

LA DIETA CETOGENICA COMO TRATAMIENTO PARA LA EPILEPSIA REFRACTARIA.

*Ketogenic diet as a treatment option for
refractory epilepsy*



AUTOR: **Andrés Cubero Ortega**
TUTOR: **Francisco José Amo Setién**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Enfermería
Universidad de Cantabria
Mayo de 2024

AVISO DE RESPONSABILIDAD UC.

Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido. Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición. Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.

Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros,

La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.

ÍNDICE

RESUMEN:	4
ABSTRACT:	4
1. INTRODUCCIÓN.	5
1.1 Justificación	5
1.2 Objetivos.....	5
1.3 Metodología	6
1.4 Estructura.....	6
2. EPILEPSIA	7
2.1 Fisiopatología.....	7
2.2 Epidemiología	8
2.3 Epilepsia Refractaria: La dieta como tratamiento alternativo	9
3. LA DIETA CETOGÉNICA	10
3.1 Historia y nacimiento de la dieta cetogénica	10
3.2 Fisiología de la cetosis alimentaria.....	11
3.3 Requerimientos nutricionales según la EFSA	13
3.3.1 Valores de Ingesta Nutricional de Referencia.	13
3.4 Variantes de la dieta cetogénica y comparación con las recomendaciones EFSA	17
4. ESTADO ACTUAL DE LA EVIDENCIA	18
4.1 Efectividad en población pediátrica	18
4.2 Efectividad en población adulta	19
4.3 Diferencias entre variaciones de la dieta	19
4.4 Evidencia sobre efectos adversos	19
5. CONCLUSIONES	20
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

LISTADO DE SIGLAS:

AESAN: Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición

AI: *Average Intake*

ALAP: *As Low As Possible* (Tan bajo como sea posible)

AMA: *American Medical Association*

AR: *Average Requirement*

BVS: Biblioteca Virtual de Salud

CD: Cetoacidosis Diabética

DAM: Dieta Atkins Modificada

DC: Dieta Cetogénica

EFSA: *European Food Safety Authority*

FEEN: Fundación Española de Enfermedades Neurológicas

FESNAD: Federación Española De Seguridad Alimentaria y Nutrición

IDR: Ingesta Dietética de Referencia

ILAE: *International League Against Epilepsy*

NLM: *National Library of Medicine*

OMS: Organización Mundial de la Salud

PRI: *Population Reference Intake*

RI: *Reference Intake*

SFR: *Seizure Frequency Reduction*

TCM: DC de Triglicéridos de Cadena Media

UL: *tolerable Upper Limit intake*

RESUMEN:

La epilepsia refractaria representa hasta el 33% de los casos de epilepsia a nivel mundial. Entre las opciones de tratamiento, habitualmente encontramos abordajes invasivos, como la intervención quirúrgica o la neuroestimulación. En este contexto, la adherencia a una dieta cetogénica se plantea como alternativa no invasiva. La dieta cetogénica es un plan alimenticio que imita las consecuencias fisiológicas del ayuno mediante la producción de cuerpos cetónicos, los cuales sustituirán parcialmente a la glucosa en su rol energético. Pese a que existen variaciones de la dieta cetogénica clásica, todas se fundamentan en una ingesta muy limitada de carbohidratos, y un elevado consumo de lípidos, lo cual no sigue la mayoría de las recomendaciones generales dietéticas de instituciones europeas y nacionales.

La evidencia de la efectividad en la relación dieta cetogénica-epilepsia muestra resultados desiguales entre diferentes grupos de edad. En población adulta, la cantidad de evidencia se ve mermada y la mayoría de literatura no aporta resultados significativos. La evidencia en la población infantil es notablemente más extensa y homogénea, con varios meta-análisis y revisiones encontrando a esta dieta como un método viable preventivo de las crisis. La necesidad de una investigación más homogénea y longitudinal aparece resaltada en gran parte de la literatura, incluyendo la de entidades como Cochrane o la ILAE.

PALABRAS CLAVE: “dieta cetogénica”, “epilepsia refractaria”, “adulto”, “niño”

ABSTRACT:

Drug resistant epilepsy depicts up to 33% of epilepsy cases around the world. Amidst the treatment options, it is common to find invasive approaches as surgical intervention or neurostimulation. In this context, adherence to a ketogenic diet is introduced as a non-invasive treatment alternative. The ketogenic diet is a dietary plan that mimics the physiological consequences of fasting, producing ketone bodies, which will partially replace glucose in its energy role. Despite there are variations of the classical ketogenic diet, all of them are rooted in a very restricted intake of carbohydrates, with a high intake of lipids, which does not line up with most of the dietary recommendations proposed by European and national institutions.

Evidence of the effectiveness of the ketogenic diet in epilepsy shows uneven results among different age groups. In adults, the amount of evidence is narrow and a large proportion of literature does not display significant results. Nevertheless, evidence in the pediatric population is markedly more extensive and homogeneous, with several significant meta-analyses and reviews finding this diet as a viable method in seizure prevention. A need for more homogeneous and longitudinal research is emphasised in much of the literature, including entities as Cochrane or the ILAE.

KEY WORDS: “ketogenic diet”, “drug resistant epilepsy”, “adult”, “child”

1. INTRODUCCIÓN.

1.1 Justificación

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes tanto en población adulta como pediátrica, con una prevalencia de 7,6 personas por cada 1.000, según la OMS (1). Pese a que existe un amplio abanico de farmacoterapia destinada a su control sintomático, este no siempre permite lograr un control de las crisis. Asimismo, pese al continuo empeño en desarrollar fármacos antiepilépticos inocuos, estos producen en ocasiones efectos adversos que pueden provocar la suspensión del tratamiento hasta en un 25% de casos (2). De entre las opciones de tratamiento alternativo existentes, la dieta cetogénica (DC) resulta una opción costo-efectiva, poco invasiva y segura, que demuestra efectividad en la reducción de la frecuencia de las convulsiones en la mayoría de las publicaciones, especialmente en población pediátrica.

Sin embargo, aunque la aparición de esta relación en la literatura científica se remonta a los tratados hipocráticos, aún no existe una convicción total sobre la certeza de la evidencia, y la gran mayoría de publicaciones coinciden en la necesidad de llevar a cabo estudios con mayor grado de homogeneidad entre sí, usando “*outcomes*” comunes y tiempos de seguimiento más prolongados. Así, la evidencia actual muestra un alto grado de variabilidad, lo que hace necesario su puesta en común mediante revisiones de diferente índole. En este caso, este trabajo se trata de una revisión narrativa.

Finalmente, es evidente la tendencia al alza que existe en la relevancia clínica e investigadora del uso de la DC como tratamiento de la epilepsia refractaria. existiendo un aumento significativo de las publicaciones en PubMed en los últimos 15 años, siendo este crecimiento aún más acusado en el último lustro, acumulando más de 1.000 publicaciones únicamente desde 2019 hasta el día de hoy. Las razones de esta popularidad son la incertidumbre actual en cuanto a los mecanismos fisiológicos exactos que justifican la efectividad de la dieta, así como la falta de consenso y de publicaciones que aborden el tema a medio-largo plazo. Igualmente, la DC ha aumentado su popularidad como método de pérdida de peso en la comunidad fitness y las redes sociales, siendo frecuente la divulgación informal al respecto, lo que pudiera justificar también un aumento de su presencia en la investigación científica.

1.2 Objetivos

Se presenta un objetivo principal, del que derivan otros objetivos específicos:

Objetivo PRINCIPAL:

- Revisar la evidencia actual disponible en cuanto a la relación entre DC y epilepsia refractaria.

Objetivos ESPECÍFICOS:

- Abordar la importancia epidemiológica y la fisiopatología principal de la epilepsia, haciendo hincapié en el concepto de epilepsia refractaria
- Presentar los fundamentos de la DC, sus variantes, su historia, y su implicación en el metabolismo mediante el proceso de la cetosis alimentaria.
- Describir las recomendaciones nutricionales y dietéticas de ingesta de nutrientes y de alimentos que se proponen para seguir una DC

1.3 Metodología

Este trabajo está ideado como una revisión narrativa. Sin embargo, se ha tratado de estandarizar en cierto grado la búsqueda, utilizando vocabulario controlado de los tesauros de la NML (*National Library of Medicine*), y BVS (Biblioteca Virtual de Salud), es decir, MeSH y DeCS, respectivamente. En la Tabla 1 se muestran los términos MeSH y DeCS incluidos en la búsqueda:

MeSH	DeCS
"Ketogenic Diet"	"Dieta Cetogénica"
"Diet Therapy"	"Dietoterapia"
"Diet, carbohydrate restricted"	"Dieta baja en carbohidratos"
"Epilepsy"	"Epilepsia"
"Drug Resistant Epilepsy"	"Epilepsia refractaria"
"Seizures"	"Convulsiones"
"Adult"	"Adulto"
"Child"	"Niño"
"Child, preschool"	"Preescolar"

Tabla 1: Términos MeSH y DeCS incluidos en la búsqueda.

Se han utilizado operadores booleanos como "AND", "OR" y "NOT" para crear asociaciones entre dos o más términos MeSH/DeCS. La mayor parte de las publicaciones se han obtenido de PubMed gracias a las búsquedas realizadas con lenguaje controlado, y de *Web of Science* y *Scopus* en las que se ha empleado lenguaje libre.

Pese a que se trata de incluir la evidencia más reciente y actualizada orientando la búsqueda a publicaciones en las últimas dos décadas (2004-2024), no se ha establecido un criterio de inclusión específico en cuanto a la fecha de publicación, permitiendo el uso de artículos de interés fuera del intervalo estipulado. Parte de la información presente en el trabajo relativa al desarrollo de la DC o de la epilepsia en los epígrafes 1 y 2 se ha obtenido de libros de textos disponibles online, atlas y otras bases de datos. En el epígrafe 3, relativo a la relación entre la DC y la epilepsia, se han incluido únicamente los meta-análisis y revisiones sistemáticas más recientes, de cara a extraer conclusiones más homogéneas y certeras posibles que mediante el uso de artículos individuales, persiguiendo una mayor calidad de la evidencia. Asimismo, se ha incluido una *umbrella review* orientada al tema.

1.4 Estructura

Esta revisión narrativa está dividida en tres capítulos diferentes:

A lo largo del primero de estos, se desarrolla la epilepsia. El capítulo aborda la epidemiología de la patología a nivel mundial, europeo y nacional, así como su fisiopatología básica y los criterios diagnósticos propuestos por la autoridad de referencia. A lo largo del capítulo se incide en la importancia del concepto de la epilepsia refractaria, haciendo referencia a su propia epidemiología, criterios diagnósticos, y tratamientos alternativos, desde donde se establece una relación con el punto central del segundo capítulo: la DC.

En el segundo capítulo se desarrolla la DC, comenzando con una revisión del concepto y de su historia, haciendo hincapié en las primeras referencias existentes sobre la relación DC-epilepsia. Posteriormente se trata el metabolismo de la cetosis alimentaria, contextualizándola dentro de los procesos y rutas que llevan a esta. En última instancia, se presentan las variantes principales de la DC original, estableciendo una comparativa entre los valores de ingesta de macronutrientes que estas proponen, y los recomendados por la autoridad europea de referencia.

Como tercer y último capítulo, se evalúa el estado actual de la evidencia en el uso de la DC como tratamiento de la epilepsia refractaria, estudiando la efectividad de esta, sus efectos adversos, y el nivel de consenso y certeza existente entre las principales revisiones sistemáticas y meta-análisis.

Los tres capítulos se encuentran enmarcados en un esquema que incluye una introducción previa y conclusiones.

2. EPILEPSIA.

2.1 Fisiopatología

La epilepsia se definió por primera vez en 1870 como un “trastorno intermitente del sistema nervioso causado por una descarga excesiva y desordenada del tejido nervioso cerebral sobre los músculos”. La naturaleza de dicha explicación se mantiene vigente hoy en día (3).

Según la FEEN (Fundación Española de Enfermedades Neurológicas), las crisis epilépticas son “alteraciones bruscas y transitorias causadas por una actividad anormal de las neuronas”, y hablamos de epilepsia como tal cuando hay una predisposición a presentar dichas crisis (4). Las mencionadas crisis no necesariamente producen movimientos o espasmos visibles y evidentes a nivel muscular, si no que la variedad de la clínica es amplia, abarcando la alteración de la función psíquica, de la percepción, de los órganos de los sentidos, del comportamiento, de las emociones, o la pérdida de conocimiento (4). Esta diversidad conduce a una dificultad terminológica en la que en ocasiones se prefiere el término “ataque” sobre el de “convulsión” al referirse este último a las manifestaciones musculares (3).

En el cerebro se mantiene una constante regulación entre la excitación y la inhibición de los impulsos nerviosos, mediante los neurotransmisores glutamato y GABA, respectivamente. Ambos están encargados del control de la difusión de impulsos nerviosos. Cuando se produce un desbalance a favor de la excitación, es decir, a favor del glutamato, pueden producirse descargas de grupos de varias neuronas sobreexcitadas. Existen varios factores que influyen en las propiedades de las descargas eléctricas, como por ejemplo la zona del cerebro donde ocurran, lo que permite identificar crisis generalizadas desatadas en todo el cerebro al unísono, o crisis focales/parciales, con origen en un solo grupo neuronal. Otras circunstancias que fomentan la variabilidad de estas descargas son la forma en la que éstas se propagan, o su etiología, pudiendo ser genética, metabólica, desconocida... (5,6). Algunos factores como la duración de las descargas o el intervalo entre estas, pueden influir en el grado de daño neuronal producido. De este modo, descargas cortas como las propias de crisis de ausencia (5-10 segundos), no producen daño cerebral significativo en contraposición a descargas prolongadas y repetitivas como las características en un estatus epiléptico (7).

La ILAE (*International League Against Epilepsy*), propone tres criterios definitorios, siendo necesario el cumplimiento de alguno de éstos para poder diagnosticar la enfermedad. Las tres circunstancias son, la existencia de un mínimo de dos convulsiones no provocadas separadas por más de 24 horas, con el diagnóstico de síndrome epiléptico, o con la existencia de una única convulsión no provocada, existiendo una probabilidad de más del 60% (riesgo general de recurrencia) de una segunda convulsión en los próximos 10 años, tras haberse dado ya dos convulsiones previas (8). En el caso de la epilepsia asociada a edad, frecuente en la infancia, se

considera una remisión total tras el paso de 10 años sin sintomatología epiléptica activa, siendo los últimos 5 libres de tratamiento antiepiléptico (8).

En cuanto a la clasificación diagnóstica, en primer lugar, se clasificarán las propias convulsiones/ataques (focalizadas, generalizadas, o de origen desconocido). Los diferentes tipos de convulsiones pertenecientes a cada uno de estos 3 grupos aparecen en la Figura 1 (9).

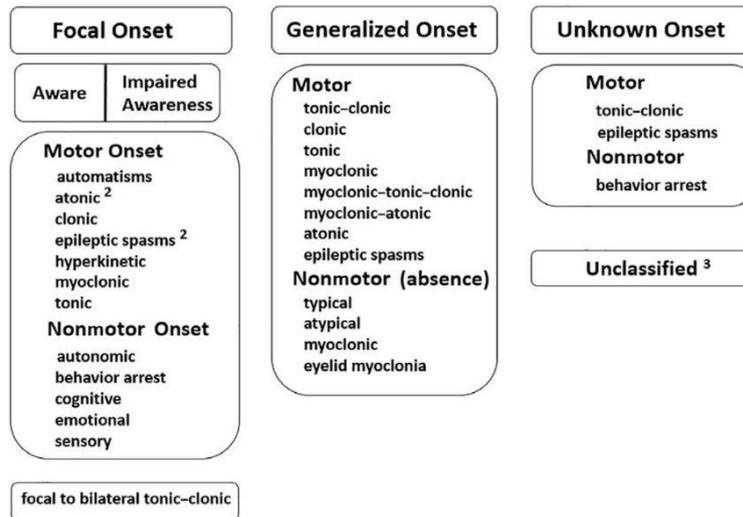


Figura 1: Clasificación de las convulsiones según la ILAE (extraído de Fisher et al., 2017) (9).

Tras clasificar las convulsiones/ataques, el siguiente paso será clasificar la epilepsia en cuatro posibles tipos (focal, generalizada, combinada de ambas, o desconocida). Finalmente se tratará de identificar un síndrome epiléptico concreto según comorbilidades, hallazgos clínicos, edad... (10). El proceso clasificatorio de la epilepsia se encuentra disponible en la Figura 2.



Figura 2: Proceso diagnóstico de la Epilepsia según la ILAE (extraído de ILAE, 2017) (10).

2.2 Epidemiología

La epilepsia acompaña a las cefaleas, ictus o Alzheimer en el grupo de enfermedades neurológicas más frecuentes. Su prevalencia exacta varía entre estudios, con un rango de entre

2,7 y 40 por 1.000. La OMS (Organización Mundial de la Salud), en su *global report on epilepsy*, expone una prevalencia mundial de alrededor de 7,6 / 1.000 personas, afectando a alrededor de 50 millones de personas. Esta prevalencia tiende al alza debido al aumento de la esperanza de vida mundial, y al aumento de supervivencia a eventos causantes de epilepsia (trauma al nacimiento, traumatismos craneoencefálicos, infecciones cerebrales...) (11). La epilepsia es una enfermedad muy arraigada en lugares con recursos limitados. Según la OMS, más de tres cuartas partes de los pacientes viven en países de bajos-medios ingresos. Asimismo, el riesgo de muerte prematura en personas epilépticas es el doble en países de bajos ingresos respecto a países de ingresos altos (12).

A nivel europeo, la prevalencia es de 4,5-5 / 1.000 personas, ascendiendo a unos 6 millones el número de europeos con esta condición (13). En nuestro país, el informe FEEN de 2011, propone una prevalencia de 8 por cada 1000. En España, se estiman unos 400,000 casos activos, y una incidencia de 31-57/100.000 nuevos casos anuales. La incidencia oscila entre diferentes grupos de edad, con un aumento significativo de ésta en adolescentes, población mayor de 60 años (134/100.000), y especialmente en niños entre 6-14 años (370/100.000) (4).

2.3 Epilepsia Refractaria: La dieta como tratamiento alternativo

Se calcula que hasta un 75% de los pacientes con epilepsia pueden mantener una buena calidad de vida gracias a los medicamentos antiepilépticos (12). Sin embargo, existe una fracción de la población en la cual no es posible controlar la sintomatología mediante tratamiento farmacológico. Esta condición es llamada epilepsia "refractaria" o fármaco-resistente, y es catalogada como tal por la ILAE cuando se produce un fracaso en la remisión mantenida (durante 1 año) de las convulsiones tras haber usado 2 fármacos antiepilépticos, ya sean usados solos o combinados (14).

En el informe de la FEEN previamente mencionado, se objetiva que entre un 8% y un 33% de los casos activos de epilepsia se tratan de epilepsia refractaria, no respondiendo adecuadamente al tratamiento farmacológico. Aplicando estos porcentajes a la población española, pueden existir según la FEEN hasta 100.000 pacientes para los cuales se necesitarían alternativas de tratamiento (4).

La epilepsia refractaria puede requerir tratamiento quirúrgico mediante resección del área cerebral epileptógena, un proceso que pretende no producir déficits, y para el que se elige cuidadosamente a los candidatos según criterios de inclusión y exclusión. Otras opciones incluyen neuroestimulación profunda, estimulación del nervio vago, del trigémino o la instauración de una DC en determinados pacientes (15).

Pese a la efectividad de las DC como tratamiento en la epilepsia, y al estudio exhaustivo de esta relación, no existe actualmente una explicación definitiva de todas las razones de su beneficio. Sin embargo, se han formulado algunas teorías al respecto. Así, por ejemplo, es sabido que los cuerpos cetónicos mantienen un rol vital como combustible cerebral en el desarrollo embrionario y en las primeras etapas de la infancia, momentos donde el desarrollo neurológico es muy acusado y precisa de un abastecimiento energético elevado y constante. En este sentido se cree que la DC pudiera, mediante la producción de los mencionados cuerpos cetónicos, imitar ese concepto: mantendría un suministro elevado de energía, que permitiría reparar con mayor facilidad los daños neuronales producidos en la epilepsia (16). Otras teorías al respecto apuntan a la capacidad de la cetosis para alterar ciertas poblaciones bacterianas de la microbiota intestinal, influyentes en el sistema nervioso central mediante el eje intestino-cerebro. En estudios experimentales en animales, el control de las convulsiones mediante una DC parece ser totalmente dependiente de la existencia, en la microbiota intestinal, de poblaciones bacterianas concretas capaces de alterar el metabolismo de los aminoácidos (17). Entre las poblaciones

bacterianas que se ha observado son capaces de modular la frecuencia convulsiva, encontramos algunas como las proteobacterias, con capacidad para disminuir las convulsiones, y las bacteroidotas y bifidobacterias, con el efecto inverso (18).

En la Figura 3, se muestra un esquema del eje intestino-cerebro, mostrando en azul los factores que disminuyen la frecuencia de convulsiones, entre los que se encuentra la DC y ciertas poblaciones bacterianas sobre las que esta actúa. En color rojo aparecen los factores que afectan negativamente a la ocurrencia de convulsiones (18).

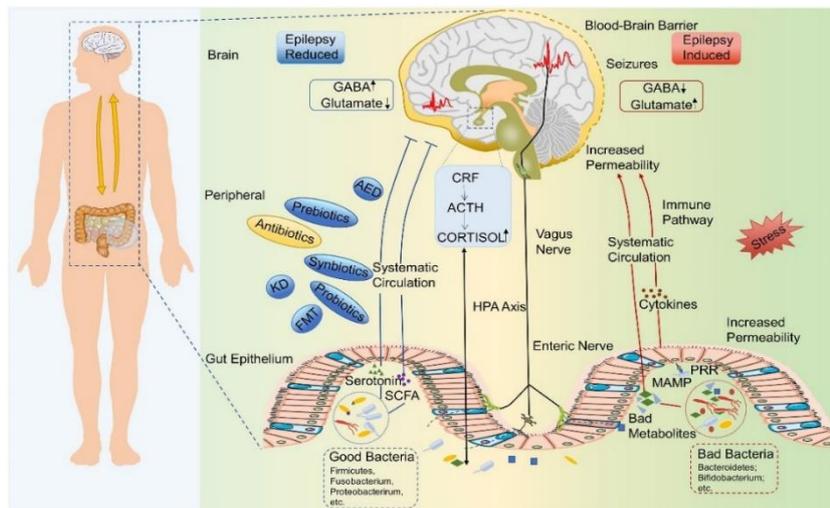


Figura 3: Eje intestino-cerebro y su papel regulador en la epilepsia. (extraído de Ding et al., 2021) (18).

3. LA DIETA CETOGÉNICA

La DC es un plan alimenticio diseñado como tratamiento para la epilepsia, basado en la restricción de la ingesta de hidratos de carbono, manteniendo su presencia en la dieta por debajo del umbral del 10-15% de la ingesta calórica. Así, en el concepto original de DC, la mayor parte de la ingesta calórica diaria proviene de los lípidos, limitando en gran medida la ingesta de carbohidratos y favoreciendo un consumo moderado de proteínas (19). Sin embargo, la DC engloba una serie de variaciones de su concepto original (las cuales serán desarrolladas posteriormente), por lo que las cantidades o proporciones exactas de cada macronutriente no son únicas ni generalizables.

3.1 Historia y nacimiento de la dieta cetogénica

El ayuno y sus consecuencias fisiológicas se encuentran íntimamente relacionadas con el alivio de la epilepsia y otras enfermedades desde antes de tiempos bíblicos. Así, el ayuno es la única medida terapéutica para la cura de la epilepsia que Hipócrates recogía en sus Tratados. Las primeras referencias al uso del ayuno en el trastorno datan de al menos el año 500 a.C (20).

Durante el primer tercio del siglo XX se popularizó el uso del ayuno como alivio de multitud de enfermedades. Macfadden fue el gran responsable de que la idea del uso de ésta práctica con carácter terapéutico se difundiese a lo largo del mundo incluyendo en su revista, *Physical Culture*, los beneficios de permanecer tiempos superiores a tres días sin alimentos a la hora del alivio de multitud de enfermedades, entre ellas la epilepsia. Macfadden era un publicador de

relevancia internacional, lo que hizo que los supuestos beneficios en salud del ayuno se hicieran conocidos con gran velocidad (21). Así, el Dr Conklin, un ayudante de Macfadden, adoptó a la práctica sus enseñanzas, consiguiendo resultados llamativos a ojos del Dr. Geyelin, el cual presentó el ayuno como tratamiento de la epilepsia por primera vez en la convención de la AMA (American Medical Association) de 1921, lo que favoreció aún más la difusión de estas ideas en la comunidad científica de la época (20, 22).

El año 1921 se dieron dos eventos de vital importancia: Woodyatt explicó que los cuerpos cetónicos se producen fisiológicamente en cualquier persona que ayune, o bien que siga una alimentación insuficiente en carbohidratos y alta en grasas (23). A la vez, Wilder propuso ese mismo año que una dieta que imitase las consecuencias fisiológicas del ayuno podría conseguir la misma mejora clínica de la epilepsia, con la ventaja de tener una mejor adherencia y continuidad. Así acuñó el término de “Dieta Cetogénica” (24).

La relevancia clínica de este abordaje dietético de la epilepsia se mantuvo durante las décadas de 1920 y 1930, pero después comenzó a perder relevancia rápidamente por el cambio de prisma terapéutico, causado por la aparición de los primeros psicofármacos, entre los que se encontraba el valproato sódico, un fármaco anticonvulsivo. El uso de la DC se vio muy menguado desde entonces hasta la década de los 2000s. Actualmente, pese a estar probada su efectividad clínica contra la epilepsia, suele ser considerada un tratamiento de última opción, en incluso en ocasiones es descartada totalmente (20).

3.2 Fisiología de la cetosis alimentaria

La molécula fundamental que funciona como suministro energético de las células tanto del cerebro como del resto de tejidos es la glucosa. Ésta se obtiene a través de los alimentos que ingerimos en la dieta y es el monómero principal del que están compuestos los carbohidratos.

En el caso de que la cantidad de energía en forma de glucosa que ingerimos en la dieta sea insuficiente, por ejemplo, por condiciones de ayuno o por muy baja ingesta de hidratos, la glucemia puede permanecer estable y regulada durante unas 12-24 horas, mediante la liberación de glucosa desde los depósitos de glucógeno hepático, proceso que se denomina glucogenólisis (25). Pese a que las reservas de glucógeno totales pueden ser de hasta 450g, tan solo un tercio es glucógeno hepático, siendo el resto glucógeno muscular, el cual no puede favorecer a la regulación de la glucemia, por lo que su valor permanece más estable (26).

Al agotar las reservas de glucógeno hepático se activa una ruta metabólica denominada gluconeogénesis, que utiliza precursores no glucídicos como piruvato, lactato, glicerol o alanina para la síntesis de glucosa. Este proceso que se da exclusivamente a nivel hepático y renal, ya que son los únicos dos órganos que disponen de glucosa-6-fosfatasa, última enzima de la mencionada ruta metabólica, cuya función será el paso de glucosa-6-fosfato a glucosa (27).

La mayor parte de la glucosa generada mediante este proceso se obtiene del hígado, con tan solo 10% del proceso teniendo lugar en los túbulos renales (26). El detalle de las reacciones y enzimas que participan

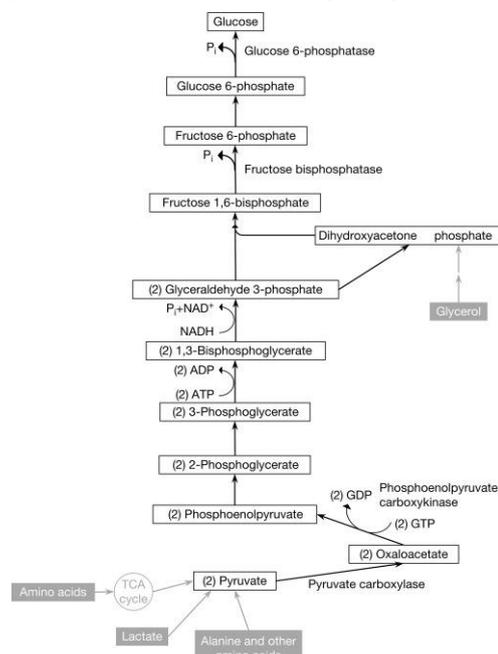


Figura 4: Ruta metabólica de la gluconeogénesis (extraído de Sanders LM, 2016) (28).

en la gluconeogénesis está disponible en la Figura 4 (28).

Una vez agotada esta vía con el gasto de las reservas de glucógeno hepático, comienza el uso de los lípidos como sustrato energético. Los lípidos se almacenan de forma insoluble principalmente como triacilglicérolos o triglicéridos en los adipocitos. En estos, se produce una lipólisis gracias a la lipasa sensible a hormonas, que provoca la liberación de ácidos grasos libres y glicerol. Exceptuando los ácidos grasos de cadena muy larga, es decir, aquellos con más de 22 carbonos en su molécula, o los ramificados. El resto son degradados mediante β – Oxidación, una vía catabólica llevada a cabo en la matriz mitocondrial, que tras cuatro reacciones (1: Oxidación \rightarrow 2: Hidratación \rightarrow 3: Oxidación \rightarrow 4: Tiólisis) generan Acetil-CoA (26).

En el hígado, dos moléculas de acetil-CoA se convertirán en acetoacetato, el compuesto principal dentro de los llamados cuerpos cetónicos. Llamamos a este proceso “cetogénesis”. Durante la cetogénesis se forman otros dos lípidos hidrosolubles a partir del acetoacetato: el β -hidroxibutarato, y la acetona. El aceto acetato y el β -hidroxibutarato se utilizarán para la obtención de energía en los tejidos extrahepáticos gracias a su solubilidad y a su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, cualidad que no presentan los ácidos grasos por sí mismos, por lo que no sirven como fuente de energía para el sistema nervioso central. En los tejidos extrahepáticos, tendrá lugar la ruta inversa, la cetólisis, generando de vuelta acetil-CoA que podrá ingresar al ciclo de Krebs. La acetona, sin embargo, no servirá como sustrato energético por no poder reconvertirse a AcetilCoA y se eliminará a través de la orina y la respiración, de ahí el característico olor afrutado del aliento en las personas que ayunan (29). En la Figura 5 se muestran las rutas metabólicas de la cetogénesis (izquierda) y cetólisis (derecha) (30).

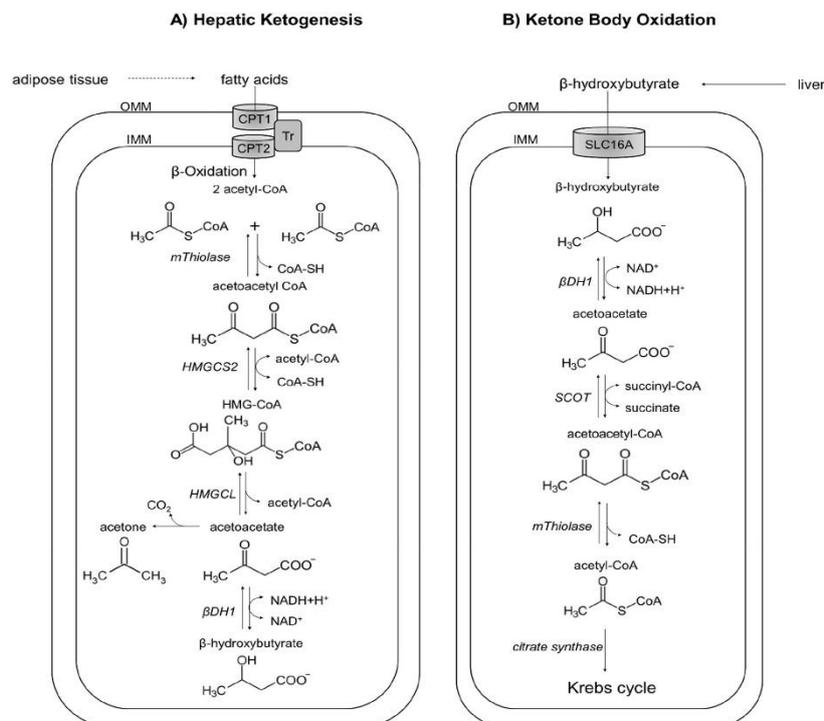


Figura 5: Ruta metabólica de la Cetogénesis (A), Ruta metabólica de la Cetólisis (B) (extraído de Abdul-Kadir, 2020) (30).

Todos estos procesos llevados a cabo durante el ayuno forman parte de lo que llamamos “fase post-absortiva”, fuertemente regulada a nivel hormonal, particularmente mediante el cociente

insulina/glucagón. En fase post-absortiva las células beta de los islotes de Lagerhans del páncreas disminuyen la secreción de Insulina, y las células A incrementan la producción de glucagón. Esta situación favorece el uso de las reservas energéticas mediante glucogenólisis, gluconeogénesis y posterior lipólisis y cetogénesis. Otras hormonas como el cortisol y la adrenalina también tienen un rol regulador (26).

No debemos confundir el concepto de cetosis, una condición benigna derivada del uso de una vía alternativa de obtención de energía, con la cetoacidosis diabética (CD). La cetosis se produce de forma fisiológica en condiciones de ayuno, ejercicio prolongado o muy baja ingesta de carbohidratos. Sin embargo, la CD es una emergencia médica caracterizada por una acumulación sintomática y patológica de cuerpos cetónicos en sangre y orina en niveles superiores a los fisiológicos.

Existen cuerpos cetónicos en sangre de forma fisiológica en cantidades bajas, habitualmente en valores inferiores a 0,03 mmol/L. Los valores de cetonemia pueden llegar hasta los 7-8mmol/L en la cetosis alimentaria y fisiológica, ya que el sistema nervioso central utiliza los cuerpos cetónicos como fuente de energía, mientras que los valores pueden llegar a sobrepasar los 20mmol/L en la CD, causando una acidificación considerable de la sangre (31)(32). En el caso de la CD, estos niveles de cetonemia son habitualmente causa de un desequilibrio, por la incapacidad del páncreas de regular dichos niveles al no ser capaz de aumentar la producción de insulina, como ocurre en la diabetes tipo I (33,34). Los valores de glucosa, insulina, cuerpos cetónicos y pH en diferentes situaciones (dieta usual, DC, CD) aparecen esquematizados en la Tabla 2 (32).

Nivel en Sangre	Dieta Usual	Dieta Cetogénica	Cetoacidosis Diabética
GLUCOSA (mg/dl)	80 - 110	65 - 80	>300
INSULINA (μU/L)	6 - 23	6,6 – 9,4	≈ 0
CUERPOS CETÓNICOS (mmol/L)	<0,03	7-8	>25
pH	7,4	7,4	<7,3

Tabla 2: Niveles séricos de interés en una dieta usual, DC y Cetoacidosis diabética (adaptado de Paoli, 2014) (32).

3.3 Requerimientos nutricionales según la EFSA

3.3.1 Valores de Ingesta Nutricional de Referencia.

El concepto de niveles de ingesta de referencia en una población hace alusión a aquellos valores de un nutriente que permiten mantener el bienestar y salud de la población a la que están orientados, permitiendo prevenir enfermedades carenciales o crónicas asociadas (35). Diversas instituciones, asociaciones y países mantienen diferentes criterios en cuanto a los valores recomendados de micro y macronutrientes:

En la Unión Europea, la institución de referencia es la EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria, o *European Food Safety Authority* por sus siglas en inglés). La última actualización de sus valores es del año 2017 (36). La EFSA utiliza varios valores de referencia de la ingesta, disponibles en la Figura 7 (36).

- PRI (*Population Reference Intake*): Nivel de ingesta de nutrientes recomendado para prácticamente la totalidad de la muestra/población (97-98%).
- AR (*Average Requirement*): Niveles fisiológicos demandados de ingesta de un nutriente que satisfacen las necesidades fisiológicas del 50% de la muestra (población).
- AI (*Adequate Intake*): Intervalos de ingesta de nutrientes aceptados convencionalmente como referencia cuando no hay capacidad de establecer PRI experimentalmente.
- RI (*Reference intake*): Porcentaje de energía (%) derivada de la ingesta de un macronutriente.
- UL (*Tolerable Upper Intake Level*): Límite máximo de seguridad en la ingesta, utilizado especialmente en vitaminas y minerales. Señala el máximo nivel de consumo crónico (diario) en el cual es improbable el riesgo de que provoque un problema de salud (37).

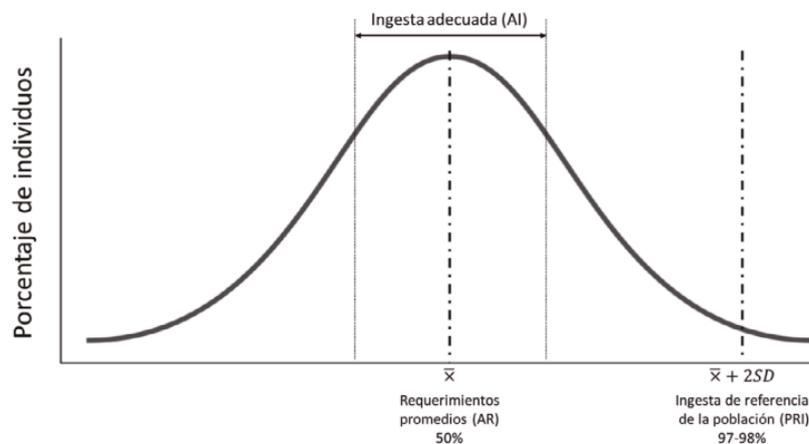


Figura 7: AI, AR y PRI (extraído de EFSA, 2017) (36).

En cuanto a España, la institución que estipula los valores es la FESNAD (Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética), cuyo informe más reciente y actualizado data del año 2010 (38). En cuanto a los tres macronutrientes (grasas, proteínas e hidratos de carbono), el comité de la AESAN (Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición) fundamenta sus recomendaciones en los valores sugeridos por la EFSA (valores europeos). La FESNAD presenta una única unidad de medida.

- IDR (Ingesta Dietética de Referencia). En la Tabla 3 se comparan los términos de referencias nutricionales utilizados por la FESNAD y la EFSA (38).

País	Referencia nutricional para población	Necesidad nutricional promedio	Aporte satisfactorio		Intervalo de referencia	Límite superior de seguridad
España (FESNAD, 2010)	Ingesta Dietética de Referencia (IDR)	-	-	-	-	-
Europa (EFSA, 2017)	Population reference intake (PRI)	Average requirement (AR)	Lower threshold intake (LTI)	Adequate intake (AI)	Reference intake range (RI)	Tolerable upper intake level (UL)

Tabla 3: Comparación entre valores de referencia de España y Europa (extraído de EFSA, 2017) (36).

Aporte de carbohidratos en la dieta

Los carbohidratos son un grupo amplio de sustancias químicas con enlaces carbonilo y varios grupos hidroxilo. Sus formas más sencillas son los azúcares simples o monosacáridos, cuyo representante más relevante en la nutrición humana es la D-Glucosa. Las uniones de dos monosacáridos, como por ejemplo maltosa, sacarosa o lactosa, muy presentes en nuestra dieta habitual, se denominan disacáridos. Las formas más complejas son los polisacáridos, entre los que encontramos por ejemplo el almidón, principal fuente de ingesta de hidratos en nuestra dieta, y principal forma de reserva energética en plantas. Otros polisacáridos de relevancia biológica son el glucógeno, importante como forma de almacenaje de carbohidratos/energía en animales, o la celulosa, importante en su papel como fibra alimentaria (26).

En este caso, los carbohidratos aportan 4 kcal por cada gramo. La EFSA recomienda un RI de 45-60%, lo que significa que en adultos, independientemente del género, el 45-60% de las calorías ingeridas a diario deberían provenir de carbohidratos (36). En la Tabla 4 se muestran los valores de referencia sugeridos por la EFSA en el consumo de carbohidratos (39).

Total carbohydrates		RI, UL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1462					
	Age	Gender	AI	AR	PRI	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Male	NA	NA	NA	45–60 E%	ND
Adults	≥ 18 years	Female	NA	NA	NA	45–60 E%	ND

RI: E%: percentage of energy intake

Tabla 4: Valores de referencia en la ingesta, relativos a carbohidratos (extraído de EFSA, 2024) (36).

Aporte graso en la dieta

Son un grupo de sustancias insolubles en agua y con afinidad por disolventes orgánicos. Las grasas son el macronutriente con mayor aporte calórico, generando 9kcal por gramo. Principalmente ingerimos triglicéridos, que presentan en su estructura tres ácidos grasos y una molécula de glicerol. Estos ácidos grasos varían sus propiedades dependiendo de la longitud de su cadena, la presencia o ausencia de enlace doble (lo que los convierte en saturados o insaturados respectivamente), el número de enlaces dobles, y la configuración del doble enlace en caso de existir (pudiendo ser cis o trans) (26). Las grasas poseen una importante labor estructural, reguladora (hormonal), y no solo un mero aporte calórico. Además de triglicéridos, en nuestra dieta también encontramos otras moléculas lipídicas colesterol, que se encuentra exclusivamente en alimentos de origen animal, y fosfolípidos.

La EFSA recomienda que un 20-35% de la ingesta calórica diaria provengan de grasas (36). Sin embargo, se debe especificar la “calidad” de esas grasas, y qué valores se recomiendan en la ingesta de cada tipo de lípido, debido a que la variedad formal de estas moléculas se traduce en

variedad en sus efectos. La EFSA propone mantener las grasas saturadas y trans en valores tan bajos como sea posible (ALAP: *as low as posible*). Estipula en forma de AI unos valores numéricos para grasas poliinsaturadas de cadena larga del tipo Omega3 y Omega6. Los valores exactos están disponibles en la Tabla 5 (39).

Total fat		RI, UL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2010.1461					
	Age	Gender	AI	AR	PRI	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Both genders	NA	NA	NA	20–35 E%	ND
RI: E%: percentage of energy intake							
Linoleic acid (LA)	≥ 18 years		E% ¹	NA	NA	NA	ND
Saturated fatty acids (SFA)	≥ 18 years		ALAP ¹	NA	NA	NA	ND
Total fat	≥ 18 years		NA	NA	NA	20–35 E% ¹	ND
Trans-fatty acids (TFA)	≥ 18 years		ALAP ¹	NA	NA	NA	ND

Tabla 5: Valores de referencia en la ingesta, relativos a lípidos (extraído de EFSA, 2024) (36).

Aporte proteico en la dieta

Las proteínas son una familia de sustancias basadas en la unión de aminoácidos, siendo consideradas proteínas aquellas cuya cadena supera los 100 aminoácidos. Las proteínas presentan una gran variedad en estructura y función, cumpliendo en el organismo diversos propósitos (estructural, defensa, transporte, regulación, catálisis en forma de enzimas...), siendo incluso la base de nuestro material genético (26). Este macronutriente aporta 4 kcal/gramo. En cuanto a las proteínas, la medida utilizada por la EFSA de cara a sus recomendaciones difiere de los RI y AI mencionados previamente: en este caso establece un PRI (97-99% de la población) de 0,83 g/kg (36). Actualmente, en ocasiones se propone para la población adulta dietas ligeramente más hiperproteicas (1,2-1,6g/kg). Adultos mayores pueden verse ampliamente beneficiados debido a que un ligero aumento de la presencia de las proteínas en la dieta puede prevenir fragilidad, enfermedades musculoesqueléticas relacionadas con la edad o mejorar el control del peso (40). Los valores recomendados por la EFSA aparecen en la Tabla 6 (36).

Protein		AR, PRI: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2012.2557					
	Age	Gender	AI	AR	PRI	RI	UL
Adults	≥ 18 years	Male	NA	0.66 g/kg bw per day	0.83 g/kg bw per day	NA	NA
Adults	≥ 18 years	Female	NA	0.66 g/kg bw per day	0.83 g/kg bw per day	NA	NA
AR: ARs have to be multiplied by the reference body weight to calculate values in g/day							
PRI: PRIs have to be multiplied by the reference body weight to calculate values in g/day							

Tabla 6: Valores de referencia en la ingesta, relativos a proteínas (extraído de EFSA, 2024) (36).

3.4 Variantes de la dieta cetogénica y comparación con las recomendaciones EFSA

A diferencia de otras dietas menos restrictivas como la mediterránea, la DC supone una desviación considerable de las bases recomendadas por la EFSA en cuanto a las cantidades de cada macronutriente a ingerir. Sin embargo, no es posible reducir esta comparación a una única DC universal, ya que con el paso del tiempo se han producido variaciones del concepto base, en las que habitualmente el cambio se da en los ratios de macronutrientes. Existen numerosas variaciones de la dieta original, según la *Charlie Foundation* (41), una organización que aboga por el uso de la DC en la epilepsia, con una plantilla de neurólogos, dietistas e investigadores de relevancia en el campo, como Eric Kosoff (Hospital *Johns Hopkins*) O Elaine C. Wirrell (*Mayo Clinic*). Las 5 variantes de mayor importancia según la fundación son:

- **DC clásica:** En la dieta original, el ratio de macronutrientes (Grasas / Hidratos + Proteínas) es de 4:1, siendo así la variedad más restrictiva con los macronutrientes ubicados en el denominador del ratio, reduciendo a 6% la ingesta calórica en proteínas, y a 4% en hidratos, con un 90% de grasas (41, 42).
- **DC modificada:** Las llamadas dietas modificadas son aquellas que modifican el ratio a valores entre 3:1 y 1:1, de cara a convertirla en una dieta menos restrictiva, más sostenible en el tiempo, y de más fácil comienzo e instauración al comenzar a usar este tipo de planes alimenticios (41).
- **TCM (DC de Triglicéridos de Cadena Media):** Reduce la presencia total de grasas, con un ratio de macronutrientes de 1.9:1, permitiendo mayor ingesta de CH y especialmente de proteínas. A cambio, fomenta el consumo de triglicéridos de cadena media, ya que estos tienen la propiedad de generar más cuerpos cetónicos que otros tipos de grasas a igual cantidad de éstas, lo que permite el mismo nivel de cetosis siendo más permisiva con el reparto de macronutrientes. Los porcentajes aproximados son de un 65% de grasas, 5% CH y 30% proteínas (41, 42).
- **DAM (Dieta Atkins modificada):** La DAM permite un consumo de proteínas sin restricciones, manteniendo las bases de la DC: minimiza los carbohidratos y fomenta el consumo de grasas. La ingesta de proteínas y de calorías no se encuentra limitada, lo cual la diferencia de la dieta Atkins original. (43) Según la *Charlie Foundation*, su Ratio de macronutrientes es el más bajo de las variantes presentadas, estando cerca de 1:1 (22).
- **DC de bajo índice glucémico:** Esta dieta no encaja dentro de las bases de lo que consideraríamos una DC, ya que no induce cetosis, si no que se centra en el uso de carbohidratos complejos frente a simples. La DC de bajo índice glucémico es más permisiva en cuanto a la cantidad de carbohidratos que se pueden incluir en la dieta, permitiendo hasta unos 40-60 gramos diarios. Sin embargo, estos hidratos deberán tener un índice glucémico <55, valor a partir del cual se considera bajo (44). La *Charlie Foundation* propone esta variedad como una alternativa flexible a la DC en la epilepsia en niños, uno de los ámbitos de uso más relevantes de la DC (41).

En la Tabla 7, podemos ver que todas las variantes se encuentran considerablemente alejadas de las proporciones que la EFSA considera recomendables. Se puede igualmente deducir que la DC clásica será la más alejada de las recomendaciones, debido a que posee el ratio de macronutrientes más elevado, indicando una mayor presencia de grasas. Dentro de las dietas que buscan inducir una cetosis (de las cuales la dieta de bajo índice glucémico no es parte), la

dieta Atkins modificada será la más “cercana” a las recomendaciones europeas debido a que requiere cantidades menores de lípidos (65 E%) que otras versiones, aunque mantiene valores igualmente restrictivos en cuanto a CH.

Recomendaciones EFSA		DC Clásica	
Carbohidratos	45-60 E% (RI)	Carbohidratos	4 E%
Lípidos	20-25 E% (RI)	Lípidos	90 E%
Proteínas	0,83 g/kg/día	Proteínas	6 E%

DC de Ác. Grasos de cadena media		DC Modificada (MR 2.7:1)		Dieta atkins modificada	
Carbohidratos	19 E%	Carbohidratos	6 E%	Carbohidratos	5 E%
Lípidos	50 E% + 21% AGCM	Lípidos	82 E%	Lípidos	65 E%
Proteínas	10%	Proteínas	12 E%	Proteínas	30%

Figura 7: Tablas descriptivas de la comparación entre el porcentaje de ingesta de cada macronutriente estipulado en las diferentes variedades de la dieta, y las recomendaciones EFSA. (valores propuestos por Charlie Foundation) (41)

4. ESTADO ACTUAL DE LA EVIDENCIA

Durante los últimos años se está produciendo un aumento notable de las publicaciones que tratan de aumentar el grado de certeza en la relación entre la DC y la epilepsia refractaria (Figura 8).

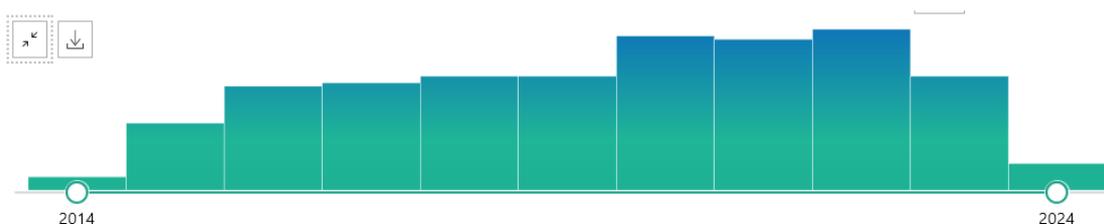


Figura 8: Resultados de la búsqueda "Diet, Ketogenic"[Mesh] AND "Drug Resistant Epilepsy"[Mesh] durante los últimos 10 años.

La mayoría de estudios han llegado a resultados similares: la DC favorece la reducción en un 50% o más en la frecuencia de convulsiones, y la remisión completa de estas. En otras publicaciones se incluye también la reducción de la frecuencia de convulsiones en un 90% o más (45, 46, 47). Además de esto la mayoría de las publicaciones hacen alusión a los efectos adversos más frecuentes. Sin embargo, tanto la propia naturaleza de los estudios (pequeños tamaños muestrales, sesgos...) como las diferencias metodológicas entre estos (diferentes periodos de seguimiento, diferentes grupos de edad...) provocan falta de homogeneidad, por lo que es frecuente encontrar resultados con diferencias cuantitativas, diferentes calidades de evidencia o incluso hallazgos contradictorios en distintas muestras. Incluso hallamos resultados desiguales entre diferentes grupos de edad, dentro de una misma publicación (48).

4.1 Efectividad en población pediátrica

En el caso de la población pediátrica, la evidencia es más amplia y certera que en la población adulta, con varios meta-análisis y revisiones sistemáticas mostrando una mayor efectividad de la DC respecto al tratamiento usual en la epilepsia refractaria (45, 48-52). Entre estas publicaciones

encontramos el meta-análisis y revisión de la Cochrane, actualizado en 2020. En esta, se muestra que los niños tratados con cualquier tipo de DC, en comparación con el tratamiento habitual, presentan tres veces más probabilidades de lograr una remisión total de la clínica convulsiva ($P = 0,02$), y casi seis veces más probabilidades de lograr una disminución igual o mayor al 50% en la frecuencia de convulsiones. ($p < 0,001$) (48). De igual forma, una *umbrella review* al respecto indica que los niños tratados con una DC tienen casi 5 veces más posibilidades de lograr una $SFR \leq 50\%$ (*Seizure Frequency Reduction* $\leq 50\%$) ($p < 0,001$) (53).

4.2 Efectividad en población adulta

En lo referente a la población adulta, la cantidad de la evidencia se ve mermada. El meta-análisis *Cochrane* mencionado previamente muestra que ningún adulto logró una remisión completa de las convulsiones. En el caso de la reducción de las convulsiones ($SFR \leq 50\%$), se calculó que los adultos tratados con una DC (DAM) mostraban cinco veces más probabilidad de una $SFR \leq 50\%$ ($p = 0,29$). Se menciona desde la *Cochrane Library* la necesidad de realizar ensayos clínicos aleatorizados a gran escala, con seguimientos superiores a 12 meses, y con una mayor homogeneidad, en la que poder realizar distinciones entre la DC y otras variantes menos restrictivas (48).

4.3 Diferencias entre variaciones de la dieta

Hay una falta de consenso en cuanto a las diferencias de efectividad entre unas y otras modalidades de DC. En muchos casos se compara la DC clásica con una dieta Atkins modificada. Mientras en algunas publicaciones no se encuentran diferencias entre ambas (45, 54, 55), en otros estudios sí se hayan diferencias (46, 56). Un meta-análisis comparativo entre ambas variedades señala una diferencia significativa en la variable $SFR \leq 50\%$ en los tres primeros meses, a favor de la DC clásica. Sin embargo, la diferencia es despreciable en cuanto a $SFR \leq 90\%$ y la remisión completa (46).

Un meta-análisis llevado a cabo comparando únicamente la DAM con el tratamiento usual halló una diferencia significativa a favor de la MAD en la $SFR \leq 50\%$ y la remisión total, lo que la presenta como una variedad efectiva (52).

4.4 Evidencia sobre efectos adversos

La mayoría de la evidencia concuerda en que los efectos adversos a nivel gastrointestinal son los más frecuentes (48, 56, 57-60), apareciendo hasta en un 40.6% de los pacientes en algunas revisiones. (59) Así, las revisiones afirman que los más presentes son el estreñimiento, la diarrea, o los vómitos (45, 48, 57), cuya aparición fue más acusada en los tres primeros meses de instauración de la dieta (50). Otros síntomas gastrointestinales menos habituales son distensión abdominal, paresis gastrointestinal o reflujo gastroesofágico (60). Con menor frecuencia pueden aparecer astenia (61), hambre / anorexia, hipercalciuria, dolor abdominal, letargia, enfermedades infecciosas, hipoproteïnemia, hipoglucemia, nefrolitiasis o dislipemia/hiperlipidemia (45, 59, 60). Pese al consenso en la aparición habitual de clínica gastrointestinal leve, la evidencia respalda que la aparición de complicaciones severas es muy poco habitual (49). Así, efectos como fallo respiratorio se dan en menos del 0,5% de los pacientes (59).

Algunas variantes menos restrictivas de la DC como la DAM podrían tener menos efectos adversos que la DC original (45). De este modo, tanto los efectos adversos como los abandonos

del tratamiento debidos a efectos adversos, parecen ser similares en la DC y la DAM, con ligera tendencia a favor de un menor número de efectos adversos en la DAM, aunque sin diferencias significativas (45, 51, 62). La revisión sistemática de la *Cochrane Library* asocia la DC clásica con una mayor presencia de complicaciones (45, 56).

Según un meta-análisis sobre el abandono de la dieta en el que se incluyen 1084 pacientes con una media de edad de 5,78 años, la presencia de efectos adversos es el tercer factor que más conlleva el cese del tratamiento (63), por detrás de la ineffectividad de reducir las convulsiones o el carácter restrictivo (59, 63). Otra publicación respalda los tres motivos mencionados, colocando los efectos adversos como el principal motivo de abandono (56). El abandono debido a efectos adversos es más frecuente en niños menores de un año que en niños mayores, debido a la vulnerabilidad inherente a su edad (50). En el caso de niños menores a un año, se recomienda la supervisión de posibles hipoglucemias o cetosis excesivas al inicio de la dieta (50).

5. CONCLUSIONES

La epilepsia refractaria es un problema de salud que reduce la calidad de vida de varios millones de personas a nivel global. La imposibilidad de lograr una mejoría clínica mediante tratamiento farmacológico lleva a buscar alternativas de tratamiento. Entre las disponibles, encontramos la opción quirúrgica, pero, pese a su efectividad potencial, no es una opción válida para todos los pacientes. La DC supone una alternativa poco invasiva y menos exigente en cuanto a los criterios de inclusión y exclusión para su uso.

La DC es un plan alimenticio que restringe la ingesta de carbohidratos, el macronutriente que supone la mayoría de la ingesta calórica según lo propuesto por las principales autoridades alimentarias, tanto a nivel europeo como en nuestro país. Asimismo, la DC ha visto su imagen afectada en las últimas décadas debido a sus aplicaciones en la pérdida de peso y la divulgación nutricional informal en internet, casi colocándola al nivel de las llamadas “Dietas milagro”, lo que pudiera suponer una pérdida de credibilidad de su posible efectividad como tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, al aumento de popularidad le acompaña también un aumento en las publicaciones relacionadas durante los últimos años.

Ya sea en lo referente a la efectividad o a los efectos adversos, a la DC original o sus variedades, o a diferentes grupos de edad, es evidente que el abordaje dietético de la epilepsia es un campo de estudio joven, en el que es frecuente encontrar resultados heterogéneos y muy difícilmente aplicables a la población. Esto se debe a que la gran mayoría de publicaciones, pese a mostrar una unificación de criterios en cuanto a la elección de variables resultado ($SFR \leq 50\%$, $SFR \leq 90\%$...), suelen presentar plazos de seguimiento temporal reducidos y dispares, diferencias en metodología, e incluso en criterios de inclusión y exclusión en la muestra. Es decir, nos enfrentamos a heterogeneidad clínica, metodológica y estadística.

Debido a ello, entidades como *Cochrane Library*, *JAMA network*, o *Epilepsia*, la revista oficial de la ILAE, recomiendan una investigación más exhaustiva y homogénea, fomentando la necesidad de un seguimiento a largo plazo, que permitiera un mayor grado de certeza y una evaluación más acorde con la realidad del paciente, el cual debería seguir la dieta a medio-largo plazo.

Al igual que la efectividad y seguridad de la dieta, los mecanismos fisiológicos que producen la mejoría clínica de los pacientes, los cuales aún no se ha logrado comprender totalmente, deberían ser uno de los puntos centrales en lo relativo a este ámbito de estudio, siendo habitual que la gran parte de la literatura se limite a estudiar la aplicación clínica del tratamiento.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Epilepsia: Un imperativo de salud pública. Resumen. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019.
- 2- Fricke-Galindo I, Jung-Cook H, Llerena A, et al. Farmacogenética de reacciones adversas a fármacos antiepilépticos. *Neurología*. 2018 Apr;33(3):165-76
doi: 10.1016/j.nrl.2015.03.005
- 3- Ropper AH, Brown RH. *Principios de Neurología*. 8ª ed. Mexico: McGraw-Hill Interamericana; 2005. p. 269-302
- 4- García-Ramos R, García Pastor A, Masjuan J, et al. FEEN: Informe sociosanitario FEEN sobre la epilepsia en España. *Neurología*. 2011 nov; 26(9):548-55
doi: 10.1016/j.nrl.2011.04.002
- 5- Araya-Quintanilla F, Celis-Rosati A, Rodríguez-Leiva C, et al. Efectividad de la dieta cetogénica en niños con epilepsia refractaria: revisión sistemática. *Rev Neurol*. 2016;62(10):439-48
doi: 10.33588/rn.6210.2015487
- 6- López IM, Varela X, Marca S. Síndromes epilépticos en niños y adolescentes. *RMCLC*. 24(6):915-27.
doi: 10.1016/S0716-8640(13)70245-1
- 7- Dingledine R, Varvel NH, Dudek FE. When and how do seizures kill neurons, and is cell death relevant to epileptogenesis? *Adv Exp Med Biol*. 2014; 813:109-22.
doi: 10.1007/978-94-017-8914-1_9
- 8- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82
doi: 0.1111/epi.12550
- 9- Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522-30.
doi: 10.1111/epi.13670
- 10- Vera-González A. Pathophysiological Mechanisms Underlying the Etiologies of Seizures and Epilepsy. In: Czuczwar SJ, editor. *Epilepsy*. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 ~~Apr~~ ^{Apr}. Chapter 1.
doi: 10.36255/exon-publications-epilepsy-pathophysiology
- 11- Epilepsia: Un imperativo de salud pública. Resumen. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019.
- 12- Consejo Ejecutivo de la Organización Mundial de la Salud. Carga mundial de epilepsia y necesidad de medidas coordinadas en los países para abordar sus consecuencias sanitarias y sociales y su conocimiento por el público. Informe de la Secretaría. Dic 2014. 136ª Reunión, Punto 6.6.

- 13- Forsgren L, Beghi E, Oun A, et al. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol.* 2005 Apr;12(4):245-53.
doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00992.x
- 14- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010 Jun;51(6):1069-77.
doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
- 15- Lopez FJ, Rodríguez X, Gil-Nagel A, et al. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas. *Neurología.* Sept 2015;30(7):439-46
doi: 10.1016/j.nrl.2014.04.012
- 16- Zarnowska IM. Therapeutic Use of the Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy: What We Know and What Still Needs to Be Learned. *Nutrients.* 2020 Aug 27;12(9):2616.
doi: 10.3390/nu12092616
- 17- Pittman QJ. A gut feeling about the ketogenic diet in epilepsy. *Epilepsy Res.* 2020 Oct; 166:106409.
doi: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106409
- 18- Ding M, Lang Y, Shu H, et al. Microbiota-Gut-Brain Axis and Epilepsy: A Review on Mechanisms and Potential Therapeutics. *Front Immunol.* 2021 Oct 11;12:742449.
doi: 10.3389/fimmu.2021.742449
- 19- Masood W, Annamaraju P, Khan Suheb MZ, et al. Ketogenic Diet. [Updated 2023 Jun 16]. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
- 20- Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2008 Nov;49 Suppl 8:3-5.
doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01821.x
- 21- Wilkinson JF. Look at me. *Smithsonian;* 1997. 28:136-50
- 22- Geyelin HR. Fasting as a method for treating epilepsy. *Med Rec;* 1921. 99: 1037-39
- 23- Woodyat RT. Objects and method of diet adjustment in diabetics. *Arch Intern Med ;* 1921 Aug. 28(2):125-41.
doi: 10.1001/archinte.1921.00100140002001
- 24- Wilder RJ. The effect on ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Proceedings;* 1921. 2:307-8
- 25- Diez J, Padilla CA, Martínez E, et al. Aislamiento y cuantificación de glucógeno. *Universidad de Guayaquil.* 2005.
- 26- Biesalki HK, Grimm P. *Nutrición: Texto y Atlas. 1ªed.* Madrid: Editorial Médica Panamericana. 2007. 380p
- 27- Albero, R, Sanz, A, Playán, J. Metabolismo en el ayuno. *Endocrinol. Nutr.* 2004 Apr;51(4):139-48.
doi: 10.1016/S1575-0922(04)74599-4

- 28- Sanders LM, The Encyclopedia of Food and Health, Five Volume Set. 1^a ed. London: Elsevier Academic Press. 643-50.
doi: 10.1016/B978-0-12-384947-2.00114-8
- 29- Dhillon KK, Gupta S. Biochemistry, Ketogenesis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29630231/>
- 30- Abdul Kadir A, Clarke K, Evans RD. Cardiac ketone body metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Jun 1;1866(6):165739.
doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165739
- 31- Shilpa J, Mohan V. Ketogenic diets: Boon or bane? *Indian J Med Res.* 2018 Sep;148(3):251-53.
doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1666_18
- 32- Paoli A. Ketogenic diet for obesity: friend or foe? *Int J Environ Res Public Health.* 2014 Feb 19;11(2):2092-107.
doi: 10.3390/ijerph110202092
- 33- Ghimire P, Dhamoon AS. Ketoacidosis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
- 34- Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999 Nov-Dec;15(6):412-26.
doi: 0.1002/(sici)1520-7560(199911/12)15:6<412::aid-dmrr72>3.0.co;2-8
- 35- AESAN. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre Ingestas Nutricionales de Referencia para la población española. *Revista del Comité Científico de la AESAN.* 2019. 29: 43-68
- 36- European Food Safety Authority. Dietary reference values for nutrients, Summary report. EFSA Supporting Publications, 2017. 14(12)
doi : 10.2903/sp.efsa.2017.e15121
- 37- European Food Safety Authority. Overview on Tolerable Upper Intake Levels as derived by the Scientific Committee on Food (SCF) and the EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). 2023.
- 38- Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD). Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) para la población española. 2010 Mar.
- 39- European Food Safety Authority. EFSA; c2024. DRV Finder, Interactive Tool.
- 40- Phillips SM, Chevalier S, Leidy HJ. Protein "requirements" beyond the RDA: implications for optimizing health. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016 May;41(5):565-72.
doi: 10.1139/apnm-2015-0550
- 41- Charlie Foundation for Ketogenic Therapies. Santa Mónica: 2023c Diet Variations.
- 42- Gano LB, Patel M, Rho JM. Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. *J Lipid Res.* 2014 Nov;55(11):2211-28.
doi: 10.1194/jlr.R048975

- 43- Kossoff EH, Dorward JL. The modified Atkins diet. *Epilepsia*. 2008 Nov;49 Suppl 8:37-41.
doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01831.x
- 44- Chiavaroli L, Lee D, Ahmed A, et al. Effect of low glycaemic index or load dietary patterns on glycaemic control and cardiometabolic risk factors in diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021 Aug 4;374:1651.
doi: 10.1136/bmj.n1651
- 45- Devi N, Madaan P, Kandoth et al. Efficacy and Safety of Dietary Therapies for Childhood Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2023 Mar 1;177(3):258-66.
doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.5648
- 46- Mhanna A, Mhanna M, Beran A, et al. Modified Atkins diet versus ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy: A meta-analysis of comparative studies. *Clin Nutr ESPEN*. 2022 Oct;51:112-19.
doi: 10.1016/j.clnesp.2022.09.004
- 47- Liu XY, Chen J, Zhu M, et al. Three and Six Months of Ketogenic Diet for Intractable Childhood Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2019 Mar 15;10:244.
doi: 10.3389/fneur.2019.00244
- 48- Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, et al. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jun 24;6(6):CD001903.
doi: 10.1002/14651858.CD001903.pub5
- 49- Sourbron J, Klinkenberg S, van Kuijk SMJ, et al. Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Childs Nerv Syst*. 2020 Jun;36(6):1099-109.
doi: 10.1007/s00381-020-04578-7
- 50- Lyons L, Schoeler NE, Langan D, et al. Use of ketogenic diet therapy in infants with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2020 Jun;61(6):1261-81.
doi: 10.1111/epi.16543
- 51- Mhanna A, Mhanna M, Beran A, et al. Modified Atkins diet versus ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy: A meta-analysis of comparative studies. *Clin Nutr ESPEN*. 2022 Oct;51:112-19.
doi: 10.1016/j.clnesp.2022.09.004
- 52- Mutarelli A, Nogueira A, Felix N, et al. Modified Atkins diet for drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Seizure*. 2023 Nov;112:77-83.
doi: 10.1016/j.seizure.2023.09.010
- 53- Chen S, Su X, Feng Y, et al. Ketogenic Diet and Multiple Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023 Sep 27;15(19):4161.
doi: 10.3390/nu15194161
- 54- Rezaei S, Abdurahman AA, Saghadzadeh A, et al. Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Neurosci*. 2019 May;22(5):317-34.

doi: 10.1080/1028415X.2017.1387721

- 55- Martin K, Jackson CF, Levy RG, et al. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 9;2:CD001903.
doi: 10.1002/14651858.CD001903.pub3.
- 56- Araya-Quintanilla F, Celis-Rosati A, Rodriguez-Leiva C, et al. Efectividad de la dieta cetogenica en niños con epilepsia refractaria: revision sistematica [Effectiveness of a ketogenic diet in children with refractory epilepsy: a systematic review]. *Rev Neurol.* 2016 May 16;62(10):439-48. Spanish.
doi: 10.33588/rn.6210.2015487
- 57- Díez-Arroyo C, García-García M, Soto-Méndez MJ, et al. Effect of the ketogenic diet as a treatment for refractory epilepsy in children and adolescents: a systematic review of reviews. *Nutr Rev.* 2024 Mar 11;82(4):487-502.
doi: 10.1093/nutrit/nuad071
- 58- Desli E, Spilioti M, Evangelidou A, et al. The Efficacy and Safety of Ketogenic Diets in Drug-Resistant Epilepsy in Children and Adolescents: a Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Curr Nutr Rep.* 2022 Jun;11(2):102-16.
doi: 10.1007/s13668-022-00405-4
- 59- Cai QY, Zhou ZJ, Luo R, et al. Safety and tolerability of the ketogenic diet used for the treatment of refractory childhood epilepsy: a systematic review of published prospective studies. *World J Pediatr.* 2017 Dec;13(6):528-36.
doi: 10.1007/s12519-017-0053-2
- 60- Armeno ML, Kossoff EH. Let food be the medicine. The interaction between ketogenic diet therapy and anti-seizure medications: A systematic review. *Epileptic Disord.* 2023 Feb;25(1):18-27.
doi: 10.1002/epd2.20055
- 61- Christensen MG, Damsgaard J, Fink-Jensen A. Use of ketogenic diets in the treatment of central nervous system diseases: a systematic review. *Nord J Psychiatry.* 2021 Jan;75(1):1-8.
doi: 10.1080/08039488.2020.1795924
- 62- Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, et al. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol.* 2006 Mar;21(3):193-8.
doi: 10.2310/7010.2006.00044
- 63- Dozières-Puyravel B, Höhn S, Auvin S. Considering safety and patient tolerance in the use of ketogenic diet in the management of refractory and super-refractory status epilepticus: a systematic review. *Expert Rev Neurother.* 2021 Nov;21(11):1303-8.
doi: 10.1080/14737175.2021.1956905