

DespoinaMichelaki_EntregaFIN AL.docx

by Despoina MICHELAKI

Submission date: 22-Jul-2025 03:08PM (UTC+0200)

Submission ID: 2718985063

File name: DespoinaMichelaki_EntregaFINAL.docx (4.86M)

Word count: 6935

Character count: 39494



**Universidad
Europea MADRID**

“Efecto del konjac (glucomanan) en la cetosis y calidad de vida en niños con epilepsia refractaria bajo dieta cetogénica”

1 TRABAJO FIN DE MÁSTER

MÁSTER UNIVERSITARIO EN NUTRICIÓN CLÍNICA

Autor/a: **Dña. Despoina Michelaki**

Tutor/a: **Dra. Marina Camblor Murube**

Curso académico: 2024-2025

Campus Villaviciosa de Odón

Julio 2025

Índice

7	<i>Indice de abreviaturas</i>	5
Resumen	6	
Palabras clave	6	
<i>Abstract</i>	6	
Keywords	6	
1. Introducción	7	
1.1 Epilepsia refractaria	7	
1.2 Dieta Cetogénica	7	
1.3 Microbiota, KGM y cetosis	8	
2. Objetivos	9	
3. Metodología	9	
3.1 Tipo de estudio	9	
3.2 Población y muestra	10	
3.2.1 Criterios de inclusión y exclusión	10	
3.3 Recogida de datos	11	
3.4 Definición de las variables	11	
3.4.1 Tratamiento farmacológico	11	
3.5 Descripción de la intervención	12	
3.6 Gestión de la información	12	
3.7 Estrategia de análisis	12	
3.8 Cronograma	13	
3.9 Recursos materiales y humanos	14	
3.9.1 Organización del Equipo de Trabajo	14	
3.9.2 Recursos materiales y Presupuesto	14	
4. Resultados esperados y Discusión	15	
4.1 Efecto de KGM sobre los Niveles de Cetosis	15	
4.2 Efecto de KGM sobre la Calidad de Vida	16	

2

4.3 Efecto de KMG sobre la frecuencia de las crisis epilépticas.....	17
5. Limitaciones.....	17
6. Aplicabilidad de los resultados	17
Bibliografía	19
Anexos.....	23

Ilustración 1: Cronograma detallado del estudio. Duración completa 11 meses.....13

Tabla 1: Organización del Equipo de Trabajo para la implementación del estudio clínico.....14

Tabla 2: Recursos materiales y Presupuesto necesario para el desarrollo del estudio clínico..14

Índice de abreviaturas

DCC	Dieta Cetogénica Clásica
DAM	Dieta Atkins Modificada
DBIG	Dieta de Bajo Índice Glucémico
DCTCM	Dieta Cetogénica con Triglicéridos de Cadena Media
GLP-1	Glucagon-Like Peptide – 1 (péptido similar al glucagón tipo 1)
KGM	Glucomanano de Konjac
mmol/L	Milimoles por litro
ODS	Objetivos de Desarrollo Sostenibles
PYY	Péptido YY
SCFA	Short Chain Fatty Acids (Ácidos Grasos de Cadena Corta)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences

Resumen

La dieta cetogénica es una terapia eficaz en el manejo de la epilepsia refractaria infantil, pero su seguimiento puede resultar complicado por la monotonía alimentaria y la baja aceptación en niños. El glucomanano de konjac (KGM), una fibra soluble con propiedades funcionales podría mejorar la adherencia ofreciendo alternativas alimentarias compatibles con la dieta. Sin embargo, su efecto sobre la cetosis aún no ha sido estudiando. Este trabajo propone un ensayo clínico aleatorizado en niños con epilepsia refractaria tratados con dieta cetogénica, donde el grupo de intervención recibirá cápsulas de KGM durante 10 semanas. Se evaluarán los niveles de cetosis, la calidad de vida mediante el cuestionario KIDSCREEN – 27 y la frecuencia de crisis epilépticas. El objetivo es analizar si el consumo controlado de KGM afecta la cetosis y si contribuye a mejorar la calidad de vida y la adherencia. Los resultados podrían aportar evidencia útil para integrar este tipo de productos en el abordaje nutricional de la epilepsia en población pediátrica, favoreciendo un tratamiento más flexible y sostenible.

Palabras clave

Glucomanano, epilepsia refractaria, dieta cetogénica, cetosis, ácidos grasos, fibra soluble, adherencia dietética, calidad de vida.

Abstract

The ketogenic diet is an effective therapy for the management of refractory epilepsy in children, but its long-term adherence can be challenging due to dietary monotony and low acceptance among paediatric patients. Konjac glucomannan (KGM), a soluble fiber with functional properties, could help improve the adherence by offering food alternatives compatible with the diet. However, its effect on ketosis has not yet been studied. This study proposes a randomised clinical trial in children with refractory epilepsy treated with ketogenic diet, where the intervention group will receive KGM capsules for 10 weeks. Ketone levels, quality of life (using the KIDSCREEN – 27 questionnaire), and seizure frequency will be evaluated. The objective is to assess whether controlled KGM intake can affect ketosis and whether it contributes to improved quality of life and dietary adherence. The results could provide useful evidence to support the integration of these products into the nutritional approach to epilepsy in paediatric patients, promoting a more flexible and sustainable treatment strategy.

Keywords

Glucomannan, refractory epilepsy, ketogenic diet, ketosis, fatty acids, soluble fibre, dietary adherence, quality of life.

1. Introducción

1.1 Epilepsia refractaria

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica que se caracteriza por la aparición repetida de crisis epilépticas espontáneas que se acompaña de consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales (1–3). Entre las causas de su desarrollo, los factores genéticos desempeñan un papel relevante.

Este trastorno neurológico se estima que afecta aproximadamente el 0,5% a 1% del población mundial (1,4,5), siendo más habitual en edades pequeñas donde el 60% de los casos presenta su inicio durante la infancia (6,7). En un estudio publicado en 2021, el 25% de los casos en población pediátrica eran farmacorresistentes, casi 10% más que en población adulta lo que implica la necesidad de desarrollar alternativas terapéuticas (8). Cuando la epilepsia en niños no responde a los tratamientos farmacológicos convencionales, se considera farmacorresistente o refractaria (9). A pesar de que la cirugía para epilepsia y la estimulación del nervio vago han demostrado eficacia en pacientes pediátricos con epilepsia resistente a fármacos, su disponibilidad sigue siendo limitada para muchos niños en países en desarrollo, debido su alto coste y al requerimiento de personal muy especializado (10). Por otro lado, el uso de dietas terapéuticas en epilepsia farmacorresistente comenzó en la década de 1920. La dieta cetogénica es el tratamiento de primera línea no farmacológico que se recomienda en la mayoría de los casos de epilepsia refractaria infantil (11).

1.2 Dieta Cetogénica

6

Desde su introducción, la dieta cetogénica se ha consolidado como una terapia alternativa eficaz y no farmacológica para el tratamiento de la epilepsia refractaria (5,6,12–18). La dieta cetogénica consiste en un régimen alimentario bajo en carbohidratos y alto en grasas, diseñado para inducir cetosis. La cetosis es un estado metabólico en el que el organismo utiliza lípidos en lugar de carbohidratos como principal fuente de energía (5,19).

El fundamento principal de esta dieta se basa en el aprovechamiento, como fuente principal de energía, de los cuerpos cetónicos producidos por la oxidación de las grasas por parte del cerebro en situaciones de escasez de glucosa. Pero todavía, no se ha demostrado exactamente el mecanismo por el cual los cuerpos cetónicos disminuyen las crisis epilépticas (10).

Aunque se cree que estos cambios metabólicos potencian mecanismos anticonvulsivos, como la modulación de neurotransmisores (adenosina y GABA), la estabilización neuronal mediante mejoras en la función mitocondrial y la reducción de la inflamación cerebral. Además, tiene propiedades neuroprotectoras potenciales más allá de su acción antiepiléptica (20).

7

4 Actualmente existen cuatro variantes principales de terapias dietéticas cetogénicas: la dieta cetogénica clásica (DCC), la dieta Atkins modificada (DAM), la dieta cetogénica con triglicéridos de cadena media (DCTCM) y el tratamiento con dieta de bajo índice glucémico (DBG) (6,21).

Para mejorar la adherencia a la dieta, los profesionales utilizan distintas estrategias como ofrecer alternativas bajas en carbohidratos o con menor índice glucémico en reemplazo de alimentos que habitualmente contienen carbohidratos de menor calidad biológica. Un ejemplo de estos productos son los productos que contienen Glucomanano de Konjac (KGM). El KGM es una fibra altamente soluble extraída principalmente del tubérculo de la planta *Amorphophallus konjac*, originaria del este de Asia y perteneciente a la familia de las aráceas. Se caracteriza por su notable capacidad para absorber agua, generando soluciones de elevada viscosidad. Su peso molecular y su viscosidad superan considerablemente a los de otras fibras conocidas (22). Aunque los productos "konjac" pueden mejorar la calidad de vida y la adherencia a la dieta cetogénica dando alternativas a productos comunes en la dieta de los niños como la pasta y el pan, se han encontrado resultados controvertidos en cuanto a su efecto sobre la cetosis (22-24).. De hecho, La relación de estos productos y el estado de cetosis de los pacientes no se ha estudiado directamente ya que el KGM es un elemento novedoso y justifica la necesidad de investigación.

Se piensa que siendo el glucomanano una fibra soluble no debería interferir con la producción de cuerpos cetónicos. Sin embargo, el mecanismo exacto requiere más investigación.

1.3 Microbiota, KGM y cetosis

El KMG, es una fibra soluble no digerible hasta que llega al colon, donde es fermentado por la microbiota intestinal. Este proceso produce principalmente ácidos grasos de cadena corta (*Short Chain Fatty Acids*, SCFA por sus siglas en inglés), como el acetato, el propionato y el butirato (25). Según el estudio del Mao et al. (2021), los productos del metabolismo de los SCFA pueden ejercer múltiples efectos fisiológicos, entre ellos la modulación de rutas metabólicas relacionadas con la homeostasis energética (26). Además, como detalla el estudio de Martínez et al. (2021), los SCFA pueden actuar como moléculas señalizadoras que intervienen en diversas funciones metabólicas, inmunológicas y neuroquímicas. A nivel metabólico, estos compuestos pueden regular procesos como la gluconeogénesis, la lipogénesis y la oxidación de ácidos grasos, influyendo así en el equilibrio energético general del organismo. También se ha visto que los SCFA pueden estimular la liberación de hormonas como GLP-1 y PYY, que tienen efectos sobre el apetito, la insulina y la utilización de la energía (27). La liberación de estas hormonas disminuye los niveles de glucosa en sangre, retrasan el vaciamiento gástrico y reducen el apetito. Lo que significa que este eje intestino-hormonal podría influir en la disponibilidad de fuentes de energía metabólica y modificar el equilibrio metabólico necesario para mantener la cetosis (27,28,29). Aunque no se ha establecido una relación directa entre estos

efectos y una reducción de la cetogénesis, se considera un aspecto importante para tener en cuenta al introducir fibras fermentables como el KGM en la dieta cetogénica.

2. Objetivos

⁸ El **objetivo general** es “evaluar el impacto del consumo de productos a base de glucomanano (KGM), en la cetosis, la calidad de vida y la frecuencia de crisis epilépticas en niños con epilepsia refractaria que están tratados con dieta cetogénica”.

Los **objetivos específicos** son:

- 1) Determinar el efecto del consumo de productos de konjac sobre los niveles de cetosis en niños bajo tratamiento con dieta cetogénica.
- 2) Comparar la **adherencia a la dieta cetogénica** ³ y su **calidad de vida** entre niños que consumen productos con konjac y los que no los consumen mediante el cuestionario KIDSCREEN.
- 3) Analizar el efecto del consumo de productos konjac sobre la frecuencia de crisis epilépticas.
- 4) Establecer recomendaciones dietéticas sobre el consumo de productos con glucomanano en niños que están siguiendo una dieta cetogénica, con el objetivo de mejorar su adherencia y calidad de vida.

Estos objetivos se alinean con los **Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS)**, especialmente con el **ODS 3: Salud y bienestar**, al promover intervenciones nutricionales basadas en evidencia que mejoren la adherencia al tratamiento y la calidad de vida en niños con epilepsia. Asimismo, contribuyen al **ODS 9**, al fomentar la investigación aplicada en el ámbito de la nutrición clínica pediátrica de un producto novedoso como es el konjac.

3. Metodología

3.1 Tipo de estudio

Este trabajo propone el diseño de un ensayo clínico controlado aleatorizado de carácter prospectivo, con el objetivo de evaluar el impacto del consumo de productos a base de KGM sobre la cetosis, la calidad de vida y la frecuencia de crisis epilépticas en niños y adolescentes diagnosticados con epilepsia refractaria, todos ellos bajo tratamiento con dieta cetogénica (30).

El estudio se plantea sobre dos grupos paralelos: un grupo intervención que incluirá en su alimentación productos que contienen KGM, y un grupo control que continuará con la dieta cetogénica sin este tipo de productos. La asignación a los grupos se realizará mediante un procedimiento de aleatorización simple con el objetivo de minimizar sesgos y asegurar la comparabilidad entre los grupos.

El diseño controlado y aleatorizado ofrece una metodología sólida que ayuda a interpretar los resultados identificando relaciones de causa y efecto (31).

El estudio se desarrollará en consultas de nutrición clínica o unidades de neurología pediátrica en hospitales. Los participantes serán niños entre 6 y 16 años que ya siguen una dieta cetogénica desde hace al menos tres meses (32).

3.2 Población y muestra

El estudio se plantea en el contexto de consultas especializadas en nutrición clínica y unidades de neurología pediátrica de hospitales de referencia en el tratamiento de la epilepsia infantil como el Hospital Universitario Niño Jesús en Madrid. Estas unidades permiten un seguimiento cercano de los pacientes y cuentan con el equipo multidisciplinar necesario para el abordaje integral de la intervención dietética.

La muestra estará compuesta por niños y adolescentes de entre 6 y 16 años, diagnosticados con epilepsia refractaria y en seguimiento nutricional activo con dieta cetogénica como parte de su tratamiento no farmacológico. La elección de este rango de edad se basa en la validación del cuestionario KIDSCREEN en su versión proxy, así como en el nivel de autonomía y colaboración esperada en la recogida de datos clínicos y dietéticos (32). Basándonos en estudios previos, con diseño similar y en intervenciones dietéticas en población pediátrica con epilepsia refractaria (3), se estima necesario un tamaño muestral de al menos 30 participantes (15 por grupo).

3.2.1 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión son:

- Diagnóstico médico confirmado de epilepsia refractaria.
- Tratamiento activo con dieta cetogénica durante al menos tres meses previos al inicio del estudio.
- Edad comprendida entre los 6 y los 16 años.
- Firma del consentimiento informado por parte de los padres o tutores legales.
- Compromiso de participación durante las 12 semanas de seguimiento.

Los criterios de exclusión son:

- Cambios recientes en la medicación antiepileptica (último mes).
- Alergias o intolerancias al konjac o sus derivados.
- Patologías digestivas que contraindiquen el consumo de fibra soluble. Por ejemplo, ser síndrome de intestino corto, estenosis intestinal, enfermedad de Crohn activa y enfermedades con tránsito intestinal muy lento como gastroparesia grave y dismotilidad intestinal severa (34,35).
- Diagnóstico de trastornos psiquiátricos graves que puedan dificultar el cumplimiento del protocolo.
- Participación simultánea en otros estudios clínicos.

3.3 Recogida de datos

La recogida de datos se realizará de forma sistemática a lo largo de las 12 semanas del estudio. Las mediciones de cuerpos cetónicos se llevarán a cabo tres veces por semana mediante pinchazo en el dedo y el uso de un medidor portátil (36), y los resultados serán anotados por los cuidadores y entregados semanalmente. Las crisis epilépticas serán registradas diariamente por los padres o tutores en un cuaderno individual, utilizando una plantilla estandarizada.

El cuestionario KIDSCREEN-27 se aplicará al inicio del estudio (semana 1) y al finalizar (semana 12), de forma presencial. La adherencia a la dieta se evaluará a través de la revisión semanal de los registros alimentarios por parte del equipo de nutrición, junto con entrevistas breves de seguimiento de forma presencial o mediante entrevista telefónica, dependiendo de la disponibilidad de las familias.

3.4 Definición de las variables

La variable independiente principal es el consumo de productos con KGM (Es de carácter cualitativo y dicotómico: sí/no).

Las variables dependientes son:

- Nivel de cetosis, evaluado mediante medición de cuerpos cetónicos en sangre capilar. Se utilizará un medidor portátil tipo *FreeStyle Precision Neo* o similar, validado para uso clínico en pacientes pediátricos bajo dieta cetogénica. La unidad de medición será milimoles por litro (mmol/L) y las mediciones se realizarán en ayunas, a primera hora de la mañana, con una frecuencia determinada será personalizada para cada paciente (33).
- Calidad de vida, medida con el cuestionario KIDSCREEN-27 versión proxy (32).
- Frecuencia de crisis epilépticas, según registro diario de los cuidadores.

Además, se evaluará de forma secundaria la adherencia a la dieta cetogénica, basada en el cumplimiento semanal según los registros alimentarios y la supervisión del equipo nutricional.

3.4.1 Tratamiento farmacológico

Los participantes del estudio continúan con su tratamiento antiepileptico habitual, pautado por su neuropediatra. El tipo y la dosis de medicación pueden variar entre ellos, dependiendo de la evolución clínica y las características individuales. Entre los fármacos más frecuentes se encuentran el ácido valpróico, levetiracetam, clobazam y topiramato. Esta variable se tendrá en cuenta porque algunos de estos medicamentos pueden influir en la digestión, el estado nutricional o los niveles de cetosis (19,37).

El tratamiento farmacológico de cada niño se registrará en su historia individual y se incluirá como variable en el análisis estadístico, con el fin de identificar posibles asociaciones o interferencias con los resultados del estudio. Durante todo el proceso, no se realizarán cambios en la medicación habitual (4).

3.5 Descripción de la intervención

La intervención tendrá una duración de 10 semanas, con una evaluación inicial y final (12 semanas) en total.

El grupo de intervención recibirá su dieta cetogénica según los ratios que requiere cada paciente, complementada con KGM administrado en forma de cápsulas, lo que permite asegurar una dosificación precisa y controlada para fines prácticos. Cada capsula contendrá 1g de glucomanano puro. La administración mediante cápsulas no solo facilita el control de la cantidad diaria suministrada, si no también reduce el riesgo de monotonía alimentaria o desequilibrios nutricionales (38).

La dosis seleccionada será de 4 cápsulas (4 gramos/día) diarias divididas en dos o tres tomas, siguiendo las recomendaciones de estudios clínicos previos (39,40). Se informará a los cuidadores y participantes de la importancia de una adecuada hidratación durante la intervención ya que las capsulas deben administrarse acompañadas de al menos un vaso grande (250 ml) de agua, aproximadamente 30 minutos antes de las comidas principales, para maximizar su efecto y reducir el riesgo de efectos adversos gastrointestinales siguiendo las pautas de seguridad para suplementos de fibra soluble en población pediátrica (38,41,42).

El grupo de control seguirá su pauta de dieta cetogénica habitual, sin la inclusión de productos o cápsulas que contengan KGM.

3.6 Gestión de la información

Los datos serán recogidos por los cuidadores y entregados semanalmente al equipo investigador.

Toda la información será almacenada en bases de datos con acceso restringido al personal del estudio.

El estudio seguirá las normas éticas en investigación clínica con menores contempladas en la Declaración de Helsinki (1975) y en la legislación nacional vigente y será sometido a la aprobación del comité ético correspondiente.

3.7 Estrategia de análisis

- El análisis estadístico se realizará mediante el programa SPSS Statistics (versión 29.0, *IBM Corporation*).
- Se aplicará la prueba de normalidad Shapiro-Wilk y posterior T de Student o U de Mann-Whitney según corresponda, para comparar las variables de naturaleza continua, como los niveles de cuerpos cetónicos o las puntuaciones del KIDSCREEN entre los grupos.
- Para variables categóricas, como adherencia o presencia/ausencia de crisis, se usará la prueba Chi-cuadrado.
- El nivel de significación establecido será en todos los casos al 95% de confianza (p-valor < 0,05).

3.8 Cronograma

- Revisión bibliográfica: Se realizará una búsqueda exhaustiva y análisis crítico de la literatura científica relacionada con la dieta cetogénica, el KGM y su impacto en la epilepsia refractaria.
- Diseño del estudio y elaboración del protocolo: se definirá el diseño metodológico, criterios de inclusión/exclusión, variables y procedimientos de intervención y recogida de datos.
- Aprobación ética y permisos: se solicitará la aprobación por parte del comité de ética y otros organismos pertinentes para garantizar el cumplimiento de las normativas vigentes.
- Reclutamiento y selección de participantes: se llevará a cabo la captación y selección de los pacientes que cumplirán con los criterios establecidos para participar en el estudio.
- Intervención y seguimiento: se administrará el KGM según el protocolo, realizando un seguimiento estrecho de los participantes para monitorizar la cetosis y la calidad de vida.
- Recogida y análisis de datos: se recopilarán y analizarán los datos obtenidos durante la intervención, aplicando las técnicas estadísticas previstas.
- Redacción del informe final: se elaborará el documento final del proyecto integrando los resultados, discusión y conclusiones.
- Revisión y corrección con tutores: se realizarán las revisiones necesarias tras la evaluación y retroalimentación de los tutores.
- Preparación de la defensa: se preparará la presentación y defensa oral del trabajo.

Este cronograma está sujeto a posibles imprevistas, siempre manteniendo la calidad y rigurosidad científica.

	Cronograma	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8	Mes 9	Mes 10	Mes 11
Nº	Items											
1	Revisión bibliográfica											
2	Diseño del estudio y protocolo											
3	Aprobación ética y permisos											
4	Reclutamiento y selección											
5	Evaluación inicial KIDSCREEN-27											
6	Intervención (capsulas)											
7	Evaluación final KIDSCREEN-27											
8	Recogida de datos											
9	Analisis de datos											
10	Redacción del informe final											
11	Revisión y corrección con tutores											
12	Preparación de la defensa											

Ilustración 1: Cronograma detallado del estudio. Duración completa 11 meses.

3.9 Recursos materiales y humanos

3.9.1 Organización del Equipo de Trabajo

Para la correcta implementación del estudio, se contará con un equipo multidisciplinar que incluye un investigador principal con formación específica en dietética y nutrición clínica, personal sanitario de las consultas hospitalarias de epilepsia, apoyo técnico de laboratorio y personal administrativo. Cada uno de ellos desempeñará funciones concretas durante las distintas fases del estudio, desde la intervención dietética y el seguimiento clínico, hasta el procesamiento de muestras y la gestión documental necesaria para garantizar el correcto desarrollo del proyecto.

Perfil profesional	Funciones principales	Nº estimado	Observaciones / presupuesto
Investigador principal Dietista / nutricionista	Coordinación el estudio. Diseño y supervisión de la dieta cetogénica y la administración de las cápsulas de KGM	1	32.000 € - 35.000 € *
Personal sanitario en las consultas de epilepsia	Monitorización el estado de salud y realización del seguimiento clínico	1	Según disponibilidad hospitalaria
Apoyo técnico de laboratorio	Procesamiento de muestras para análisis de cetosis, glucosa, perfil lipídico	Según número de muestras	500 € - 1000 €
Personal de apoyo administrativo	Gestión de consentimientos informados, cuestionarios, coordinación logística con las familias	1	Voluntariado / estudiante en prácticas

Tabla 1: Organización del Equipo de Trabajo para la implementación del estudio clínico

3.9.2 Recursos materiales y Presupuesto

Tipo de recurso	Descripción	Cantidad estimada	Presupuesto estimado
KGM en cápsulas	Cápsulas de 1g de KGM puro, administradas 4 veces al día durante 10 semanas.	280 cápsulas/niño (15 niños). 42000 cápsulas + margen de seguridad	350 € – 400 €
Material de registro clínico	Cuestionarios, registros de seguimiento, consentimientos informados, etc.	30	10 € - 20 €
Equipos de laboratorio (materiales)	Material necesario para el análisis de cetosis, glucosa, perfil lipídico	Según número de muestras	500 € - 1000 €
Ordenador y software (SPSS)	Gestión y análisis de datos	1	Se usará la licencia de SPSS de la Universidad Europea
Material de seguridad	Protocolos de actuación ante efectos adversos y emergencias	Suficiente	Incluido

Tabla 2: Recursos materiales y Presupuesto necesario para el desarrollo del estudio clínico

Notas: *El presupuesto anual bruto del investigador principal se ha estimado para una jornada completa durante 12 meses, incluyendo los costes de seguridad social. El rango de 32.000 € a 35.000 € se ha calculado según recomendaciones orientativas para personal investigados en formación y dietistas – nutricionistas en entorno clínico – académico.

4. Resultados esperados y Discusión

Este proyecto permitirá analizar el efecto del consumo de productos de konjac sobre la cetosis, la calidad de vida y el control de las crisis epilépticas.

4.1 Efecto de KGM sobre los Niveles de Cetosis

Se espera que los niños que reciben cápsulas de konjac (KGM) como parte de su pauta cetogénica presenten niveles de cetosis ligeramente más bajos en comparación con el grupo control. Esta diferencia podría explicarse por el efecto de la fibra soluble sobre la digestión y la absorción de grasas, proceso clave en la producción de cuerpos cetónicos, principalmente β - hidroxibutirato y acetacetato, a nivel hepático.

La alta viscosidad del KGM forma una matriz en el intestino delgado que interfiere con la acción de las lipasas, dificultando la absorción lipídica un mecanismo descrito en los estudios de Jin, Hong et al. (2024) y Zhu, Sijia et al. (2024) (43,44). Aun así, esta reducción podría mantenerse dentro de los rangos terapéuticos adecuados para el tratamiento de la epilepsia refractaria.

Este posible efecto del KGM sobre los cuerpos cetónicos estaría relacionado con su acción sobre la digestión y absorción de los nutrientes, especialmente las grasas. En concreto, la correcta absorción de los triglicéridos de cadena larga (LCT) es clave para sostener la producción de cetonas en el contexto de la dieta cetogénica (45). Precisamente por esta capacidad de atrapar grasas y reducir su absorción intestinal, el KGM se ha utilizado como herramienta dietética en el manejo de la obesidad y la hipercolesterolemia (22,46). Sin embargo, en el contexto de la dieta cetogénica, esta misma propiedad puede ser contraproducente si no se ajusta adecuadamente. Coincidiendo con esto, Kossoff et al. (2009) advirtieron que ciertos suplementos con alto contenido en fibra pueden reducir la cetosis si no están bien integrados dentro del plan dietético (33). Más recientemente, Jin et al. (2025) confirmaron que el KGM puede dificultar la digestión de lípidos formando una matriz viscosa que limita el acceso de las lipasas a los lípidos (46).

En un estudio reciente, Qiao, Xiaoying et al. (2024) observaron que niños con niveles moderados de β -hidroxibutirato presentaron tasas de control de crisis similares a aquellos con niveles más altos, lo que sugiere que una cetosis moderada puede ser suficiente para mantener la eficacia clínica de la dieta (47). Esto coincide con lo que ya indicaban Gilbert et al. (2000), quienes observaron que, aunque niveles por encima de 4 mmol/L se relacionaban con un mejor control de las crisis. Aunque la eficacia

15

de la dieta no depende de alcanzar un valor exacto, sino de mantener una cetosis estable y adaptada a cada niño (48).

Por tanto, si el consumo de KGM llegara a reducir ligeramente los niveles de cetosis, esto no implicaría necesariamente una pérdida de eficacia clínica, siempre que esos niveles se mantengan dentro del rango terapéutico. Además, aunque los cuerpos cetónicos son un buen marcador metabólico de adherencia, no siempre existe una correlación directa entre su concentración y el control de las crisis, lo que sugiere que otros efectos metabólicos y neuromoduladores de la dieta cetogénica también juegan un papel importante (49).

4.2 Efecto de KGM sobre la Calidad de Vida

Por otro lado, se espera que la calidad de vida, medida a través del cuestionario KIDSCREEN – 27, sea mejor en el grupo intervención, como resultado de una mayor variedad alimentaria y mejor aceptación de la dieta. Este aspecto podría influir de forma positiva en la adherencia, especialmente en población pediátrica, donde la monotonía alimentaria se ha identificado como una de las principales causas de abandono de la dieta cetogénica.

En una revisión sistemática reciente, Poelzer et al. (2019) concluyen que la falta de variedad, el bajo atractivo de los alimentos y las restricciones culturales durante las comidas son factores que afectan negativamente tanto la calidad de vida del niño como la dinámica familiar (50). De forma complementaria, Lopes Neri et al. (2024) destacan que la escasa palatabilidad, las opciones alimentarias limitadas y las dificultades sociales derivadas del seguimiento estricto de la dieta cetogénica representan barreras frecuentes para mantener una buena adherencia (51).

En este sentido, el uso de productos elaborados con KMG podría ser una estrategia útil para diversificar la alimentación y mejorar su aceptación, lo que facilitaría el cumplimiento del tratamiento.

A través del cuestionario KIDSCREEN-27, se podrá valorar de forma indirecta el impacto que tiene la introducción del konjac en su bienestar general, considerando aspectos físicos, emocionales y sociales. Un aumento en las puntuaciones de este cuestionario podría reflejar una mayor adherencia, lo cual es crucial para mantener la dieta a largo plazo y obtener los beneficios clínicos asociados. De hecho, Tong et al. (2022) señalan que los problemas de palatabilidad y la escasa variedad alimentaria son causas comunes de abandono en niños, y que mejorar estos aspectos puede favorecer tanto la continuidad como la eficacia del tratamiento dietético (52).

No obstante, es importante considerar la posibilidad de que la intervención no genera mejoras significativas en la adherencia o calidad de vida. Por ejemplo, algunos estudios muestran que los niños bajo dieta cetogénica clásica no destacan mejoras evidentes en su calidad de vida en comparación con tratamiento habitual (53,54).

4.3 Efecto de KMG sobre la frecuencia de las crisis epilépticas

Por último, aunque no se espera una reducción significativa en la frecuencia de crisis epilépticas a corto plazo, si sería útil estudiar si existen ciertas tendencias. Esto se debe a que la duración del estudio es limitada, y los efectos terapéuticos de la dieta cetogénica y por tanto el efecto del KGM, suelen desarrollarse de forma progresiva, a medida que se estabiliza el estado de cetosis y el organismo se adapta metabólicamente. Esto se ve claro en el estudio prospectivo observacional realizado por Vining et al. (1999), donde se evaluó la eficacia clínica de la dieta cetogénica en 51 niños con epilepsia refractaria. Los autores observaron que un 54% de los pacientes logró una reducción superior al 50% en la frecuencia de crisis a los 3 meses, porcentaje que se mantuvo estable a los 6 meses, lo que sugiere que los beneficios de la dieta pueden desarrollarse de forma progresiva a medida que se mantiene el estado de cetosis (55).

Por otra parte, Parveen et al. (2024) en su revisión destacan que las dietas cetogénicas, bien adaptadas y supervisadas, pueden ser iguales o más eficaces que ciertos tratamientos farmacológicos con mejoras en la frecuencia de crisis en niños con epilepsia refractaria (56).

Aunque no se espera un efecto directo del KGM sobre la reducción de crisis a corto plazo, su inclusión en la dieta podría ser valorada como parte de una estrategia nutricional complementaria siempre que no interfiera con la eficacia clínica del tratamiento.

5. Limitaciones

Una posible limitación es la duración del estudio, ya que 10 semanas pueden no ser suficientes para observar cambios importantes en la frecuencia de crisis. No obstante, esta duración se ha planteado como un primer paso razonable, teniendo en cuenta que el seguimiento dietético en población pediátrica puede suponer un esfuerzo importante para los niños y sus familias. Además, aunque el uso de cápsulas de KGM permite controlar la dosis, no refleja del todo el consumo habitual de productos con KGM, lo que podría limitar la aplicación práctica de los resultados. También se debe considerar que los registros de cetosis y crisis dependen de los cuidadores, lo que puede producir cierta variabilidad.

Aun así, el estudio que se plantea podría ofrecer una base sólida para futuras investigaciones y podría contribuir a mejorar la práctica clínica en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria.

6. Aplicabilidad de los resultados

El KGM podría utilizarse como complemento dentro de la dieta cetogénica, siempre que se controle individualmente la respuesta de cada paciente y se mantengan seguimiento cercano de los niveles de

cetosis. Su inclusión en forma de productos habituales, como pasta o arroz de konjac, podría contribuir a mejorar la experiencia diaria de los pacientes y sus familias, aportando variedad alimentaria y facilitando el compromiso a la dieta. Este aspecto es clave para mantener una buena adherencia al tratamiento a largo plazo, especialmente en población pediátrica, donde la monotonía es una de las principales causas de abandono del tratamiento. A través del cuestionario KIDSCREEN-27, será posible valorar de forma indirecta si el uso de KGM mejora aspectos del bienestar físico, emocional y social, lo cual también influye positivamente en el seguimiento del tratamiento.

En resumen, los resultados de este estudio podrían servir como base para establecer pautas seguras sobre el uso del KGM en su forma alimentaria habitual ayudando a definir su dosis adecuada y posibles limitaciones dentro del abordaje nutricional de la epilepsia refractaria.

Bibliografía

1. GuiaEpilepsia_2023.pdf [Internet]. [citado 20 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.sen.es/pdf/guias/GuiaEpilepsia_2023.pdf
2. LA GENÉTICA DE LA EPILEPSIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA [Internet]. [citado 18 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/PMID/37714116.pdf>
3. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE Classification of the Epilepsies Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. abril de 2017;58(4):512-21.
4. Kwan P, Brodie MJ. Early Identification of Refractory Epilepsy. *N Engl J Med*. 3 de febrero de 2000;342(5):314-9.
5. Fonseca SMP. Tratamiento nutricional con dieta cetogénica en niños con epilepsia refractaria - revisión narrativa. *Rev Nutr Clínica Metab*. 2 de junio de 2020;3(2):57-63.
6. Armeno M, Caraballo R. Consenso nacional sobre dieta cetogénica [Internet]. Disponible en: <https://www.impress.com/journal/RN/59/5/10.33588/rn.5905.2014277>
7. Brodie MJ, Shorvon SD, Canger R, Halász P, Johannessen S, Thompson P, et al. Commission on European Affairs: Appropriate Standards of Epilepsy Care Across Europe. *Epilepsia*. 1997;38(11):1245-50.
8. Sultana B, Panzini MA, Veilleux Carpentier A, Comtois J, Rioux B, Gore G, et al. Incidence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy. *Neurology*. 27 de abril de 2021;96(17):805-17.
9. Moog JC, Ochoa JWC. ¿Qué es la epilepsia refractaria? *Iatreia*. 10 de febrero de 2003;ág. 163-167.
10. Gulati S. Dietary Therapies: Emerging Paradigms in Therapy of Drug Resistant Epilepsy in Children. *Indian J Pediatr*. 1 de noviembre de 2018;85(11):1000-5.
11. Pablos Sánchez T, Oliveros Leal L, Nuñez Enamorado N, Camacho Salas A, Moreno Villares JM, Simón de las Heras R. Experiencia en el tratamiento con dieta etogénica de la epilepsia refractaria en la edad pediátrica. *Rev Neurol Ed Impr*. 2014;55-62.
12. Halevy A, Peleg-Weiss L, Cohen R, Shuper A. An Update on the Ketogenic Diet, 2012. *Rambam Maimonides Med J*. 31 de enero de 2012;3(1):e0005.
13. Caraballo RH, Vining E. Chapter 45 - Ketogenic diet. En: Stefan H, Theodore WH, editores. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2012 [citado 19 de marzo de 2025]. p. 783-93. (Epilepsy; vol. 108). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978044528995000277>
14. Hartman AL, Vining EPG. Clinical Aspects of the Ketogenic Diet. *Epilepsia*. 2007;48(1):31-42.
15. Raimann T X, Marín B V, Burón K V, Devilat B M, Ugalde F A. Dieta cetogénica en epilepsia refractaria: Eficacia, evolución y complicaciones a largo plazo. *Rev Chil Pediatría* [Internet]. octubre de 2007 [citado 18 de marzo de 2025];78(5). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062007000500004&lng=en&nrm=iso&tlang=en

16. Wells J, Swaminathan A, Paseka J, Hanson C. Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy—A Review. *Nutrients*. junio de 2020;12(6):1809.
17. Sampaio LP de B. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. octubre de 2016;74:842-8.
18. Freeman JM, Vining EPG, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly LAMT. The Efficacy of the Ketogenic Diet—1998: A Prospective Evaluation of Intervention in 150 Children. *Pediatrics*. 1 de diciembre de 1998;102(6):1358-63.
19. Cabrera AM, Fain H, Fain B, Muniategui J, Buiras VM, Galicchio S, et al. Treatment of refractory epilepsy. A comparison between classic ketogenic diet and modified Atkins diet in terms of efficacy, adherence, and undesirable effects. *Nutr Hosp [Internet]*. 2021 [citado 18 de marzo de 2025]; Disponible en: <https://www.nutricionhospitalaria.org/articles/03172/show>
20. Masino SA, Rho JM. Mechanisms of Ketogenic Diet Action. En: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editores. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet]*. 4th ed. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012 [citado 20 de marzo de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98219/>
21. Perna S, Ferraris C, Guglielmetti M, Alalwan TA, Mahdi AM, Guido D, et al. Effects of Classic Ketogenic Diet in Children with Refractory Epilepsy: A Retrospective Cohort Study in Kingdom of Bahrain. *Nutrients*. enero de 2022;14(9):1744.
22. González Canga A, Fernández Martínez N, Sahagún AM^a, García Vieitez JJ, Díez Liébana M^a, J, Calle Pardo ÁP, et al. Glucomanano: propiedades y aplicaciones terapéuticas. *Nutr Hosp*. febrero de 2004;19(1):45-50.
23. Zafrilla Sánchez S. Evaluación de la adherencia a la dieta cetogénica y su relación con la situación clínica de pacientes con síndrome de déficit de GLUT1. 2021.
24. Gargallo Fernández M, Marset JB, Lesmes IB, Izquierdo JQ, Sala XF, Salas-Salvadó J. Resumen del consenso FESNAD-SEEDO: recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento del sobre peso y la obesidad en adultos. *Endocrinol Nutr*. 1 de agosto de 2012;59(7):429-37.
25. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Laboratorio de Propiedades Reológicas y Funcionales en Alimentos, México, Martínez-Padilla LP, Casas-Alencáster NB, Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Laboratorio de Propiedades Reológicas y Funcionales en Alimentos, México. Glucomanano de konjac, un polisacárido bifuncional de origen asiático. En: Ramírez Ortiz ME, editor. *Propiedades Funcionales de hoy [Internet]*. 1.^a ed. OmniaScience; 2017 [citado 28 de mayo de 2025]. p. 67-96. Disponible en: <https://www.omniascience.com/books/index.php/monographs/catalog/book/98>
26. Mao YH, Xu YX, Li YH, Cao J, Song FL, Zhao D, et al. Effects of konjac glucomannan with different molecular weights on gut microflora with antibiotic perturbation in *in vitro* fecal fermentation. *Carbohydr Polym*. 1 de diciembre de 2021;273:118546.
27. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*. febrero de 2012;61(2):364-71.

28. Fan J, Lin L, Zhao M. Construction of in vitro fermentation model using gut microbiota relating to glucose and lipid metabolism: a supplementary method for initial screening of polysaccharides with hypoglycemic potentials. *J Sci Food Agric.* noviembre de 2022;102(14):6328-39.
29. Li F, Sun X, Yu W, Shi C, Zhang X, Yu H, et al. Enhanced konjac glucomannan hydrolysis by lytic polysaccharide monooxygenases and generating prebiotic oligosaccharides. *Carbohydr Polym.* 1 de febrero de 2021;253:117241.
30. Fundamentals of Clinical Trials I [SpringerLink] [Internet]. [citado 25 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-18539-2>
31. calameo.com [Internet]. [citado 26 de marzo de 2025]. Diseño De Investigaciones Clínicas (Hulley, Cummings, Browner, Grady Y Newman). Disponible en: <https://www.calameo.com/read/006349504d3403543b7fb>
32. Ravens-Sieberer U, Kidscreen Group Europe, editores. The Kidscreen questionnaires: quality of life questionnaires for children and adolescents: handbook. 3rd edition. Lengerich: Pabst Science Publishers; 2016. 231 p.
33. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Armark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia.* 2009;50(2):304-17.
34. Eswaran S, Muir J, Chey WD. Fiber and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol.* diciembre de 2013;108(5):718-27.
35. Ionita-Mindrican CB, Ziani K, Mititelu M, Oprea E, Neacșu SM, Moroșan E, et al. Therapeutic Benefits and Dietary Restrictions of Fiber Intake: A State of the Art Review. *Nutrients.* 26 de junio de 2022;14(13):2641.
36. Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The Ketogenic Diet: One Decade Later. *Pediatrics.* 1 de marzo de 2007;119(3):535-43.
37. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475-82.
38. Sood N, Baker WL, Coleman CI. Effect of glucomannan on plasma lipid and glucose concentrations, body weight, and blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1 de octubre de 2008;88(4):1167-75.
39. Keithley J, Swanson B. Glucomannan and obesity: a critical review. *Altern Ther Health Med.* 2005;11(6):30-4.
40. Onakpoya I, Posadzki ,Paul, and Ernst E. The Efficacy of Glucomannan Supplementation in Overweight and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Am Coll Nutr.* 1 de febrero de 2014;33(1):70-8.
41. Salvatore S, Battigaglia MS, Murone E, Dozio E, Pensabene L, Agosti M. Dietary Fibers in Healthy Children and in Pediatric Gastrointestinal Disorders: A Practical Guide. *Nutrients.* enero de 2023;15(9):2208.
42. Gordon M, de Geus A, Banasiuk M, Benninga MA, Borrelli O, Boruta M, et al. ESPGHAN and NASPGHAN 2024 protocol for paediatric functional constipation treatment guidelines (standard operating procedure). *BMJ Paediatr Open.* 4 de febrero de 2025;9(1):e003161.

43. Jin H, Xia P, Deng Z, Hou T, Li J, Li B. Effects of Konjac Glucomannan on Weight Management and Liver Health: Insights from Liver Lipidomics in Obese and Nonobese Mice. *J Agric Food Chem.* 10 de abril de 2024;72(14):7906-18.
44. Zhu S, Yang J, Xia P, Li S, Wang Q, Li K, et al. Effects of konjac glucomannan intake patterns on glucose and lipid metabolism of obese mice induced by a high fat diet. *Food Funct.* 16 de septiembre de 2024;15(18):9116-35.
45. Paoli A, Mancin L, Bianco A, Thomas E, Mota JF, Piccini F. Ketogenic Diet and Microbiota: Friends or Enemies? *Genes.* 15 de julio de 2019;10(7):534.
46. Jin H, Wang S, Sheng J, Yang X, Li J, Li B. Konjac Glucomannan and Its Degradation Products Inhibit Intestinal Lipid Absorption by Regulating Gut Microbiota and the Production of Short-Chain Fatty Acids. *J Agric Food Chem.* 15 de enero de 2025;73(2):1203-18.
47. Qiao X, Ye Z, Wen J, Lin S, Cao D, Chen L, et al. Exploring physiological beta-hydroxybutyrate level in children treated with the classical ketogenic diet for drug-resistant epilepsy. *Acta Epileptol.* 7 de febrero de 2025;7(1):10.
48. Gilbert DL, Pyzik PL, Freeman JM. The ketogenic diet: seizure control correlates better with serum beta-hydroxybutyrate than with urine ketones. *J Child Neurol.* diciembre de 2000;15(12):787-90.
49. Simeone TA, Simeone KA, Stafstrom CE, Rho JM. Do Ketone Bodies Mediate the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet? *Neuropharmacology.* 1 de mayo de 2018;133:233-41.
50. Poelzer K, Mannion C, Ortiz MM, Bang R, Woods P. A Systematic Review of the Quality of Life for Families Supporting a Child Consuming the Ketogenic Diet for Seizure Reduction. *Curr Dev Nutr.* diciembre de 2019;3(5):nzz079.
51. Lopes Neri L de C, Guglielmetti M, Fiorini S, Pasca L, Zanaboni MP, de Giorgis V, et al. Adherence to ketogenic dietary therapies in epilepsy: A systematic review of literature. *Nutr Res N Y.* junio de 2024;126:67-87.
52. Tong X, Deng Y, Liu L, Tang X, Yu T, Gan J, et al. Clinical implementation of ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy: Advantages, disadvantages, and difficulties. *Seizure.* julio de 2022;99:75-81.
53. Boles S, Webster RJ, Parnell S, Murray J, Sell E, Pohl D. No improvement in quality of life in children with epilepsy treated with the low glycemic index diet. *Epilepsy Behav.* marzo de 2020;104(Pt A):106664.
54. Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 24 de junio de 2020;2020(6):CD001903.
55. Vining EPG. Clinical efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsy Res.* 26 de noviembre de 1999;37(3):181-90.
56. Parveen D, Jain V, Kannan D, Mandava P, Urazbayeva M, Marie C, et al. Advances in Ketogenic Diet Therapies in Pediatric Epilepsy: A Systematic Review. *Prim Care Companion CNS Disord.* 25 de junio de 2024;26(3):23r03661.

Anexos

Cuestionario KIDSCREEN

https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/centinelas/programa-general-registro-2019/vulnerabilidad-social-infancia-adolescencia-consecuencias-s.ficheros/1292377-KIDSCREEN%20Padres_10.pdf

Ejemplo de plantilla de medición de la cetosis.

Información del paciente			
Nombre y Apellidos:		Fecha de nacimiento:	
Información de contacto:			
Nº de la seguridad social:			
Niveles de cetonas:			
<p>Normal: <0,5 mmol/L (No cetosis) Cetosis nutricional: 0,5 – 3,0 mmol/L (ideal por dieta cetogénica) Riesgo de cetoacidosis: > 3,0 mmol/L (Busque atención médica inmediata)</p>			
Fecha	Después de comer	Niveles de cetosis (mmol/L)	Observaciones
Notas adicionales:			
Nombre y firma de personal médico:		Fecha:	



PRIMARY SOURCES

1	Submitted to Universidad Europea de Madrid Student Paper	3%
2	dspace.unach.edu.ec Internet Source	1%
3	ebuah.uah.es Internet Source	1%
4	Submitted to Universidad Francisco de Vitoria Student Paper	<1%
5	Submitted to Universidad de San Martin de Porres Student Paper	<1%
6	revistavive.org Internet Source	<1%
7	Submitted to 65035 Student Paper	<1%
8	revistafarmaciahospitalaria.sefh.es Internet Source	<1%

Exclude quotes On

Exclude bibliography On

Exclude matches < 21 words