapéuticos y elevar la calidad de vida de estos individuos.

La justificación metodológica para esta revisión bibliográfica se fundamenta en la rigurosidad y en la adhesión a los principios cardinales de la investigación aplicada al tema de la dieta cetogénica en la población pediátrica con epilepsia refractaria. El estudio se inicia con la identificación precisa de los desafíos sanitarios vinculados al uso de la dieta cetogénica en esta cohorte, apoyada por una exploración pormenorizada de los trabajos anteriores en la materia. Sobre esta base, se definen objetivos claros y se esbozan protocolos metodológicos apropiados para abordar de manera efectiva la cuestión investigativa.

La investigación se desarrolla bajo un estricto marco metodológico previamente establecido. El corpus del estudio consiste en una revisión bibliográfica exhaustiva, donde se extraen y sintetizan datos actuales y relevantes acerca de la aplicación de la dieta cetogénica en el tratamiento de la epilepsia refractaria pediátrica. La data acumulada se somete a un análisis crítico con el objetivo de elucidar conclusiones bien fundamentadas relacionadas con el problema investigativo en cuestión. La finalidad última del estudio es contribuir al conocimiento existente, con la expectativa de que la síntesis proporcionada permita optimizar las estrategias terapéuticas y, en

consecuencia, mejorar la calidad de vida de los niños afectados por epilepsia refractaria.

La estructura y objetivos que ha planteado para esta investigación son claros y abarcan varios aspectos importantes en la comprensión y aplicación de la dieta cetogénica para tratar la epilepsia refractaria en niños. Veamos en detalle cada uno de los objetivos:

Objetivo General

- Realizar una revisión bibliográfica acerca de la dieta cetogénica como tratamiento alternativo para pacientes pediátricos con epilepsia refractaria.

Objetivos específicos

- Describir las características clínicas y el perfil de pacientes pediátricos con epilepsia refractaria al tratamiento que se beneficiarían de la dieta cetogénica como tratamiento alternativo.
- Identificar los mecanismos etiopatogénicos y las bases científicas detrás del uso de la dieta cetogénica.
- Analizar de manera integral la eficacia y seguridad de la dieta cetogénica como tratamiento coadyuvante en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria.

2. CAPÍTULO II. METODOLOGÍA

2.1 METODOLOGÍA

2.1.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

La investigación en cuestión se sitúa en el campo de la medicina básica y adopta una orientación primordialmente descriptiva. Se empleó un diseño metodológico no experimental, que combinó un enfoque transversal con una perspectiva retrospectiva. El núcleo de este estudio científico reside en una revisión bibliográfica no estructurada, cuya finalidad es la adquisición y actualización de conocimientos acerca de la gestión eficiente de la epilepsia refractaria en la población pediátrica mediante la utilización de la dieta cetogénica.

El estudio se fundamenta en un examen descriptivo de las propiedades clínicas esenciales que permiten la identificación precisa de la epilepsia refractaria en pacientes menores de edad. Además, evalúa la efectividad de la dieta cetogénica como estrategia terapéutica. En el curso de la investigación, se dilucidaron los mecanismos etiopatogénicos subyacentes que están asociados al desarrollo de esta patología y se realizó un análisis crítico de las potenciales complicaciones que podrían afectar a la población pediátrica estudiada.

En cuanto al marco metodológico, el proyecto se sustentó en una aproximación cualitativa, respaldada por un conjunto de técnicas e instrumentos cualitativos que se ajustan de forma coherente al diseño investigativo elegido. Este enfoque permitió una comprensión más profunda de los aspectos complejos relacionados con la implementación de la dieta cetogénica en el manejo de la epilepsia refractaria en niños y adolescentes. Para el desarrollo efectivo del estudio, se emplearon diferentes métodos de investigación, los cuales proporcionaron claridad y consistencia al proceso. Se aplicaron los siguientes métodos:

- **Histórico lógico:** Su uso proporcionó una perspectiva histórica y actual relacionada con la epilepsia refractaria en pediatría y la dieta cetogénica. A través de este método, el equipo de investigación pudo discernir entre datos históricos y contemporáneos para entender la progresión y evolución del tratamiento a lo largo del tiempo.

Inductivo-Deductivo: La estrategia de razonamiento inductivo-deductivo permitió trazar un itinerario cognitivo que empezó con la identificación de mecanismos etiopatogénicos inductivos de la epilepsia. A partir de estos elementos inductivos, se inferieron aspectos más amplios, como las manifestaciones clínicas y las complicaciones potenciales asociadas. Esta forma de razonamiento facilitó la transición desde el análisis inductivo hacia conclusiones deductivas, enriqueciendo así la comprensión integral del problema en estudio.

Método Analítico-Sintético: Mediante este enfoque, se desglosó la complejidad del tema en sus componentes más básicos. Se analizaron individualmente las características idiosincráticas de la epilepsia refractaria y el efecto terapéutico de la dieta cetogénica. Tras esta deconstrucción analítica, se sintetizaron estos elementos en un modelo más holístico de la enfermedad. Esto facilitó la generación de conclusiones y recomendaciones que se centran en la optimización del tratamiento y manejo de la epilepsia refractaria en el contexto pediátrico.

2.1.2 UNIVERSO Y MUESTRA

La revisión literaria abarcó toda la información publicada en los últimos cinco años referente a pacientes pediátricos con epilepsia refractaria manejada con dieta cetogénica. El objetivo fue recopilar un volumen de información considerable para cumplir con los objetivos específicos trazados para la investigación.

Se incorporaron diversos tipos de documentos tanto en el universo como en la muestra de investigación, incluyendo libros de texto, tesis de licenciatura y posgrado, protocolos de actuación, preimpresiones, monografías, artículos publicados y guías terapéuticas. Todos ellos se obtuvieron de fuentes primarias y secundarias de información.

Es importante mencionar que se incluyeron también documentos adicionales que, aunque no estaban disponibles en línea, estaban relacionados con la problemática de investigación y aportaban información valiosa al respecto. Estos documentos fueron considerados como fuentes de información terciaria y se citaron y referenciaron de acuerdo con las normas establecidas para la investigación.

La búsqueda de información se llevó a cabo utilizando herramientas informáticas actualizadas y optimizadas. Se usaron descriptores de salud de manera individual o combinada para aumentar el número de documentos inicialmente identificados. Estos descriptores de salud se aplicaron en varios idiomas: inglés, español y portugués. Además, se usaron operadores booleanos para afinar los términos de búsqueda y mejorar la eficiencia de los resultados.

Luego de un escrutinio riguroso y un análisis crítico del corpus bibliográfico, se determinó que 33 publicaciones satisfacían los criterios previamente establecidos y, por lo tanto, fueron seleccionadas para integrar la muestra definitiva del estudio científico.

Los criterios para la inclusión de los documentos en la muestra de estudio fueron los siguientes:

Actualidad del Contenido: Las publicaciones seleccionadas debían ser de reciente data, concretamente emitidas en el lapso de los últimos cinco años anteriores al inicio del presente estudio.

Foco Temático: Los documentos debían centrar su atención de manera explícita en la utilidad de la dieta cetogénica como intervención terapéutica en casos de epilepsia refractaria en la población pediátrica.

Integridad Metodológica: Se requería que los trabajos exhibieran un diseño metodológico riguroso, con análisis crítico que se mostrara exento de sesgos notorios.

Relevancia y Pertinencia de los Datos: Los documentos debían contribuir de manera significativa a la consecución de los objetivos planteados en esta investigación, proporcionando información esencial que permita el avance en la comprensión del tema.

Estos criterios no sólo garantizan la calidad y pertinencia del material seleccionado, sino que también contribuyen a la robustez y credibilidad de las conclusiones que emergen de esta investigación.

2.1.3 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

La metodología empleada en la presente investigación se fundamentó en una revisión documental, crucial para la evaluación exhaustiva de literatura científica y para recopilar datos significativos relacionados con la aplicación de la dieta cetogénica en el manejo de la epilepsia refractaria en niños.

El uso de herramientas de búsqueda avanzadas facilitó la identificación de documentos pertinentes y afinó los resultados de la búsqueda hacia el área de investigación. Estas herramientas fueron cruciales para optimizar los hallazgos.

La revisión bibliográfica abarcó documentos en la web, incluyendo revistas indexadas en bases de datos regionales como Latindex, Lilacs y Scielo, así como bases de datos de alto impacto como Scopus, PubMed, Medline.

Los artículos de investigación relevantes fueron recopilados en una base de datos creada en Microsoft Excel, que facilitó la organización y normalización de los datos para su posterior presentación como resultados de la investigación. Estos resultados fueron analizados y discutidos para formular conclusiones destinadas a abordar el problema de investigación.

Además, se observaron rigurosamente consideraciones éticas durante la investigación, incluyendo el respeto a los derechos de autor en todas las publicaciones utilizadas y la no inclusión de datos personales identificables.

2.1.4 PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO:

Generar evidencia estructurando la investigación, interpretando los resultados y utilizando la estrategia de encuesta PICO.

La estrategia PICO constituye un acrónimo utilizado para estructurar de manera efectiva y precisa preguntas de investigación en el ámbito clínico o médico. Las letras representan, respectivamente, Población, Intervención, Comparación y Desenlace, además de un componente adicional relativo al contexto temporal.

En el contexto de esta investigación, que aborda el uso de la dieta cetogénica en el tratamiento de la epilepsia refractaria en la población pediátrica, las preguntas formuladas mediante la estrategia PICO serían las siguientes:

Pregunta de Investigación: ¿Qué respaldo científico existe actualmente en relación con la eficacia de la dieta cetogénica para el manejo de la epilepsia refractaria en niños que no han respondido a tratamientos farmacológicos convencionales?

Intervención Evaluada: Implementación de la dieta cetogénica como abordaje terapéutico en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria.

Comparativa: Evaluación comparativa de la dieta cetogénica respecto a tratamientos farmacológicos convencionales en lo que concierne a su eficacia y seguridad para el manejo de la epilepsia refractaria en niños.

Desenlaces Propuestos:

Control de Síntomas Convulsivos: Se determinará tanto la frecuencia como la gravedad de las convulsiones en el grupo de pacientes sometidos a la dieta cetogénica, en comparación con aquellos que son tratados con métodos farmacológicos convencionales.

Calidad de Vida: Se llevará a cabo una evaluación multidimensional del bienestar de los pacientes, abarcando aspectos físicos, emocionales y sociales. Asimismo, se analizará la presencia de efectos secundarios y complicaciones derivadas de cada modalidad de tratamiento.

Seguridad y Tolerabilidad: Se examinarán los posibles efectos adversos y el grado de tolerabilidad asociados a la dieta cetogénica en contraste con los tratamientos farmacológicos, con el objetivo de discernir tanto los riesgos como los beneficios potenciales.

La aplicación de esta metodología PICO facilita un marco estructurado que contribuye a la rigurosidad y precisión en la formulación y ejecución del estudio, permitiendo así obtener conclusiones más robustas y aplicables al contexto clínico.

2.1.5 SELECCIÓN DE DESCRIPTORES O PALABRAS CLAVE:

Tabla 1. Descriptores de búsqueda

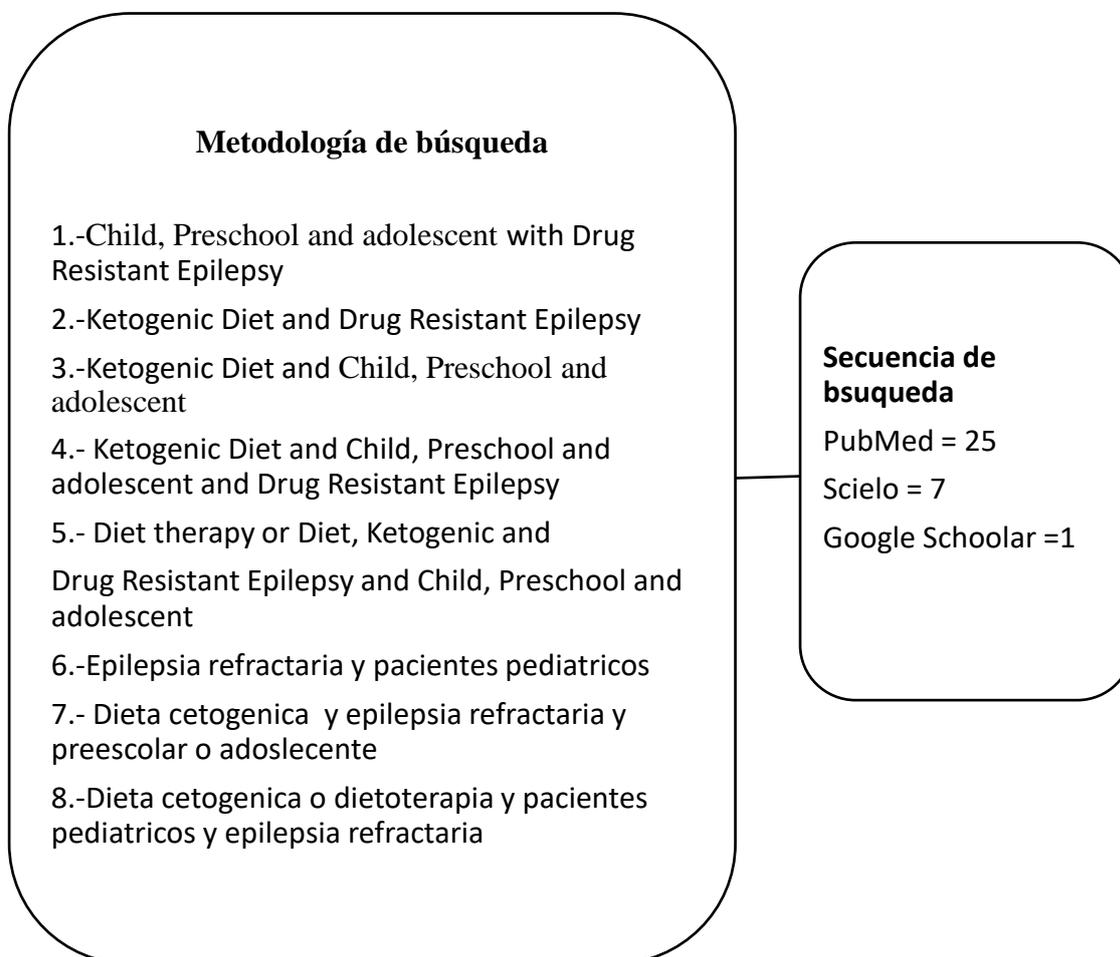
Fuente	Descriptores de búsqueda
PubMed	Diet, Ketogenic Drug Resistant Epilepsy Diet therapy Child, Preschool, adolescent Epilepsy
Scielo	Dieta cetogenica Epilepsia Refractaria Preescolar Adolescente Pacientes pediaticos Dietoterapia
Google Scholar	Dieta cetogenica Epilepsia refractaria Pacientes pediátricos

2.1.6 ALGORITMO DE BÚSQUEDA

En la investigación que se desarrolló, se adoptó un método de muestreo intencional no probabilístico. Este enfoque, que combina procedimientos inductivos y deductivos, permitió una revisión y comprensión detallada de diversos estudios científicos sobre la implementación de dieta cetogénica en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria. La metodología se enfocó en la recopilación de datos a partir de publicaciones relevantes sobre esta problemática de salud. Consecuentemente,

se realizó una clasificación de los artículos con base en sus aportaciones al tema. Los detalles del proceso se desglosan en la siguiente información:

Tabla 2: Algoritmo de búsqueda



2.1.7 CLASIFICACIÓN DE LOS NIVELES DE EVIDENCIA SEGÚN LA AGENCY FOR HEALTHCARE RESEARCH AND QUALITY (AHRQ)

La Agencia para la Investigación y la Calidad del Cuidado de la Salud (AHRQ, por sus siglas en inglés) es una entidad federal de los Estados Unidos que se dedica a la investigación de la calidad, los costos y los resultados de la atención médica, así como a la seguridad del paciente. AHRQ tiene su propia clasificación de niveles de evidencia para calificar la calidad y la confiabilidad de la investigación en atención médica. Aunque la AHRQ tiene varios sistemas para calificar la evidencia, a menudo se utilizan las siguientes categorías:

Nivel Evidencia científica:

Ia – La evidencia científica procede de metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados

Ib – La evidencia científica procede al menos de un ensayo clínico aleatorizado y controlado

Ila – La evidencia científica procede al menos de un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorización

Ilb – La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado

III – La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles

IV – La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

Grados de recomendación:

A – Basado directamente en evidencia de nivel I

B – Basado directamente en evidencia de nivel II o recomendaciones extrapoladas de evidencia de nivel I

C – Basado directamente en evidencia de nivel III o recomendaciones extrapoladas de evidencia de nivel I o II

D – Basado directamente en evidencia de Nivel IV o recomendaciones extrapoladas de evidencia de Nivel I, II o III.

Tabla 3: Resumen de documentos revisados

	Título del documento y autores	Tipo de estudio y sinopsis	¿Que nos dice el documento?
1	2020. The Epidemiology of Epilepsy. Beghi, E. Neuroepidemiology [Internet].	Revisión Bibliográfica: El autor realiza una evaluación bibliográfica de la epilepsia, centrandó un enfoque especial sobre aspectos epidemiológicos mundiales entre los cuales incluye pronóstico, mortalidad y carga de la enfermedad.	En la presente revisión bibliográfica los estudios evaluados han demostrado que aproximadamente la mitad de los casos de epilepsia alcanzan remisión prolongada, pero recientes informes señalan patrones de pronóstico variados, incluyendo remisión temprana y tardía, y cursos recurrentes o empeoramiento. A pesar de un riesgo bajo de mortalidad en la epilepsia, existen diferencias significativas al comparar estudios de incidencia, edades y tipos de convulsiones. La muerte súbita es más común en convulsiones tónico-clónicas, nocturnas y epilepsia resistente a medicamentos.
2	2020. Ketogenic diet for refractory childhood epilepsy. Castro V., F., & Heresi V., C. Revista Chilena de Pediatría. [Internet].	Revisión Bibliográfica: Los autores son pediatras que realizan una sinapsis importante de la historia de dieta cetogenica	Esta revisión bibliográfica se centra en brindar un panorama general del apoyo científico existente para el uso de dieta cetogenica en el contexto de pacientes con epilepsia, brindando además evidencia en la cual relata resultados de la aplicación de esta dieta en pacientes pediátricos con epilepsia farmacorresistente o refractaria
3	2019. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Feigin, V. L., Nichols, E., Alam,	Metaanálisis: El presente metaanálisis se analiza la prevalencia, la incidencia, las muertes y los	En relación del metaanálisis presentado se logró obtener los datos de análisis a nivel mundial en 2016, los trastornos neurológicos fueron la principal causa de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) y la segunda causa principal de muerte. Hubo un aumento absoluto en el número de muertes y AVAD debido a estos trastornos, aunque las tasas

	T., Bannick, M. S., Beghi, E., Blake, N., Culpepper, W. J., Dorsey, E. R., Elbaz, A., Ellenbogen, R. G., Fisher, J. L., Fitzmaurice, C., Giussani, G., Glennie, L., James, S. L., Johnson, C. O., Kassebaum, N. J., Logroscino, G., Marin, B., ... Vos, T. The Lancet Neurology. [Internet].	años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) de 15 categorías de trastornos neurológicos en 195 países desde 1990 hasta 2016.	ajustadas por edad disminuyeron. Las principales causas de AVAD neurológicos fueron accidente cerebrovascular, migraña, demencia, meningitis y la epilepsia ocupa el quinto lugar.
4	2020. Seizures in Children Education Gaps. Fine, A., & Wirrell, E. C. Pediatrics in Review. [Internet].	Revisión bibliográfica: Describe un panorama general del conocimiento de las epilepsias en paciente pediátricos, centrando su enfoque en preguntas comunes.	En esta revisión bibliográfica, se aborda la clasificación de varios tipos de convulsiones según el esquema actual, la identificación de imitaciones de convulsiones y la correcta derivación a especialistas. Además, se enfoca en obtener historiales de convulsiones para guiar diagnósticos apropiados, proporcionar asesoramiento sobre medicamentos anticonvulsivos y sus efectos secundarios, y destacar las comorbilidades frecuentes asociadas con la epilepsia.
5	2018. S. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E.,	Reporte: La International League Against Epilepsy (ILAE) una de las sociedades más importantes sobre la epilepsia realiza una revisión sobre los enfoques clínicos en relación de las	La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) propone una nueva definición práctica de la epilepsia, se considera actualmente una enfermedad cerebral si se cumplen cualquiera de las siguientes condiciones: (1) al menos dos convulsiones no provocadas con más de 24 horas de diferencia; (2) una convulsión no provocada y un alto riesgo de recurrencia similar al riesgo general durante los próximos 10 años; (3) diagnóstico de un síndrome de epilepsia. Además, la epilepsia se considera resuelta si alguien que tenía un síndrome de epilepsia

	Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., & Wiebe. Epilepsia. [Internet].	problemáticas existentes con la definición de epilepsia	relacionado con la edad ya no está en esa etapa o no ha tenido convulsiones en los últimos 10 años y no ha tomado medicamentos anticonvulsivos en los últimos 5 años.
6	2019. A blinded, crossover study of the efficacy of the ketogenic diet. Freeman, J. M., Vining, E. P. G., Kossoff, E. H., Pyzik, P. L., Ye, X., & Goodman, S. N. Epilepsia. [Internet].	Ensayo clínico: Se presenta un estudio clínico doble ciego el cual fue realizado en paciente con síndrome de Lennox-Gastout, presentando como grupo control paciente que solo consumieron glucosa.	En el presente estudio con veinte niños con síndrome de Lennox-Gastaut intratable, se realizaron pruebas con la KD clásica combinada con una solución que contenía glucosa o sacarina. Los padres y médicos no conocían la composición de la solución ni el nivel de cetosis. Se obtuvo una reducción moderada en las convulsiones informadas por los padres en el grupo de glucosa en comparación con el de sacarina, aunque no fue estadísticamente significativa. No se observó reducción en el número de eventos identificados por EEG en ninguno de los grupos, y la cetosis no se eliminó completamente en el grupo con glucosa.
7	2022. Epilepsias refractarias. Gabaldón, A., Nieto, J. J., & Smeyers, P. Protoc Diagn Ter Pediat. [Internet].	Revisión bibliográfica: Los autores presentan un protocolo para la asociación española de pediatría sobre el manejo de las epilepsias refractarias	Se presenta un protocolo para el manejo de la epilepsia refractaria, detallando un protocolo desde su definición hasta el tratamiento y pronóstico, este enfoque de protocolo está detallado como uno de los estándares base para la asociación española de pediatría
8	2018. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and	Revisión bibliográfica: El presente artículo evalúa los casos específicos de epilepsia	Este artículo presenta las actas de un simposio sobre el estado epiléptico refractario de nueva aparición (NORSE) y el síndrome de epilepsia relacionado con infección febril (FIRES). Su objetivo es aumentar la conciencia y la investigación sobre estas afecciones. Se enfatiza la

	perspectives. Gaspard, N., Hirsch, L. J., Sculier, C., Loddenkemper, T., van Baalen, A., Lancrenon, J., Emmerly, M., Specchio, N., Farias-Moeller, R., Wong, N., & Nabbout, R. <i>Epilepsia</i> . [Internet].	como NORSE y FIRES en base a una revisión bibliográfica del material existente sobre este tipo de casos.	necesidad de definiciones estandarizadas y se argumenta que la distinción entre las formas que comienzan en la infancia y en la edad adulta no está respaldada por pruebas sólidas.
9	2019. Current perspectives on the role of the Ketogenic diet in epilepsy management. Goswami, J. N., & Sharma, S. In <i>Neuropsychiatric Disease and Treatment</i> . [Internet].	Revisión Bibliográfica: El objetivo es resumir los avances y perspectivas actuales del rol de la dieta cetogenica en el manejo de epilepsia	El artículo examina la Dieta Cetogénica (KD) como una opción efectiva para tratar la epilepsia refractaria en niños. Destaca la eficacia de la dieta en la reducción de convulsiones, su perfil de seguridad y otros beneficios como la mejora en la cognición y la calidad de vida de los cuidadores. Se discuten diferentes tipos de KD y su implementación mediante un equipo multidisciplinario. Además, aborda aplicaciones emergentes de la KD y cómo está ganando terreno en el tratamiento de la epilepsia refractaria.
10	2020. Ketone bodies mediate antiseizure effects through mitochondrial permeability transition. Kim DY, Simeone KA, Simeone TA, Pandya JD, Wilke JC, Ahn Y, et al.. <i>Annals of Neurology</i> . [Internet].	Artículo original: El estudio examina los efectos de la Dieta Cetogénica y los cuerpos cetónicos en ratones epilépticos Kcna1-nulos mediante diversas técnicas electrofisiológicas y conductuales.	Los resultados del estudio muestran que los cuerpos cetónicos por sí solos son suficientes para reducir las convulsiones, mejorar la potenciación a largo plazo (LTP) en el hipocampo y elevar el umbral para la transición de permeabilidad mitocondrial (mPT). El estudio también indica que la eliminación dirigida de la subunidad CypD del complejo mPT anula estos efectos. Estos hallazgos podrían tener implicaciones significativas para tratamientos antiepilépticos.

11	2019. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. Kim, J. A., Yoon, J. R., Lee, E. J., Lee, J. S., Kim, J. T., Kim, H. D., & Kang, H. C. Epilepsia. [Internet].	<p>Ensayo clínico:</p> <p>El estudio compara la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la dieta Atkins modificada y la dieta cetogénica clásica en el tratamiento de la epilepsia infantil intratable</p>	<p>Durante el ensayo clínico realizado entre 2011 y 2014, 104 pacientes de 1 a 18 años con epilepsia refractaria fueron asignados aleatoriamente a cada grupo de dieta. Los resultados mostraron que, aunque la dieta cetogénica clásica fue ligeramente más efectiva en la reducción de las convulsiones, especialmente en niños menores de 2 años, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, la MAD presentó mejor tolerabilidad y menos efectos secundarios graves, sugiriendo su idoneidad como primera opción de tratamiento dietético en casos de epilepsia intratable en niños.</p>
12	2022. Updates on the ketogenic diet therapy for pediatric epilepsy. Ko, A., Kwon, H. E., & Kim, H. D. In Biomedical Journal. [Internet].	<p>Revisión bibliográfica:</p> <p>Este artículo presenta una revisión muy reciente sobre actualizaciones obtenida sobre la implementación de la dieta cetogénica en el manejo de epilepsia pediátrica</p>	<p>Una dieta alta en grasas y baja en carbohidratos utilizada principalmente para tratar la epilepsia pediátrica resistente a medicamentos. La dieta, que simula los cambios bioquímicos asociados con el ayuno, ha demostrado ser eficaz, segura y bien tolerada para controlar las convulsiones. Además, se están explorando sus posibles aplicaciones en otros trastornos neurológicos. El artículo se centra en los mecanismos de acción de la dieta cetogénica, sus alternativas y su expansión en términos de grupos de edad y regiones geográficas.</p>
13	2018. Neuroinflammation in Evolution of Childhood Epilepsy. Koh S. [Internet].	<p>Revisión bibliográfica:</p> <p>Este artículo presenta una revisión actualizada sobre el rol de aspectos inmunomodulares</p>	<p>La importancia de mediadores inmunitarios residentes y leucocitos periféricos que invaden el cerebro está ganando reconocimiento. Estos elementos inmunitarios contribuyen a la activación de células gliales como la microglía y los astrocitos, y a la liberación de moléculas proinflamatorias. Tales procesos inflamatorios se han identificado tanto en casos de epilepsia en humanos como en modelos experimentales de la</p>

		en la epilepsia de pacientes pediátricos.	enfermedad. El artículo se centra en una revisión bibliográfica basada en los aspectos ligados a inmunomodulación presentado su rol en las epilepsias en pacientes pediátricos.
14	2018. Role of Neuroinflammation in Evolution of Childhood Epilepsy. Koh, S. Journal of Child Neurology. [Internet].	Revisión bibliográfica: El artículo destaca un cambio en el enfoque de la investigación sobre epilepsia, que solía centrarse principalmente en la actividad neuronal.	El artículo destaca el descuido que se ha dado al papel de la glía y la inflamación en la patogénesis de la enfermedad. Ahora es evidente que hay reacciones inmunitarias e inflamatorias en el cerebro, a pesar de su falta de drenaje linfático convencional. Estos procesos inflamatorios, que incluyen la activación de microglía y astrocitos, ocurren tanto en la epilepsia humana como en modelos experimentales. La comprensión de estos mecanismos inmunitarios podría llevar al desarrollo de nuevas terapias inmunoterapéuticas.
15	2018. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Kossoff, E. H., Zupec-Kania, B. A., Auvin, S., Ballaban-Gil, K. R., Christina Bergqvist, A. G., Blackford, R., Buchhalter, J. R., Caraballo, R. H., Cross, J. H., Dahlin, M. G., Donner, E. J., Guzel, O., Jehle, R. S., Klepper, J., Kang, H. C., Lambrechts, D. A., Liu, Y. M. C.,	Revisión bibliográfica: El artículo aborda la evolución de las terapias dietéticas cetogénicas, como tratamientos no farmacológicos efectivos para la epilepsia infantil intratable.	En esta revisión destaca la publicación en 2009 de una guía de consenso de expertos que estandarizó los protocolos de dietas cetogénicas. Diez años después, los autores presentan una versión revisada que incorpora investigaciones recientes, especialmente sobre otros tratamientos dietéticos, y aclara aspectos como indicaciones de uso, efectos secundarios y valor de los suplementos. También comparan prácticas institucionales actuales con las del consenso original para mostrar las tendencias en la gestión de terapéutica de dietas cetogénicas en la última década.

	Nathan, J. K., Nordli, D. R., ... Wirrell, E. C. Epilepsia Open. [Internet].		
16	2021. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. Lambrechts, D. A. J. E., de Kinderen, R. J. A., Vles, J. S. H., de Louw, A. J. A., Aldenkamp, A. P., & Majoie, H. J. M. Acta Neurologica Scandinavica. [Internet].	Ensayo clínico: El artículo presenta un ensayo controlado aleatorio que evalúa la eficacia y tolerabilidad de la dieta cetogénica en niños y adolescentes de 1 a 18 años con epilepsia refractaria.	Tras 4 meses de tratamiento, el 50% de los pacientes en el grupo de KD mostraron una reducción del 50% en la frecuencia de las convulsiones, en comparación con el 18.2% en el grupo de atención habitual (CAU). La severidad de las convulsiones también disminuyó significativamente en el grupo KD. Aunque los síntomas gastrointestinales aumentaron en el grupo KD, el estudio concluye que la KD es un tratamiento efectivo para la epilepsia refractaria en niños y adolescentes.
17	2020. Ketogenic Diet for the Treatment of Refractory Epilepsy in Children: A Systematic Review of Efficacy. Lefevre, F., & Aronson, N.	Revisión sistemática: El artículo realiza una revisión sistemática de estudios existentes para evaluar la eficacia de la dieta cetogénica en niños con epilepsia refractaria.	Todos los estudios identificados son no controlados y mayormente retrospectivos, muestran consistentemente que la dieta puede reducir significativamente la frecuencia de las convulsiones. Según un análisis combinado, un 16% de los niños experimentaron la completa eliminación de las convulsiones, un 32% mostraron una reducción de más del 90% en las convulsiones, y un 56% tuvieron una reducción de más del 50%. El artículo concluye que es improbable que estos beneficios sean el resultado de un efecto placebo o remisión espontánea.
18	2019. The ketogenic diet influences taxonomic and functional composition of the gut microbiota in children with severe epilepsy. Lindefeldt, M., Eng, A., Darban, H., Bjerkner, A.,	Revisión bibliográfica: Este artículo explora cómo la dieta cetogénica (KD), conocida por su eficacia en el tratamiento	Los investigadores recopilaron muestras fecales de 12 niños antes y después de 3 meses en la dieta. Aunque la diversidad alfa de la microbiota no cambió significativamente, sí hubo diferencias en la composición taxonómica y funcional. Observaron una disminución en bacterias consideradas beneficiosas para la salud y cambios en la metabolización

	Zetterström, C. K., Allander, T., Andersson, B., Borenstein, E., Dahlin, M., & Prast-Nielsen, S. Npj Biofilms and Microbiomes, [Internet].	de la epilepsia resistente a la terapia en niños, afecta la microbiota intestinal.	de carbohidratos. El estudio sugiere la necesidad de más investigaciones sobre los efectos a largo plazo de la dieta en la microbiota intestinal.
19	2023. Oxidative Stress and Neurodegeneration in Animal Models of Seizures and Epilepsy. Łukawski, K., & Czuczwar, S. J. In Antioxidants. [Internet].	Revisión bibliográfica: Este artículo revisa la relación entre los radicales libres, el estrés oxidativo y la epilepsia.	La investigación bibliográfica de los autores detalla que, debido a la baja capacidad antioxidante del cerebro, este órgano es especialmente susceptible al daño por radicales libres, que pueden jugar un papel en la epileptogénesis y la epilepsia. El artículo también examina cómo algunos fármacos antiepilépticos tienen propiedades antioxidantes y pueden mitigar estos efectos. Además, sugiere que ciertos antioxidantes, como la melatonina y la vitamina E, podrían recomendarse como tratamientos complementarios en casos de epilepsia resistente a medicamentos.
20	2020. Ketogenic diet in patients with refractory epilepsy. María, G., Ximena Díaz, S. M., Marcela Soto, R., Johanna Pacheco, A., Scarlet Witting, E., Isidora Daroch, R., & Francisco Moraga, M. Revista Chilena de Pediatría, [Internet].	Estudio descriptivo: Este estudio examina el impacto de la dieta cetogénica (DC) en niños con epilepsia refractaria, una forma de epilepsia resistente a los tratamientos farmacológicos convencionales.	Según el estudio de Rebollo María y colaboradores el 82% de los niños experimentaron una reducción del 50% en la frecuencia de las crisis epilépticas después de seguir la DC durante tres meses. Además, el 20% quedó completamente libre de crisis. Aunque se registraron efectos secundarios en algunos pacientes, como problemas gastrointestinales y dislipidemia, estos fueron manejados eficazmente por un equipo médico sin impacto nutricional significativo. El estudio concluye que la DC es un tratamiento eficaz y seguro para esta población.
21	2019. The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin	Revisión bibliográfica:	El estudio se centró en la hipótesis de que la KD inhibe la señalización de la vía del objetivo mamífero de rapamicina (mTOR). Se observó una

	(mTOR) pathway. McDaniel SS, Rensing NR, Thio LL, Yamada KA, Wong M.. Epilepsia, [Internet].	El estudio investiga los mecanismos detrás de la eficacia de la dieta cetogénica en el tratamiento de la epilepsia.	reducción en la expresión de pS6 y pAkt, marcadores de esta vía, en el hipocampo y el hígado de ratas alimentadas con KD. En un modelo de epilepsia, la KD bloqueó el aumento de pS6 en el hipocampo. Los resultados sugieren que la KD podría tener acciones anticonvulsivas o antiepilépticas al inhibir la vía mTOR.
22	2019. Childhood Epilepsy; Prognostic Factors in Predicting the Treatment Failure. Taghdiri, M., Omidbeigi, M., Assadi, S., Azarghashb, E., & Ghofrani, M. I. Iran J Child Neurol. [Internet].	Estudio casos control: El estudio busca identificar factores pronósticos para detectar pacientes que no responden al tratamiento de la epilepsia en sus etapas tempranas.	En el presente estudio los pacientes se dividieron en dos grupos: uno con ataques refractarios y otro con convulsiones bien controladas. Se encontró que el grupo con ataques refractarios tenía niveles séricos de medicación más bajos y una mayor prevalencia de anomalías en imágenes cerebrales y otros trastornos neurológicos en comparación con el grupo control.
23	2018. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. Neal, E. G., Chaff, H., Schwartz, R. H., Lawson, M. S., Edwards, N., Fitzsimmons, G., Whitney, A., & Cross, H. Lancet Neurol. [Internet].	Ensayo clínico: Este estudio realizó un ensayo controlado aleatorio para evaluar la eficacia de la dieta cetogénica en niños de 2 a 16 años con epilepsia resistente a fármacos.	Los niños se dividieron en dos grupos: uno que comenzó la dieta cetogénica inmediatamente y otro que la inició tras un retraso de 3 meses. Después de 3 meses, el grupo de la dieta cetogénica mostró una reducción significativa en las convulsiones en comparación con el grupo control. Además, el 38% de los niños en el grupo de dieta tuvieron una reducción de convulsiones superior al 50%. Los efectos secundarios más comunes fueron estreñimiento, vómitos, falta de energía y hambre.
24	2018. The management of epilepsy in children and adults. Perucca, P.,	Revisión bibliográfica:	Aunque los fármacos antiepilépticos (FAE) siguen siendo el enfoque principal y logran controlar las convulsiones en aproximadamente dos tercios de los pacientes, no han mejorado sustancialmente los resultados

	Scheffer, I. E., & Kiley, M. In Medical Journal of Australia. [Internet].	Este artículo discute las actualizaciones en la clasificación de las epilepsias por la Liga Internacional Contra la Epilepsia, enfatizando la importancia de la etiología para la gestión óptima del tratamiento.	en términos de ausencia de convulsiones. La cirugía de epilepsia se presenta como la opción más efectiva para casos de epilepsia focal resistente a medicamentos. El estudio también menciona terapias alternativas como la dieta cetogénica y la neuroestimulación, y apunta a futuras terapias de precisión.
25	2019. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. Puchalska, P., & Crawford, P. A. In Cell Metabolism. [Internet].	Revisión bibliográfica: Este artículo de revisión explora el papel crucial del metabolismo de los cuerpos cetónicos en la homeostasis fisiológica.	Tradicionalmente considerados como sustratos metabólicos activados solo en la restricción de carbohidratos, los cuerpos cetónicos también actúan como mediadores metabólicos y de señalización en presencia de carbohidratos. El estudio destaca su potencial en la optimización del rendimiento de varios órganos y en la protección contra la inflamación y lesiones. Además, sugiere roles terapéuticos emergentes para los cuerpos cetónicos en el tratamiento del cáncer, enfermedades cardíacas y obesidad. Se discuten controversias para conciliar las opiniones tradicionales con observaciones actuales.
26	2019. How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? Rho, J. M. In Neuroscience Letters. [Internet].	Revisión bibliográfica: El artículo destaca el rápido crecimiento en la investigación y en centros clínicos que ofrecen terapias basadas en el	Actualmente, hay múltiples hipótesis sobre cómo funciona la dieta cetogénica, sugiriendo que su efectividad podría deberse a la acción en múltiples vías bioquímicas relacionadas con la hiperexcitabilidad neuronal. La literatura apoya la noción de que la epilepsia podría considerarse en parte una "enfermedad metabólica", lo que podría conducir al desarrollo de medicamentos anticonvulsivos más efectivos.

		metabolismo para tratar la epilepsia.	
27	2021. A. Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: A randomized controlled trial. Sankhyan, N., Gulati, S., & Agarwala. Epilepsia. [Internet].	<p>Estudio analítico:</p> <p>El estudio evaluó la eficacia de la dieta Atkins modificada en un ensayo controlado aleatorio en niños con epilepsia refractaria.</p>	Los niños de 2 a 14 años que tenían convulsiones diarias a pesar del uso apropiado de al menos tres medicamentos anticonvulsivos fueron inscritos y divididos aleatoriamente en un grupo de dieta y un grupo de control durante un período de 3 meses. Los resultados mostraron que la frecuencia de convulsiones disminuyó significativamente en el grupo de dieta en comparación con el grupo de control. Además, los efectos adversos más comunes en el grupo de dieta fueron el estreñimiento.
28	2018. Do Ketone Bodies Mediate the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet? Simeone, T. A., Simeone, K. A., Stafstrom, C. E., & Rho, J. M. Neuropharmacology. [Internet].	<p>Revisión bibliográfico:</p> <p>El artículo examina los mecanismos subyacentes a los efectos anticonvulsivos de la dieta cetogénica rica en grasas, enfocándose especialmente en los cuerpos cetónicos (beta-hidroxibutirato, acetoacetato y acetona).</p>	Aunque tradicionalmente se pensaba que los cuerpos cetónicos no eran mediadores clave de los efectos clínicos de la dieta cetogénica, datos recientes sugieren que podrían tener acciones anti-convulsivas. Se señala que el beta-hidroxibutirato interactúa con múltiples objetivos moleculares novedosos. El artículo concluye que no hay un único mecanismo que explique cómo funciona la dieta cetogénica, ya que también influye en una amplia gama de cambios bioquímicos, moleculares y celulares en el cerebro.
29	2020. Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. Sourbron, J., Klinkenberg, S., van Kuijk, S. M. J.,	<p>Revisión sistemática:</p> <p>El artículo realiza una revisión sistemática de ensayos</p>	Según los resultados, entre el 35% y el 56.1% de los participantes en el grupo de intervención lograron una reducción significativa en la frecuencia de las convulsiones, en comparación con el 6% al 18.2% en el grupo de control. El metaanálisis mostró una eficacia significativa de la KD. Los

	Lagae, L., Lambrechts, D., Braakman, H. M. H., & Majoie, M. In Child's Nervous System. [Internet].	controlados aleatorios para evaluar la eficacia y tolerabilidad de la dieta cetogénica y la dieta Atkins modificada en niños y adolescentes con epilepsia refractaria.	efectos secundarios más comunes fueron gastrointestinales y no se reportaron efectos adversos graves.
30	2019. Short-term impact of a classical ketogenic diet on gut microbiota in GLUT1 Deficiency Syndrome: A 3-month prospective observational study. Tagliabue, A., Ferraris, C., Uggeri, F., Trentani, C., Bertoli, S., de Giorgis, V., Veggiotti, P., & Elli, M. Clinical Nutrition ESPEN. [Internet].	Estudio descriptivo: El estudio se centra en el impacto de la dieta cetogénica (alta en grasas y baja en carbohidratos) en la microbiota intestinal de seis pacientes con Síndrome de Deficiencia del Transportador de Glucosa Tipo 1 (GLUT1 DS).	Tras tres meses en la dieta, no se observaron diferencias significativas en la mayoría de los tipos de bacterias intestinales. Sin embargo, se registró un aumento significativo en <i>Desulfovibrio</i> spp., una bacteria asociada con inflamación intestinal. El estudio concluye que futuras investigaciones deberían considerar el uso de pre o probióticos para reequilibrar la microbiota en pacientes con disbiosis.
31	2020. Efficacy and safety of a ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy—a review. Swaminathan, A., Paseka, J., & Hanson, C. In Nutrients. [Internet].	Revisión bibliográfica: El artículo examina la epilepsia en poblaciones pediátricas y adolescentes, una condición en la que un gran porcentaje de	Se presenta la Terapia de Dieta Cetogénica como una opción de tratamiento, describiendo sus cuatro principales variantes: la dieta cetogénica clásica, la dieta Atkins modificada., la dieta cetogénica de triglicéridos de cadena media y el tratamiento de bajo índice glucémico El artículo destaca la necesidad de más ensayos controlados aleatorios y estudios a largo plazo para evaluar la eficacia y los efectos secundarios de estas dietas.

		pacientes no responde a medicamentos anticonvulsivos.	
32	2019. Risk factors for drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Xue-Ping, W., Hai-Jiao, W., Li-Na, Z., Xu, D., & Ling, L. In Medicine (United States). [Internet].	Metaanálisis: El artículo se centra en identificar factores de riesgo para la epilepsia resistente a fármacos (DRE) mediante un metaanálisis.	La prevalencia de DRE en pacientes recién diagnosticados fue del 25%. Los fuertes factores de riesgo identificados incluyeron electroencefalograma anormal, estado epiléptico, etiología sintomática, múltiples tipos de convulsiones y convulsiones febriles. Sin embargo, el estudio señala que no se pueden sacar conclusiones firmes sobre los resultados a corto plazo del tratamiento, el retraso en el desarrollo neurológico y la alta frecuencia inicial de las convulsiones debido a la heterogeneidad de los resultados del estudio.
33	2019. Ketone bodies in neurological diseases: Focus on neuroprotection and underlying mechanisms. Zhu, F., Wu, J., & Wang, Q. In Frontiers in Neurology. [Internet].	Revisión bibliográfica: El artículo examina el potencial neuroprotector de los cuerpos cetónicos, que se generan a partir de la oxidación de ácidos grasos y se producen comúnmente en estados de ayuno o en dietas altas en grasas.	La evolución de los mecanismos exactos aún no se comprende completamente, se ha encontrado que los cuerpos cetónicos tienen efectos antioxidantes, mantienen el suministro de energía y modulan respuestas inflamatorias. Estas propiedades han llevado al uso de la dieta cetogénica en el tratamiento de enfermedades neurológicas como la epilepsia refractaria, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y las lesiones cerebrales traumáticas. El estudio concluye que es necesario investigar más para optimizar la eficacia terapéutica de la dieta.
34	2019. The mechanisms mediating the antiepileptic effects of the ketogenic diet, and potential opportunities for	Revision bibliográfica:	El estudio sugiere que la efectividad de la KD podría deberse a una variedad de mecanismos antiepilépticos que modifica, relacionados con el cambio en la generación de energía de glucosa a lípidos, propio de una

	<p>improvement with metabolism-altering drugs. A., Morris, M. J., & Ballard, B. In Seizure. [Internet].</p>	<p>El artículo aborda el uso de la dieta cetogénica (KD) para tratar la epilepsia intratable y busca entender por qué esta dieta es efectiva cuando los anticonvulsivos han fallado.</p>	<p>dieta alta en grasas y baja en carbohidratos. Los autores proponen que diferentes mecanismos pudieran ser clínicamente relevantes en diferentes pacientes y sugieren que los beneficios de la KD podrían lograrse farmacológicamente mediante la promoción de la producción de cuerpos cetónicos en el hígado.</p>
--	---	--	---

3. CAPÍTULO III: DESARROLLO

La epilepsia en la población pediátrica y adolescente conlleva una carga significativa, manifestándose a través de episodios epilépticos recurrentes o alteraciones en el comportamiento y el movimiento, originados por disfunciones fundamentales en la actividad eléctrica cerebral. Estudios indican que aproximadamente el 65% de los individuos con epilepsia logran gestionar sus convulsiones mediante el uso de fármacos antiepilépticos (FAE), e incluso algunos pueden experimentar una remisión espontánea en ciertas etapas de sus vidas. (8)

Un grupo de pacientes no logra controlar la epilepsia con el tratamiento inicial o con el uso de varios medicamentos, La epilepsia refractaria puede ser definida como aquella en la que fallan dos intervenciones farmacológicas seleccionadas, siendo estas adecuadas y bien toleradas (en monoterapia o en combinación), para obtener ausencia mantenida de crisis. La epilepsia refractaria y sus afecciones concomitantes presentan un desafío de relevancia en términos de salud pública.(15)

La predicción de la respuesta al tratamiento en pacientes con epilepsia involucra diversos factores de riesgo que tienen un impacto en la orientación terapéutica y el pronóstico. En 2019, un metaanálisis se propuso identificar los factores de riesgo asociados con el desarrollo de epilepsia refractaria, destacando los siguientes:(7)

- Anomalías en el electroencefalograma, incluyendo la presencia de ondas lentas y descargas epileptiformes.
- Historial de estatus epiléptico.
- Epilepsia con etiología sintomática.
- Ocurrencia de crisis febriles.
- Variedad de tipos de crisis epilépticas.

Estudios que se han centrado en comparar pacientes con epilepsia refractaria y sin ella, como el de Mohammad Mehdi TAGHDIRI y su equipo, determinaron que existió una diferencia estadísticamente significativa en los niveles séricos de medicamentos entre ambos grupos, siendo los pacientes refractarios los que presentaron niveles

más bajos de fármacos en suero.(8) Un aspecto relevante fue la identificación de una mayor prevalencia de anomalías en imágenes cerebrales y otros trastornos neurológicos en pacientes con convulsiones refractarias, enfatizando la importancia de comprender los factores influyentes en la respuesta al tratamiento en la epilepsia refractaria y explorar enfoques terapéuticos más efectivos para esta población.

Entre las características sociodemográficas en determinado estudio, se llevó a cabo una caracterización clínica de pacientes. El análisis de los grupos de edad reveló que el grupo de seis a nueve años fue el más afectado, con 26 pacientes (37.7%). Le siguió un grupo de 22 pacientes, correspondiente a adolescentes de 10 a 18 años. En cuanto a la distribución por género, se observó una prevalencia del sexo masculino, ya que más de la mitad de los pacientes eran varones, alcanzando un total de 35 pacientes, lo que representa el 50.7% del grupo.(8)

3.1 MANEJO DE EPILEPSIA REFRACTARIA

El manejo de la epilepsia refractaria en niños presenta desafíos para profesionales de la salud y cuidadores. Los efectos secundarios, interacciones medicamentosas, visitas hospitalarias frecuentes y limitaciones económicas son obstáculos para los que no responden a tratamientos convencionales. La cirugía, opción clave, enfrenta limitaciones en niños y adultos debido a costos, personal calificado e infraestructura. En contextos con recursos limitados, la cirugía no es accesible. (6)

La gestión de pacientes con epilepsia refractaria conlleva frecuentemente la combinación de múltiples fármacos antiepilépticos (FAE) para alcanzar los objetivos terapéuticos (politerapia). La politerapia racional se define como la unión de FAE basada en el entendimiento de su mecanismo de acción, efectividad, tolerabilidad e interacciones, con el propósito de maximizar la eficacia y minimizar la toxicidad. En el contexto pediátrico, se deben considerar el síndrome epiléptico y los efectos en el crecimiento y cognición.(18) Recomendaciones generales para la combinación de FAE incluyen la revisión de los ya empleados y actuales, la selección de un FAE con diferente perfil al actual, evitar superposiciones de mecanismo y toxicidad, introducir nuevos FAE con aumento gradual de dosis, limitar el número de FAE en combinación, evaluar la retirada de FAE menos efectivos, mantener dosis

terapéuticas durante el cambio de FAE y simplificar pautas y posología para mejorar la adherencia al tratamiento.(6,18)

Existen diversos medicamentos que pueden ser usados en los distintos contextos de pacientes, la terapia para la epilepsia refractaria debe ser personalizada, agotando cada uno de los recursos existentes con el mejor manejo posible antes de categorizarla como refractaria, en vista de ello, se plantea un resumen de los diferentes fármacos usados en el manejo de este grupo de pacientes.

Fármaco Antiepiléptico	Espectro de Eficacia	Comentarios
Fármacos Antiepilépticos de Primera Generación		
Ácido Valproico	Todos los tipos de crisis	
Benzodiazepinas	Todos los tipos de crisis	Puede precipitar crisis tónicas, especialmente después del uso IV en SGL
Fenobarbital	La mayoría de los tipos de crisis	No es efectivo contra las crisis de ausencia
Primidona	La mayoría de los tipos de crisis	No es efectivo contra las crisis de ausencia
Carbamazepina	Crisis focales y crisis Tónico clónicas generalizadas	Puede precipitar o agravar las crisis de ausencia y crisis mioclónicas
Fenitoína	Crisis focales y crisis Tónico clónicas generalizadas	Puede precipitar o agravar las crisis de ausencia y crisis mioclónicas
Etosuximida	Crisis de ausencia	
Fármacos Antiepilépticos de Segunda Generación		
Lamotrigina	La mayoría de los tipos de crisis	Puede precipitar o agravar crisis mioclónicas. Eficacia mejor documentada contra crisis focales, crisis tónico-

		clónicas generalizadas, crisis de ausencia y ataques súbitos asociados con SGL
Levetiracetam	La mayoría de los tipos de crisis	Eficacia contra crisis tónicas y atónicas no documentada
Topiramato	La mayoría de los tipos de crisis	Eficacia contra crisis de ausencia no documentada
Zonisamida	La mayoría de los tipos de crisis	Eficacia contra la mayoría de las crisis generalizadas no está bien documentada
Oxcarbazepina	Crisis focales y crisis tónico clónicas generalizadas	Puede precipitar o agravar las crisis de ausencia y crisis mioclónicas
Perampanel	Crisis focales y crisis tónico clónicas generalizadas	
Vigabatrin	Crisis focales y espasmos infantiles	Eficacia particularmente demostrada en el tratamiento de espasmos infantiles asociados con el complejo de esclerosis tuberosa. Puede precipitar o agravar crisis mioclónicas
Rufinamida†	Crisis focales y ataques súbitos asociados con SGL	
Felbamato†	Crisis focales y ataques súbitos asociados con SGL	
Elisacarbazepina acetato†	Crisis focales	Puede precipitar o agravar las crisis de ausencia y crisis mioclónicas
Lacosamida	Crisis focales	
Pregabalina	Crisis focales	Puede precipitar o agravar crisis mioclónicas
Gabapentina	Crisis focales	Puede precipitar o agravar crisis mioclónicas

Tiagabina	Crisis focales	Puede precipitar o agravar las crisis de ausencia y crisis mioclónicas
Brivaracetam	Crisis focales	

IV = Intravenoso. SGL = Síndrome de Lennox-Gastaut. * En Australia, algunos AEDs aprobados por la Administración de Bienes Terapéuticos (TGA) como la primidona y la tiagabina, casi no se usan en la práctica clínica rutinaria (excepto en casos cuidadosamente seleccionados) debido a su perfil desfavorable de efectos adversos. Por la misma razón (particularmente debido al riesgo de defectos en el campo visual), el uso de vigabatrin está restringido al tratamiento de espasmos infantiles. † No aprobado por la TGA. ‡ No aprobado por la TGA para el tratamiento de crisis o epilepsia.

TABLA 4: FARMACOS ANTIEPILEPTICOS RESUMEN. Modificada de Perucca (2018)

Además de las opciones farmacológicas, hay intervenciones no medicinales que son altamente significativas para este grupo de pacientes. Aunque algunas de estas estrategias se aplican en una fase experimental, muchas ya tienen el respaldo de estudios validados que guían un tratamiento más específico para ellos, entre ellas se encuentran: (9)

Cirugía de epilepsia: Para pacientes con un foco epileptogénico identificable y que no responden a medicamentos, la cirugía puede ser una opción. La resección del área del cerebro donde comienzan las convulsiones puede controlar las convulsiones.

Estimulación del nervio vago (ENV): Es un tratamiento donde un dispositivo se implanta en el pecho y envía pulsos eléctricos regulares al nervio vago. Esto puede ayudar a reducir la frecuencia y la severidad de las convulsiones.

Terapia de neuroestimulación: Incluye la estimulación cerebral profunda (ECP) y la estimulación cortical. Estos procedimientos también involucran la implantación de dispositivos para enviar impulsos eléctricos al cerebro.

Biofeedback y neurofeedback: Estas son técnicas que enseñan al paciente a controlar funciones corporales involuntarias. Algunos estudios han mostrado que pueden ayudar a controlar las convulsiones en algunos pacientes.

Estrategias de manejo del estrés: El estrés es un desencadenante común de convulsiones. Técnicas como la meditación, el yoga y la relajación profunda pueden ayudar a manejar el estrés y, potencialmente, reducir las convulsiones.

Cannabidiol y derivados del cannabis: En algunos lugares, se ha legalizado el uso de derivados del cannabis para tratar ciertos tipos de epilepsia, especialmente en niños con síndromes epilépticos severos.

3.2 DIETA CETOGÉNICA: TIPOS DE DIETA Y MECANISMO DE ACCIÓN

3.2.1 TIPOS DE DIETA

La Dieta Cetogénica (DC), reconocida por su perfil macronutricional con predominancia de lípidos y una reducción significativa en la ingesta de carbohidratos, ha emergido como una intervención terapéutica efectiva para la gestión de la epilepsia refractaria en pediatría. Aunque los mecanismos subyacentes que median estos efectos terapéuticos aún están en proceso de elucidación, existe un creciente cuerpo de evidencia que sugiere la relevancia de la cetogénesis hepática. En este proceso bioquímico, se sintetizan cuerpos cetónicos que no sólo participan en rutas metabólicas esenciales, sino que también ofrecen una fuente de energía alternativa para el cerebro, particularmente en contextos en los cuales el suministro de glucosa está limitado. (16)

Los cuerpos cetónicos, en especial el β -hidroxibutirato, desempeñan un rol crucial como fuente alternativa de energía para las células neuronales durante periodos de restricción de carbohidratos. Desde su conceptualización en 1921, diversas variantes de Terapias Dietéticas Cetogénicas (TDC) han sido desarrolladas, siendo la Dieta Cetogénica Clásica la más longeva en términos de uso clínico. Su aplicabilidad en casos de epilepsia refractaria adquirió renovada atención en el ámbito médico tras la divulgación de un caso de éxito en medios de comunicación estadounidenses en el año 1994. (16)

Las Terapias Dietéticas Cetogénicas (TDC) han sido reconocidas como un enfoque terapéutico no farmacológico eficaz para el tratamiento de la epilepsia refractaria tanto en poblaciones pediátricas como adultas (Kossoff et al., 2018). Aunque la Dieta Cetogénica Clásica (DC) se ha implementado desde 1921, su pertinencia en el

contexto actual de la medicina se intensificó en 1994, cuando se difundió un caso emblemático en la televisión de Estados Unidos. El caso involucraba a un niño, conocido como Charlie, que había experimentado un control eficaz de sus convulsiones, las cuales eran refractarias a los tratamientos farmacológicos, mediante la adopción de una DC. Este acontecimiento capturó la atención del público estadounidense y revitalizó el interés en esta modalidad de tratamiento. En los años subsiguientes, estudios clínicos han corroborado la eficacia de la DC en el manejo de las convulsiones, especialmente en escenarios de epilepsia infantil no receptiva a intervenciones farmacológicas convencionales.(16)

Las iniciativas de apoyo parental como The Charlie Foundation iniciaron en EE. UU en 1994) y posteriormente Matthew's Friends (Reino Unido, 2004), han permitido conseguir un incremento de la conciencia sobre estas terapias y han facilitado que los centros de TDC tengan éxito en la incorporación de pacientes e investigación. En la actualidad, existen cuatro TDC principales: la KD clásica, la Dieta Atkins Modificada (MAD), la Dieta de Triglicéridos de Cadena Media (MCT) y el Tratamiento de Bajo Índice Glucémico (LGIT). (17)

La diversidad de modalidades dentro de las Terapias Dietéticas Cetogénicas (TDC) refleja una adaptabilidad específica a diversas necesidades clínicas en el tratamiento de la epilepsia refractaria. Cada variante tiene sus propios parámetros nutricionales: (19):

Dieta Cetogénica Clásica (DCC): En esta dieta, alrededor del 90% de la ingesta calórica total se obtiene de grasas, específicamente de triglicéridos de cadena larga (TCL). El 10% restante de las calorías se compone de una combinación de proteínas e hidratos de carbono. La relación calórica entre lípidos y la suma de proteínas más carbohidratos generalmente oscila entre 4:1 y 3:1.(15)

Dieta Cetogénica con Triglicéridos de Cadena Media (DTCM): Esta modalidad genera más cuerpos cetónicos por gramo de grasa y provee el 60% de las calorías totales en forma de grasas, de las cuales la mitad pueden ser triglicéridos de cadena media (este porcentaje puede variar según la tolerancia del paciente). La relación calórica en esta dieta suele ser de 3:1.(15)

Dieta Atkins Modificada (DAM): Este enfoque es menos riguroso, estableciendo una asignación fija de carbohidratos de 10-15 g/día para niños y 20 g/día para adultos. El porcentaje de calorías derivadas de proteínas oscila entre el 20% y el 30%, mientras que el 60-70% de las calorías proviene de las grasas.(20)

Dieta Cetogénica con Bajo Índice Glucémico (DBIG): Esta variante permite una ingesta de 30-40 g de hidratos de carbono con un índice glucémico inferior a 50, con el 50-60% del aporte calórico compuesto por grasas. (20).

Cada una de estas dietas puede tener ventajas y desventajas dependiendo de las necesidades individuales del paciente, y todas deberían ser implementadas bajo la supervisión de un profesional de la salud especializado en nutrición.(5)

El mecanismo subyacente que explica la eficacia de la Dieta Cetogénica (DC) en el tratamiento de la epilepsia refractaria sigue siendo objeto de riguroso escrutinio científico. Normalmente, bajo una dieta rica en carbohidratos, el cerebro utiliza predominantemente la glucosa como su fuente primaria de energía. En este escenario metabólico, las células neuronales y gliales metabolizan la glucosa en el citoplasma a través de la glucólisis, lo que resulta en la generación de adenosín trifosfato (ATP) y nicotinamida adenina dinucleótido (NADH). Este último coenzima se utiliza en la cadena de transporte de electrones mitocondrial (ETC) para establecer un gradiente de protones a través de la membrana interna mitocondrial. Este gradiente se emplea posteriormente en la fosforilación oxidativa para producir una cantidad adicional de ATP. En paralelo, el piruvato, un producto de la glucólisis, se transporta a la mitocondria y se convierte en acetil-CoA. Este intermediario metabólico esencial puede entonces acoplarse con el oxaloacetato para participar en el ciclo del ácido tricarboxílico (TCA), generando así más NADH que se emplea posteriormente en la ETC..(21)

Todas las variantes de la Dieta Cetogénica (DC) promueven cambios en el metabolismo energético del cuerpo en su totalidad, debido a que, en situaciones de ayuno o inanición, se produce un cambio metabólico en el que el hígado genera cuerpos cetónicos (acetona, acetoacetato y gamma hidroxibutirato). Estos se transforman en acetil coenzima A, se incorporan al ciclo del ácido cítrico y se oxidan

en las mitocondrias, sirviendo como una fuente alternativa de energía a la glucosa.(10)

Se especula que los cuerpos cetónicos pueden funcionar a través de la activación de varios caminos sinérgicos aún en investigación. Algunas hipótesis señalan la activación de canales de potasio conduciendo a la hiperpolarización de la membrana, el realce positivo de los canales GABAérgicos, y la inhibición de los canales glutamatérgicos.(22)

La implementación de una Dieta Cetogénica (DC) ha sido asociada con cambios notables en la neuroquímica cerebral, específicamente, un aumento en los niveles de neurotransmisores inhibidores como el ácido gamma-aminobutírico (GABA), adenosina y norepinefrina, así como una disminución en los niveles del neurotransmisor excitatorio glutamato (Youngson et al., 2017). En el contexto neuroglial, el glutamato es metabolizado a glutamina en los astrocitos, y posteriormente transportado hacia las neuronas. Una vez en el interior neuronal, la glutamina se reconvierte a glutamato, que puede ser ulteriormente transformado en GABA o en aspartato. La conversión de glutamato a aspartato requiere la presencia de oxaloacetato, un sustrato esencial del ciclo del ácido tricarboxílico (TCA).

Esta circunstancia reduce la disponibilidad de oxaloacetato para la transformación de glutamato en aspartato, lo que promueve la conversión de glutamato en GABA(23).

El estrés oxidativo juega un rol esencial en la epileptogénesis, en relación de ello la DC potencia la creación de ATP por las mitocondrias e impulsa de manera directa la formación de nuevas mitocondrias, estimulando con ello la producción de proteínas desacopladoras que disminuyen el potencial de la membrana mitocondrial, lo cual resulta en una reducción de las ROS.(24) Adicionalmente, la DC activa el camino del factor 2 vinculado al factor nuclear E2, ocasionando varios cambios, entre ellos, el incremento en la biosíntesis de glutatión, una sustancia con propiedades antioxidantes. De igual forma, la DC inhibe la transición de permeabilidad mitocondrial, proceso relacionado con la muerte celular tanto apoptótica como necrótica. Esta inhibición presenta no solo efectos anticonvulsivos, sino que también se sospecha que ofrece propiedades neuroprotectoras.(24,25)

La intervención del microbioma intestinal también ha cobrado relevancia como potencial factor con propiedades antiepilépticas. Se ha observado en estudios tanto en ratones como en humanos que la DC altera la microbiota intestinal, en particular disminuyendo actinobacterias, lo que podría estar ligado a sus efectos anticonvulsivos. Se ha identificado que la DC aumenta la población intestinal de *Akkermansia muciniphila* y *Parabacteroides merdae*, las cuales parecen otorgar protección anticonvulsiva. Al transplantar estas bacterias a ratones sin gérmenes se ha comprobado que pueden brindar protección contra convulsiones. Se piensa que estas bacterias pueden reducir los aminoácidos cetogénicos gamma-glutamilados, lo que lleva a la modulación de los neurotransmisores con efectos anticonvulsivos.(26)

En el caso de los humanos, la DC ha demostrado alterar el microbioma intestinal en diferentes grados, con un aumento notable de *Bacteroides* y una disminución de *Firmicutes* y *Actinobacteria* en individuos con buen control de las convulsiones. Estos hallazgos sugieren que la DC podría tener un efecto anticonvulsivo a través de la modulación de la microbiota intestinal.(27)

Además, se ha determinado que la disfunción en la vía de señalización mTOR (objetivo de rapamicina en mamíferos) es un factor crucial en la epilepsia refractaria, especialmente en condiciones como el complejo de esclerosis tuberosa (TSC) y las malformaciones corticales. Experimentos en ratas han evidenciado que la DC inhibe la vía mTOR en ratas sanas y evita la activación tardía de mTOR después de un estado epiléptico inducido por ácido kaínico. Así, la inhibición de la vía mTOR podría ser un mecanismo adicional relevante en la acción de la DC.(28)

En el ámbito del tratamiento de la epilepsia refractaria en pacientes pediátricos, la Dieta Cetogénica (DC) ha ganado reconocimiento científico como una opción terapéutica legítima. A la fecha, se han llevado a cabo cuatro ensayos clínicos controlados y aleatorios enfocados en evaluar la eficacia de las Terapias Dietéticas Cetogénicas (TDC) en relación con tratamientos farmacológicos convencionales o grupos de control con placebo. De estos estudios, tres han sido clasificados como de evidencia clase III y uno como de evidencia clase II. Estas investigaciones han sido cruciales para establecer la solidez científica de las TDC como tratamientos

válidos en el contexto de la epilepsia resistente a medicamentos en la población pediátrica.(29–32)

En casos de epilepsia pediátrica resistente a medicamentos, la Dieta Cetogénica (DC) se ha establecido como una alternativa terapéutica relevante. Suele considerarse después de que al menos dos fármacos antiepilépticos, cuidadosamente elegidos y administrados, no hayan logrado controlar las convulsiones. Para ciertas condiciones específicas como la deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 y la deficiencia de piruvato deshidrogenasa, la DC es a menudo la primera opción de tratamiento.(17)

En el ámbito científico dedicado a evaluar la eficacia de la Dieta Cetogénica en casos de epilepsia refractaria pediátrica, investigaciones preliminares ofrecen resultados alentadores. Un análisis sistemático ejecutado por Lefevre y Aronson en el año 2000 constituye un aporte significativo a este cuerpo de conocimiento. Dicho estudio amalgamó diversos conjuntos de datos para revelar que un 16% de los sujetos pediátricos logró una completa ausencia de convulsiones, dentro de un Intervalo de Confianza del 95% (IC) que varía entre 11.0% y 21.7%. Además, un 32% de los participantes experimentó una disminución en la frecuencia de convulsiones por encima del 90% (IC del 95%: 25.3-39.8), y más de la mitad, específicamente un 56%, registró una reducción superior al 50% en la incidencia de convulsiones (IC del 95%: 41.2-69.7). El estudio subraya la baja probabilidad de que estos resultados sean meramente el fruto de un efecto placebo o de una remisión natural de la enfermedad.(33)

Entre otro de los estudios históricos en la aplicación de dieta cetogénica en el manejo de epilepsia refractaria en pacientes pediátricos se encuentra el estudio de Neal et al (2008), se realizó un ensayo clínico aleatorizado (ECA) en el cual niños con epilepsia resistente a los tratamientos fueron distribuidos de manera aleatoria para iniciar la Dieta Cetogénica (KD) en el momento de su inscripción al estudio (grupo experimental) o después de un periodo de tres meses (grupo control), mientras se mantenían sus terapias antiepilépticas en curso en la cohorte que recibió la KD sin demora (n = 54), se observó un descenso significativo en el número de convulsiones tras un período de cuatro meses, cifrado en un 38%. Este resultado contrasta

marcadamente con la experiencia del grupo control (n = 49), donde se registró un incremento del 37% en la frecuencia de convulsiones en la misma duración. Es crucial subrayar que el valor de p para esta diferencia fue inferior a 0,0001, lo que ratifica la significación estadística de estos hallazgos.(29)

En el contexto de la epilepsia refractaria, la Dieta Cetogénica (DC) ha emergido como una estrategia terapéutica notablemente efectiva en la mitigación de episodios convulsivos. La modalidad clásica de la DC se fundamenta en la ingestión de triglicéridos de cadena larga (LCT), estableciendo una ratio específica entre grasas y la suma de carbohidratos y proteínas, que varía generalmente entre 2:1 y 5:1. Esta rigurosa composición dietética ha revelado una influencia significativa en la disminución de la frecuencia de las convulsiones, contribuyendo de forma relevante al corpus científico en el manejo de la epilepsia.(20)

Una variación de la DC utiliza triglicéridos de cadena media (MCT), como los triglicéridos de octanoico y ácidos decanoicos. Esta versión de la dieta produce más cetonas por kilocaloría de energía y permite una absorción más eficiente. Como resultado, la dieta MCT requiere una menor cantidad total de grasa y permite una mayor ingesta de carbohidratos y proteínas, lo que la hace menos restrictiva.(20)

En el tratamiento de la epilepsia refractaria, aproximadamente la mitad de los pacientes que implementan la Dieta Cetogénica (DC) o la dieta Atkins modificada (MAD) experimentan una reducción de al menos el 50% en la frecuencia de las convulsiones. Este resultado es ligeramente superior al obtenido mediante la estimulación del nervio vago (VNS). Sin embargo, la aplicabilidad de DC y MAD se ve a menudo restringida por factores como la baja tolerabilidad y la complejidad dietética.(20)

En un estudio controlado y aleatorizado realizado en Corea por Kim J, et al., (2016), se compararon dos enfoques dietéticos en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria: la Dieta Atkins Modificada (MAD) y la Dieta Cetogénica Clásica (KD). MAD inició con un límite de 10 g de carbohidratos diarios, seguido de una modesta escalada calórica, mientras que KD empleó una proporción de grasas a carbohidratos y proteínas de 4:1. Este estudio amplía nuestra comprensión de las estrategias nutricionales en el tratamiento de la epilepsia resistente a fármacos.(34)

La asignación de los sujetos a los grupos de tratamiento se realizó de manera aleatoria utilizando un método de bloques permutados estratificados, y se aplicó un procedimiento de minimización para estratificar a los pacientes según su edad (de uno a dos años, de dos a seis años y de seis a 18 años), con el fin de asegurar una distribución equilibrada. Se recolectaron datos de la actividad convulsiva durante las cuatro semanas previas al comienzo de la dieta. En total, se reclutaron 104 sujetos, de los cuales 53 se sometieron a la dieta MAD y 51 a la dieta KD durante un periodo de seis meses. Todos los sujetos fueron hospitalizados para iniciar la dieta de acuerdo con un protocolo sin ayuno.(34)

El estudio revela que, aunque tanto la Dieta Cetogénica (KD) como la Dieta Atkins Modificada (MAD) ofrecen reducciones en la frecuencia de las convulsiones en pacientes con epilepsia refractaria, la KD mostró un desempeño ligeramente mejor, particularmente en niños de 1 a 2 años. No obstante, las diferencias entre las dos dietas no fueron estadísticamente significativas en general. La MAD, sin embargo, exhibió ventajas en términos de tolerabilidad y menores efectos secundarios adversos. Este hallazgo sugiere la necesidad de un enfoque personalizado en el uso de dietas terapéuticas para la epilepsia resistente a medicamentos.(34)

3.2.2 MECANISMOS DE ACCION

Metabolismo Energético Cerebral: Normalmente, el cerebro utiliza glucosa, descompuesta mediante glucólisis, como fuente principal de energía, produciendo ATP y NADH. El piruvato resultante se convierte en acetil-CoA que entra en el ciclo del ácido tricarboxílico (TCA), generando más NADH para la cadena mitocondrial de transporte de electrones (ETC). Sin embargo, bajo la DC, el hígado produce cuerpos cetónicos como acetona, acetoacetato y gamma hidroxibutirato. Estos sirven como fuentes alternativas de energía, transformándose en acetil coenzima A y siendo oxidados en las mitocondrias.

Modulación de Neurotransmisores: La DC puede influir en la neuroquímica cerebral. Se ha observado un aumento en el GABA y una disminución en el glutamato durante la implementación de una DC. El glutamato puede convertirse en GABA o aspartato, este último requiere oxaloacetato, componente del ciclo TCA. La DC aumenta la producción de oxaloacetato, pero se dirige al ciclo TCA, reduciendo la

disponibilidad para transformar glutamato en aspartato y favoreciendo la formación de GABA.

Reducción del Estrés Oxidativo: La epileptogénesis puede estar relacionada con el estrés oxidativo. La DC potencia la producción de ATP mitocondrial, estimula la formación de nuevas mitocondrias y reduce las especies reactivas de oxígeno (ROS). Además, potencia la biosíntesis de glutatión, un antioxidante, e inhibe la transición de permeabilidad mitocondrial, proceso asociado con la muerte celular, ofreciendo potenciales propiedades neuroprotectoras.

Intervención del Microbioma Intestinal: Estudios indican que la DC altera la microbiota intestinal, particularmente disminuyendo actinobacterias, y aumentando *Akkermansia muciniphila* y *Parabacteroides merdae*, que parecen tener propiedades anticonvulsivas. Estos cambios en la microbiota pueden modular los neurotransmisores, contribuyendo a los efectos anticonvulsivos de la DC.

Inhibición de la vía mTOR: La vía de señalización mTOR está relacionada con la epilepsia refractaria. Experimentos indican que la DC puede inhibir esta vía, proporcionando otro posible mecanismo antiepiléptico.

3.3 MANEJO DE EPILEPSIA REFRACTARIA EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA MEDIANTE LA APLICACIÓN DE DIETA CETOGÉNICA

La Epilepsia Refractaria Pediátrica presenta un desafío terapéutico en la medicina moderna. En este contexto, la Dieta Cetogénica (DC) ha emergido como una alternativa terapéutica viable, especialmente cuando varios fármacos antiepilépticos no logran controlar las convulsiones. La consideración de la DC surge tras la ineficacia de al menos dos fármacos antiepilépticos seleccionados y administrados adecuadamente.

Los estudios clínicos controlados y aleatorios, abarcando niveles de evidencia que varían desde la Clase II hasta la Clase III, han corroborado la eficacia de la Dieta Cetogénica (DC) frente a tratamientos farmacológicos convencionales o incluso placebo. Esto fortalece su legitimidad como una opción válida dentro del arsenal terapéutico para tratar la epilepsia refractaria. Por ejemplo, una revisión sistemática

realizada por Lefevre y Aronson en el año 2000 reveló que la implementación de la DC condujo a la supresión completa de convulsiones en un 16% de los pacientes pediátricos, mientras que en un 88% de los casos se observó una reducción significativa en la frecuencia de estos eventos.

En una investigación destacada, Neal et al. (2008) documentaron que los niños con epilepsia resistente al tratamiento manifestaron una disminución del 38% en la incidencia de convulsiones tras la adopción de la DC, en contraposición a un incremento del 37% en el grupo de control.

La DC opera sobre la base de una relación específica entre grasas, carbohidratos y proteínas, generalmente en una proporción que varía entre 2:1 y 5:1. Una variación de esta dieta incorpora triglicéridos de cadena media (MCT), que son más eficientes en términos de producción de cetonas. Esta optimización resultó en una disminución de la frecuencia de convulsiones en aproximadamente el 50% de los pacientes, una tasa comparable o incluso superior a otras estrategias, como la estimulación del nervio vago. Sin embargo, las restricciones y la complejidad asociadas a la DC a menudo actúan como barreras para su implementación generalizada.

En un estudio comparativo más reciente, Kim J. et al. (2016) examinaron las diferencias entre la Dieta Cetogénica Clásica (DC) y la Dieta Atkins Modificada (MAD) en niños con epilepsia refractaria. Aunque ambos regímenes alimenticios demostraron ser aproximadamente equivalentes en términos de reducción de las tasas de convulsiones, la DC mostró una eficacia mayor en niños de entre 1 y 2 años de edad. Por otro lado, la MAD se destacó por su mejor tolerabilidad y menores efectos adversos.

En resumen, la Dieta Cetogénica emerge como una alternativa terapéutica significativa para el tratamiento de la epilepsia refractaria en población pediátrica. A pesar de las posibles limitaciones relacionadas con la adherencia al régimen y su tolerabilidad, su eficacia en la disminución de la frecuencia y severidad de las convulsiones es incontrovertible. Por lo tanto, merece una consideración seria en el contexto clínico para el manejo de esta compleja afección.

4. CONCLUSIONES

La epilepsia refractaria en la población pediátrica representa un reto terapéutico significativo para el ámbito médico. A lo largo de los años, diversas estrategias han sido exploradas para ofrecer soluciones más efectivas a estos jóvenes pacientes. Una de las modalidades terapéuticas que ha ganado tracción y atención en la literatura científica es la dieta cetogénica. Para aclarar el impacto y aplicabilidad de la dieta cetogénica en el tratamiento de la epilepsia refractaria en niños, se presentan conclusiones categorizadas según el sistema de clasificación de evidencia científica GRADE.

- Al describir las características clínicas y el perfil de los pacientes pediátricos con epilepsia refractaria, se observa una heterogeneidad en términos de aspectos etarios y tiempo de evolución de la enfermedad. Esta diversidad implica una necesidad de estratificación de los pacientes para una evaluación más precisa de la efectividad de la DC. Los subtipos de epilepsia, como el Síndrome de Dravet o el Síndrome de Lennox-Gastaut, presentan desafíos únicos que resaltan la importancia de personalizar las intervenciones dietéticas. La coexistencia de comorbilidades neurológicas también enfatiza la necesidad de una gestión clínica integral (Nivel de evidencia III- Recomendación C).
- Centrándonos en los mecanismos etiopatogénicos, la DC ejerce un impacto significativo en la neuroquímica cerebral, modulando la disponibilidad de neurotransmisores excitatorios e inhibitorios. En particular, se ha observado un aumento en los niveles de GABA y una disminución en los niveles de glutamato. Además, la DC favorece una modulación en el estrés oxidativo y en el microbiota intestinal, lo que sugiere una acción multifactorial en su eficacia antiepiléptica. La comprensión de estos mecanismos subyacentes proporciona una base científica sólida para la aplicación de la DC en la epilepsia refractaria pediátrica (Nivel III- Recomendación C).
- La Dieta Cetogénica (DC) se posiciona como una alternativa terapéutica relevante para el tratamiento de pacientes pediátricos con epilepsia refractaria. Su aplicación ha demostrado ser notablemente efectiva en la

mitigación de episodios convulsivos, lo que se refleja en una disminución significativa en la frecuencia de las convulsiones. Esta eficacia se percibe aún más en los niños de entre 1 y 2 años. Al analizar y evaluar los resultados de estudios clínicos y experimentales, se destaca la eficacia de la DC en comparación con otras intervenciones, como la estimulación del nervio vago. Además, la comparación entre la DC y la Dieta Atkins Modificada (MAD) revela una eficacia comparable en la reducción de la frecuencia de las convulsiones, aunque con diferencias en la tolerabilidad y los efectos adversos, lo que resalta la importancia de una implementación cuidadosa y monitoreada. (Nivel II- Recomendación B).

- La rigurosa composición dietética de la DC y su variante que incluye triglicéridos de cadena media (MCT), proporcionan un marco estructurado que, a pesar de su complejidad y necesidad de adherencia estricta, justifica una consideración seria en el manejo clínico de la epilepsia refractaria en la población pediátrica. Estos hallazgos, derivados de estudios controlados y aleatorios, así como observacionales, refuerzan la validez de la DC como una opción terapéutica viable y efectiva, y sugieren la necesidad de futuras investigaciones que puedan ayudar a optimizar su implementación y manejo en la práctica clínica (Nivel II- Recomendación B).

5. RECOMENDACIONES

Actualización Continua de Profesionales: Dada la naturaleza cambiante de la investigación médica, es esencial que los profesionales de la salud se mantengan al día sobre las últimas investigaciones y tratamientos disponibles para la epilepsia refractaria en niños. Esto les permitirá tomar decisiones informadas y brindar la mejor atención posible a sus pacientes.

Programas de Capacitación: La formación continua de profesionales de la salud en el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia refractaria es fundamental. Esto incluye comprender plenamente el uso y los beneficios potenciales de la dieta cetogénica. Con capacitación adecuada, los profesionales estarán mejor preparados para administrar este tipo de tratamiento dietético y podrán ofrecer una mejor calidad de atención médica.

Campañas Informativas: La concienciación pública sobre la eficacia de la dieta cetogénica en el tratamiento de la epilepsia refractaria podría tener un impacto significativo. Campañas bien diseñadas podrían ayudar a desmitificar la dieta y a destacar su potencial como opción de tratamiento, lo que a su vez podría llevar a una adopción más amplia y quizás a mejores resultados clínicos.

Establecimiento de un Protocolo Uniforme: La creación de un protocolo nacional estandarizado para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia refractaria en niños, incluida la implementación de la dieta cetogénica, proporcionaría una guía clara para los profesionales de la salud. Esto facilitaría la coherencia en la atención, permitiría la recopilación de datos más uniformes para futuras investigaciones y aseguraría que los pacientes en todo el país tengan acceso a los mismos niveles altos de atención.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. Vol. 54, Neuroepidemiology. S. Karger AG; 2020. p. 185–91.
2. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 May 1;18(5):459–80.
3. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2019;55(4):475–82.
4. Fine A, Wirrell EC. Seizures in Children Education Gaps. *Pediatr Rev* [Internet]. 2020;41(7):321–47. Available from: <http://pedsinreview.aappublications.org/>
5. Wells J, Swaminathan A, Paseka J, Hanson C. Efficacy and safety of a ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy—a review. Vol. 12, *Nutrients.* MDPI AG; 2020. p. 1–19.
6. Gabaldón A, Nieto JJ, Smeyers P. Epilepsias refractarias. *Protoc diagn ter pediat* [Internet]. 2022;1:441–8. Available from: www.aeped.es/protocolos/
7. 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. Vol. 98, *Medicine (United States).* Lippincott Williams and Wilkins; 2019.
8. Taghdiri M, Omidbeigi M, Assadi S, Azarghashb E, Ghofrani M. Childhood Epilepsy; Prognostic Factors in Predicting the Treatment Failure. *Iran J Child Neurol.* 2019;11(1):21–8.
9. Perucca P, Scheffer IE, Kiley M. The management of epilepsy in children and adults. Vol. 208, *Medical Journal of Australia.* Australasian Medical Publishing Co. Ltd; 2018. p. 226–33.

10. Goswami JN, Sharma S. Current perspectives on the role of the Ketogenic diet in epilepsy management. Vol. 15, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. Dove Medical Press Ltd; 2019. p. 3273–85.
11. Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, Loddenkemper T, van Baalen A, Lancrenon J, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection–related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. Vol. 59, *Epilepsia*. Blackwell Publishing Inc.; 2018. p. 745–52.
12. Koh S. Role of Neuroinflammation in Evolution of Childhood Epilepsy. *J Child Neurol*. 2018 Jan 1;33(1):64–72.
13. Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. Vol. 25, *Cell Metabolism*. Cell Press; 2019. p. 262–84.
14. Yang H, Shan W, Zhu F, Wu J, Wang Q. Ketone bodies in neurological diseases: Focus on neuroprotection and underlying mechanisms. Vol. 10, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
15. Castro V. F, Heresi V. C. Ketogenic diet for refractory childhood epilepsy. Vol. 91, *Revista Chilena de Pediatría*. Sociedad Chilena de Pediatría; 2020. p. 669–71.
16. Ko A, Kwon HE, Kim HD. Updates on the ketogenic diet therapy for pediatric epilepsy. Vol. 45, *Biomedical Journal*. Elsevier B.V.; 2022. p. 19–26.
17. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018 Jun 1;3(2):175–92.

18. Pérez Rodríguez A, Alonso Carballo J, Díaz Cabote N. Caracterización clínica y epidemiológica de niños epilépticos de difícil control. *Revista Medica Sinergia*. 2022 Apr 1;7(4):e783.
19. María G, Ximena Díaz SM, Marcela Soto R, Johanna Pacheco A, Scarlet Witting E, Isidora Daroch R, et al. Ketogenic diet in patients with refractory epilepsy. *Rev Chil Pediatr*. 2020 Sep 1;91(5):697–704.
20. Sourbron J, Klinkenberg S, van Kuijk SMJ, Lagae L, Lambrechts D, Braakman HMH, et al. Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. Vol. 36, *Child's Nervous System*. Springer; 2020. p. 1099–109.
21. Morris MJ, Ballard B. The mechanisms mediating the antiepileptic effects of the ketogenic diet, and potential opportunities for improvement with metabolism-altering drugs. Vol. 52, *Seizure*. W.B. Saunders Ltd; 2019. p. 15–9.
22. Simeone TA, Simeone KA, Stafstrom CE, Rho JM. Do Ketone Bodies Mediate the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet? 2018.
23. Rho JM. How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? Vol. 637, *Neuroscience Letters*. Elsevier Ireland Ltd; 2020. p. 4–10.
24. Kim DY, Simeone KA, Simeone TA, Pandya JD, Wilke JC, Ahn Y, et al. Ketone bodies mediate antiseizure effects through mitochondrial permeability transition. *Ann Neurol*. 2020 Jul 1;78(1):77–87.
25. Łukawski K, Czuczwar SJ. Oxidative Stress and Neurodegeneration in Animal Models of Seizures and Epilepsy. Vol. 12, *Antioxidants*. MDPI; 2023.
26. Tagliabue A, Ferraris C, Uggeri F, Trentani C, Bertoli S, de Giorgis V, et al. Short-term impact of a classical ketogenic diet on gut microbiota in GLUT1 Deficiency Syndrome: A 3-month prospective observational study. *Clin Nutr ESPEN*. 2019 Feb 1;17:33–7.

27. Lindefeldt M, Eng A, Darban H, Bjerkner A, Zetterström CK, Allander T, et al. The ketogenic diet influences taxonomic and functional composition of the gut microbiota in children with severe epilepsy. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2019 Dec 1;5(1).
28. McDaniel SS, Rensing NR, Thio LL, Yamada KA, Wong M. The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. *Epilepsia*. 2019 Mar;52(3).
29. Neal EG, Chaff H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. 2018;7. Available from: <http://neurology.thelancet.com>
30. Freeman JM, Vining EPG, Kossoff EH, Pyzik PL, Ye X, Goodman SN. A blinded, crossover study of the efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2019 Feb;50(2):322–5.
31. Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, Agarwala A. Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2019 Mar;54(3):481–6.
32. 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*. 2019 Feb 1;135(2):231–9.
33. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic Diet for the Treatment of Refractory Epilepsy in Children: A Systematic Review of Efficacy [Internet]. 2020. Available from: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/105/4/>
34. Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, Lee JS, Kim JT, Kim HD, et al. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2019 Jan 1;57(1):51–8.