

Universidad Europea De Valencia

Facultad De Ciencias De La Salud



TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

Título:

Dieta cetogénica como terapia anticonvulsivante:
Mecanismo de acción en epilepsia refractaria

Autor:

Patricia Deborah Brea Lora

Tutor:

María Sanfelix Crespo

Curso 2023-2024

Índice de contenidos

1. Introducción	4
Relación de la investigación con los objetivos de desarrollo sostenible (ODS)	15
2. Objetivos	17
2.1. Objetivos generales	17
2.2. Objetivos específicos	17
3. Metodología	18
3.1. Pregunta de investigación	18
3.2. Estrategia de búsqueda	18
3.3. Procedimiento de selección	20
3.4. Diseño	22
Criterios de inclusion y exclusión	22
3.5. Fuentes de información	23
4. Resultados	24
4.1. Tablas de resultados	24
4.2. Resumen de resultados	36
5. Discusión	37
Limitaciones de la investigación	48
6. Conclusiones	50
7. Referencias bibliográficas	52

Índice de tablas

Tabla 1: Componentes pregunta PICO	18
Tabla 2: Posibles cruces de elementos o componentes PICO en las diferentes bases de datos mediante búsqueda avanzada	19
Tabla 3: Términos Mesh/DeCS	19
Tabla 4: Criterios de inclusión y exclusión	22
Tabla 5: Tablas de resultados-características de los estudios incluidos	24

Índice de figuras

Figura 1: Representación esquemática de la síntesis y degradación de los cuerpos cetónicos	8
Figura 2: Efectos del incremento del ATP sobre los canales de potasio	12
Figura 3: Diagrama de flujo	21

Listado de símbolos y siglas

- Acetil CoA: acetil coenzima A
- ADN: ácido desoxirribonucleico
- AMPA: receptor del ácido alfa amino 3 hidroxi 5 metilo 4 isoxazolpropiónico AMPK: proteína kinasa activada por adenosin monofosfato
- ATP: adenosin trifosfato
- BDNF: factor neurotrofico derivado del cerebro
- BVS: biblioteca virtual de la salud
- Cl⁻: ion cloro
- COX-2: prostaglandina-endoperóxido sintasa 2
- FDA: administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos GABA: acido gamma aminobutírico
- GSH: glutatión reducido
- IL-1B: interleuquina 1 beta
- mTOR: diana de rapamicina en células de mamífero
- NAD: dinucleótido de adenosina y nicotinamida
- NAD(P)H: dinucleótido de adenosina y nicotinamida fosfato reducido
- NADH: dinucleótido de adenosina y nicotinamida reducido
- NRF2: factor nuclear eritroide similar al factor 2
- LPS: lipopolisacáridos
- O₂: oxigeno
- PUFA: ácidos grasos polinsaturados
- PPRA: receptores activados proliferadores de peroxisomas
- ROS: especies reactivas de oxigeno
- SNC, sistema nervioso central
- TNF: factor de necrosis tumoral
- UCPs, proteínas desacoplantes

Resumen

Introducción: La dieta Cetogénica es un régimen alimentario basado en una elevada ingesta de grasas y un control de las proteínas e hidratos de carbono, utilizado para el manejo la epilepsia fármaco-resistente, los mecanismos de acción a través de los cuales esta dieta ejerce sus efectos anticonvulsivantes son un tema de interés para la comunidad científica.

Objetivo: El objetivo de esta revisión fue describir los principales mecanismos de acción a través de los cuales se explican los efectos anticonvulsivantes que se le atribuyen a la dieta Cetogénica.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica utilizando las bases de datos Pubmed, BVS, y Medline complete, se incluyeron los artículos que cumplían los criterios de inclusión.

Resultados: Se eligieron 14 artículos para la realización del análisis y discusión. La dieta cetogénica provoca cambios metabólicos múltiples y complejos, el cambio en los niveles de energía y de sustrato preferente para su obtención tienen un importante papel de conexión entre los procesos analizados.

Conclusiones: La dieta cetogénica provoca cambios metabólicos profundos, influidos por los cuerpos cetónicos, los ácidos grasos, y el cambio en los niveles energéticos de la célula.

Palabras clave: dieta cetogénica, epilepsia refractaria, mecanismos de acción, metabolismo, cambios metabólicos.

Abstract

Introduction: The ketogenic diet is a dietary regimen based on a high intake of fats and control of proteins and carbohydrates, used for the management of drug-resistant epilepsy, the mechanisms of action through which it exerts its anticonvulsant effects are a topic of interest for the scientific community.

Objective: The objective of this review was to describe the main mechanisms of action through which the anticonvulsant effects attributed to the ketogenic diet are explained.

Methodology: a bibliographic review was carried out using the databases PubMed, BVS y Medline complete, articles that met the inclusion criteria were included.

Results: 14 articles were chosen for analysis and discussion. The ketogenic diet causes multiple and complex metabolic changes, the change in energy levels and the preferred substrate for obtaining it have an important connecting role between the analyzed processes.

Conclusions: The ketogenic diet causes profound metabolic changes influenced by ketone bodies, fatty acids, and the change in energy levels of the cell.

Key words: ketogenic diet, drug resistant epilepsy, mechanisms of action, metabolism, metabolic changes.

1. Introducción

La epilepsia es una patología neurológica con una incidencia global que oscila entre 1-3%, con lo que actualmente están afectadas aproximadamente 70 millones de personas en todo el mundo (Li et al., 2022).

Estos pacientes son tratados comúnmente con fármacos denominados anticonvulsivantes, pero estos no resultan efectivos para todos los pacientes (Sada & Inoue, 2018); aproximadamente el 30% de los pacientes no presenta una mejoría en su patrón de convulsiones a pesar de ser tratados con estos fármacos. (D'Andrea Meira et al., 2019; Longo et al., 2019). Estos porcentajes de farmacorresistencia no han disminuido a través del tiempo a pesar del desarrollo de nuevas generaciones de fármacos anticonvulsivantes.

La epilepsia es un trastorno neurológico complejo provocado por un estado de hiperactividad neuronal repentina y descargas eléctricas sincronizadas, que se manifiestan como convulsiones (Boison & Steinhäuser, 2018).

Las neuronas se comunican o conectan a través de sinapsis, y exhiben una actividad eléctrica en condiciones normales, generándose esta en dependencia de la interacción y el control de los canales iónicos y receptores sinápticos, se trata de actividades esenciales, pero que ocurren de manera excesiva en el paciente epiléptico (Sada & Inoue, 2018).

Algunos de los mecanismos propuestos como generadores de la epileptogénesis involucran alteraciones en la sinapsis, desequilibrios de los neurotransmisores (principalmente glutamato y GABA), receptores de membrana defectuosos, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, señalización de citoquinas, y apoptosis (Madireddy & Madireddy, 2023).

Los pacientes con epilepsia resistente a tratamiento farmacológico o refractaria, son aquellos que a pesar de ser tratados con más de un fármaco anticonvulsivante de forma correcta, se mantienen con convulsiones frecuentes, el hecho de no poder controlar en estos pacientes las convulsiones tiene muchos y variados efectos deletéreos en su sistema nervioso central, incrementándose en ellos el riesgo de muerte prematura, lesiones diversas, disfunciones en su entorno sicosocial y una pobre calidad de vida (Li et al., 2022)

Las causas que desencadenan la epilepsia son muy variadas: estructurales, traumas o infecciones a nivel de sistema nervioso central, genéticas provocadas por mutaciones, síndromes, enfermedades metabólicas, e incluso para algunos pacientes no se logra establecer una causa y se habla de etiología desconocida (Kumar et al., 2022).

Las convulsiones y la epileptogénesis provocan la liberación de especies reactivas de oxígeno por parte de las mitocondrias, aumentando el estrés oxidativo, disfunción de las macromoléculas, afectando la producción de ATP y la estabilidad del ADN (Rubio et al., 2020).

Los medicamentos anticonvulsivantes se administran a los pacientes de forma crónica, como única terapia, o en combinación con otras alternativas terapéuticas (Rogawski et al., 2016) La FDA a lo largo del tiempo, ha aprobado varios de estos medicamentos para el manejo de la epilepsia.

Los medicamentos anticonvulsivantes de primera generación puestos en circulación a partir del 1912, por ejemplo, el ácido valproico, la fenitoína, el fenobarbital, ethosuximide y carbamazepina.

En los años 90 la segunda generación también fue aprobada incluyendo levetiracetam, lamotrigina, oxcarbazepina y topimarato.

Los de tercera generación que se prescriben cuando fallan los anteriores, pero mayoritariamente solo a los adultos, como ocurrió inicialmente con los de segunda generación, entre ellos brivaracetam, seletracetam, pregabalina, ganaxolone, carisbamate, fluorofelbamate, rufinamide, safinamide, lacosamide, acetato de eslicarbazepine, y talampanel (Kumar et al., 2022).

Los mecanismos por los cuales ocurre en algunos individuos la fármaco resistencia son todavía hipotéticos, se plantean varias teorías, una de ellas explica que una sobreexpresión de los transportadores encargados de desplazar los fármacos no permite su ingreso a las células, otra teoría plantea una alteración de los receptores de estos medicamentos, lo cual podría impedir que puedan desarrollar su mecanismo de acción.

En algunos estudios se sugiere que los pacientes en edad pediátrica cumplen más frecuentemente con los criterios de diagnóstico de epilepsia refractaria, lo cual se podría explicar por las múltiples patologías que provocan convulsiones y que se manifiestan de manera característica en la infancia (Li et al., 2022).

Otras alternativas terapéuticas utilizadas de forma habitual en estos pacientes son la cirugía, la neuroestimulación, regímenes dietéticos y otras terapias complementarias (Kumar et al., 2022).

El manejo de la enfermedad a través de la dieta tiene aproximadamente 2000 años, está documentado como Hipócrates proponía el ayuno para el manejo de las crisis epilépticas (D'Andrea Meira et al., 2019)

En 1920, de forma síncrona con la aprobación de uso de la primera generación de drogas anticonvulsivantes, un tratamiento no farmacológico presentado como dieta cetogénica se dio a conocer, considerándose como un tratamiento eficaz, de forma particular en los pacientes que no parecían responder a los fármacos. (Kumar et al., 2022)

En este mismo período el Dr. Russel, un médico de la clínica Mayo en Minnesota, describió como esta dieta podría sustituir y provocar los mismos efectos favorables que el ayuno en estos pacientes, sin necesidad de la restricción calórica, y lo demostró estudiando una serie de pacientes en los que

efectivamente pudo probar su teoría y además mantener la terapia por mucho más tiempo, denominada dieta cetogénica con una composición similar a la usada en la actualidad. (D'Andrea Meira et al., 2019).

La dieta cetogénica clásica propone una ingesta de ácidos grasos muy elevada, 90% de la ingesta, aportando el 10% restante entre proteínas e hidratos de carbono, dentro de ella se pueden elegir ratios o relaciones entre la ingesta de grasas e hidratos de carbono más proteínas correspondientes a 4:1, 3:1, 2:1 o 1:1, en donde la 4:1 por ejemplo se traduce en 1 gramo de hidratos de carbono más proteínas por cada 4 gramos de grasa, es necesario determinar también la unidad cetogénica, todo esto después de calcular los requerimientos energéticos del paciente por calorimetría indirecta o con una ecuación predictiva. Su finalidad es la de producir cetosis, un estado metabólico en el cual se sintetizan cuerpos cetónicos a partir de ácidos grasos como fuente alternativa de energía en ausencia de cantidades suficientes de glucosa, lo cual tiene múltiples efectos metabólicos comunes con el estado de ayuno, con un nivel elevado de estos cuerpos cetónicos en sangre (cetonemia) y orina (cetonuria).

La mayor cantidad de energía disponible para la célula en condiciones de homeostasia con aporte adecuado de nutrientes ocurre a través de la vía glucolítica por la metabolización de glucosa a piruvato, el cual es descarboxilado en acetil CoA y convertido posteriormente en energía en forma de ATP en la cadena transportadora de electrones y la fosforilación oxidativa, en ausencia de glucosa la energía disponible para la célula es producida por la degradación de los ácidos grasos. (Zhu et al., 2022).

Los ácidos grasos almacenados en el tejido adiposo (esterificados unidos al glicerol) representan la mayor reserva energética para el organismo en forma de triglicéridos o triacilgliceroles, resulta un sustrato conveniente para almacenar porque se considera un tejido prácticamente anhidro, no rompe el equilibrio osmótico de las células, además de que su aporte calórico es superior a otros macronutrientes (9 kcal/gr vs 4 kcal/gr hidratos de carbono y proteínas).

Los ácidos grasos para circular en plasma necesitan ser transportados por la albúmina sérica desde que se escinden en ácidos grasos libres desde el tejido adiposo hasta su lugar de consumo, se pueden oxidar en muchos tejidos como fuente energética y en tejido hepático para la síntesis de cuerpos cetónicos. Son moléculas versátiles, con múltiples funciones estructurales, se conocen por su hidrofobicidad, pero en realidad son moléculas anfipáticas, cierta parte de su estructura es capaz de interactuar con el agua, esto les confiere una capacidad amplia de interacción con otras moléculas, las vías metabólicas de síntesis y degradación serán más o menos activas en relación a las necesidades energéticas del organismo y están sujetas a control por parte de las hormonas metabotrópicas, en una estrecha relación con el metabolismo de los hidratos de carbono.

Los ácidos grasos no son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica para suplir las necesidades de energía no satisfechas al SNC al producirse un déficit de glucosa, es preciso que a

partir de ellos se sintetizan cuerpos cetónicos, los cuales si podrán atravesar dicha barrera a través del transportador de mono carboxilatos de tipo 1 (MCT1).

Las mitocondrias hepáticas son capaces de convertir el acetil CoA sintetizado en la Beta oxidación de los ácidos grasos en cuerpos cetónicos, en un proceso conocido como cetogénesis, activado por la disminución de los niveles de glucosa en sangre (Imdad et al., 2022) se citan en la literatura principalmente 3: Acetona (producto secundario no metabolizado), Acetoacetato, y Betahidroxibutirato (estos últimos considerados verdaderamente funcionales) (Bough & Rho, 2007; Imdad et al., 2022).

En situación de ayuno (o en el caso de una restricción que imite sus efectos como la dieta cetogénica), el hígado se ve en la necesidad de metabolizar una gran cantidad de ácidos grasos liberados desde el tejido adiposo en respuesta a estímulos hormonales que responden a la situación metabólica (elevación del glucagón), el resultado es una activación importante de la beta oxidación y niveles de acetil CoA elevados en el hígado.

Los cuerpos cetónicos constituyen una importante fuente energética y de fácil utilización por parte del organismo, ya que son solubles en agua, no requieren estar acompañados de proteínas para su transporte como ocurre con los ácidos grasos, y se pueden sintetizar cuando las cantidades de acetil CoA generado excede la capacidad de metabolización del ciclo de Krebs y la cadena transportadora de electrones, pudiendo ser utilizados por los músculos esquelético y cardíaco, la corteza suprarrenal, el intestino, y el cerebro, en el cual también se expresan las enzimas que permiten que sean escindidos (tioforasa) para liberar acetil CoA (cetólisis).

(inferiores a 14 átomos de carbono), los cuales no requieren para su metabolización pasar por el ciclo de la carnitina, pueden pasar a la sangre más rápidamente y por esta razón se considera que es más fácil conseguir el estado de cetosis con esta variante, aporta un 60% de grasas, con lo que permite una mayor cantidad de hidratos de carbono y proteínas, se considera mucho más palatable y popular por ser menos restrictiva, pero los ácidos grasos de cadena media consumidos en cantidades elevadas causan síntomas gastrointestinales que pueden llegar a ser severos (dolor abdominal, diarreas, distensión), lo cual resulta un factor limitante para la adherencia.

La dieta de bajo índice glicémico es otra variante de la dieta cetogénica, que permite la ingesta de una mayor cantidad de hidratos de carbono, pero siempre con un índice glucémico por debajo de 50, basado en mantener controlados los niveles de glucemia en sangre. Aporta entre un 50-60% de carbohidratos, 20% de proteínas, y el porcentaje restante de carbohidratos de bajo índice glucémico.

La dieta cetogénica es en términos generales rígida, y se calcula de forma matemática e individualizada, siendo habitual que se entregue acompañada de suplementos de vitaminas y minerales dadas sus restricciones vinculadas a posibles déficits de estos nutrientes, siendo que no es una dieta nutricionalmente balanceada, por lo que debe ser monitoreada siempre por profesionales de la salud expertos en su manejo. (D'Andrea Meira et al., 2019)

La eficacia de la dieta cetogénica como anticonvulsivante, ha sido estudiada a través de los años, en modelos animales, estos estudios clínicos y experimentales, han proporcionado información que ha resultado clave para adaptar el tratamiento intentando hacerlo más palatable y mejorar la adherencia en el tiempo. (Bough & Rho, 2007) Niños con epilepsia refractaria tratados con dieta cetogénica tuvieron una mejoría significativa de su patrón convulsivo, comparados con pacientes manejados con otras alternativas terapéuticas. (Tong et al., 2022).

El mecanismo de acción a través del cual la dieta cetogénica ejerce su efecto anticonvulsivante, no está del todo definido, sin embargo se han propuesto numerosas teorías basadas en la bioquímica celular, entre las que se incluyen elevación de los cuerpos cetónicos, elevación de los ácidos grasos en sangre, reducción de los niveles de glucosa con la consecuente inhibición de la glucólisis (Martin-McGill et al., 2020), también encontramos en la literatura hipótesis del pH, metabólicas, de cortocircuito GABA, de adenosina, de restricción calórica, de los lípidos cerebrales y de la noradrenalina (Sanzana-Cuche & Labbé Atenas, 2020), acción sobre moléculas como canales iónicos o receptores sinápticos (Sada & Inoue, 2018), sin embargo, ninguna de estas teorías ha sido totalmente aceptadas. (Bough & Rho, 2007)

Diversos estudios les atribuyen a los cuerpos cetónicos propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, potenciadoras de los sistemas de inhibición neuronal, e inclusive efecto modulador sobre la microbiota intestinal (Remón Ruiz et al., 2021).

El Betahidroxibutirato es el cuerpo cetónico que predomina, y el parámetro que se toma en cuenta para monitorizar tras implementar la dieta cetogénica, lo normal es una elevación importante de sus niveles en sangre, su acción protectora depende del tiempo de exposición y es evidente después de varios días o semanas del tratamiento con dieta cetogénica (Bough & Rho, 2007)

Esta teoría es respaldada por la relación directa que parece existir entre el control de las convulsiones y la cetonemia, ya que en pacientes tratados con dieta cetogénica se han visto episodios convulsivos con la reintroducción de los hidratos de carbono aún en cantidades pequeñas, para mantener su eficacia se debe mantener de forma estricta (Bough & Rho, 2007)

En roedores, así como en humanos se ha visto un máximo control de las convulsiones a partir de 1-2 semanas de su implementación, y si bien es cierto que con la reintroducción de los carbohidratos se experimentan recaídas, no se trata de una pérdida total del control de las convulsiones en el caso de todos los pacientes, lo que apoya la teoría de una posible adaptación metabólica a la dieta cetogénica que podría ser una de las claves de su mecanismo de acción (Bough & Rho, 2007)

Se ha descrito un efecto inhibitorio de los cuerpos cetónicos sobre la permeabilidad transitoria de la mitocondria producida por las convulsiones, hecho que se relaciona con la muerte celular por apoptosis o necrosis ya que la pérdida de las funciones de barrera de la membrana plasmática deja a la célula en un estado de gran vulnerabilidad (D'Andrea Meira et al., 2019).

Los cuerpos cetónicos constituyen una fuente de energía eficiente, se metabolizan más rápidamente que la glucosa ya que no precisan pasar por la glucólisis, y pueden entrar al ciclo de Krebs de forma directa una vez son reconvertidos en Acetil CoA, además los cuerpos cetónicos son capaces de activar factores de transcripción, y a la misma vez inhiben la glucólisis lo cual parece tener un efecto favorecedor sobre las convulsiones (Zhu et al., 2022).

Los cuerpos cetónicos son más que una fuente energética alternativa, son moléculas de señalización con la capacidad de modular los neurotransmisores y antioxidantes a nivel cerebral (Yıldırım et al., 2022).

El Betahidroxibutirato de forma específica, ha sido reconocido como un regulador epigenético, pudiendo modificar el patrón de metilación del ADN.(Longo et al., 2019).

La dieta cetogénica produce cambios a nivel de las vías metabólicas, modificando el metabolismo y transporte de aminoácidos específicos, glutamato y aspartato, lo cual resulta beneficioso para la actividad cerebral (Pietrzak et al., 2022).

Los neurotransmisores son mensajeros químicos, son el medio de comunicación o de pase de información entre las neuronas y sus células diana, existen varios tipos y cada uno de ellos regula

funciones específicas, en general con un efecto excitatorio o inhibitorio sobre las células, entre los principales podemos citar los más importantes para el sistema nervioso central que incluyen acetil colina, las aminas biógenas (dopamina, histamina), aminoácidos (GABA, glutamato, glicina, aspartato), derivados de aminoácidos (serotonina, dopamina) y neuropéptidos (opioides, taquicininas).

En condiciones normales el glutamato (neurotransmisor excitatorio) puede ser convertido en GABA (neurotransmisor inhibitorio) o transformarse en aspartato (neurotransmisor excitatorio) en una reacción que requiere oxalacetato, siendo que la dieta cetogénica promueve la condensación de oxalacetato con el Acetil CoA para formar citrato, disminuye las posibilidades de que el oxalacetato pueda convertir glutamato en aspartato, con lo que mayores cantidades de glutamato se convertirán en GABA, el cual se asocia con disminución de la hiperexcitabilidad cerebral (Alqahtani et al., 2020).

Los cuerpos cetónicos son capaces de inhibir la transmisión excitatoria glutamatérgica en la sinapsis, bloqueando el transporte del glutamato a las vesículas sinápticas (Ułamek-Kozioł et al., 2016).

Con relación a este efecto sobre el aminoácido glutamato se han estudiado de forma específica la actividad de algunos ácidos grasos específicos, como es el caso del ácido decanoico, un ácido graso de cadena media, el cual parece tener un efecto inhibitorio también sobre los receptores del glutamato (Fei et al., 2020)

Muchos estudios han generado evidencia de los efectos neuro protectores de la dieta cetogénica frente a la neuro inflamación, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, un incremento en la producción de ATP y Adenosina, y la activación de sus receptores A₁. (Chinna-Meyyappan et al., 2023)

La mitocondria es el organelo con mayor responsabilidad en la reducción de O₂ a sustancias no oxidativas, sin embargo, ante una disfunción mitocondrial se genera menos ATP y habrá una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (De Lima et al., 2014).

Uno de los mecanismos descritos a través de los cuales la dieta cetogénica parece tener un efecto protector sobre el estrés oxidativo es favoreciendo la expresión de sustancias antioxidantes como el glutatión reducido (GSH), tripéptido con un importante papel antioxidante, lo cual es de suma importancia ya que es conocido el hecho de que la depleción de GSH ocurre en la epilepsia. Un incremento en los niveles de GSH induce la expresión de ciertos factores de transcripción y de genes que activan su propia vía. (Rogawski et al., 2016)

Algunos de estos factores de transcripción pertenecen a la familia de los receptores activados proliferadores de peroxisomas (PPAR), metabólicamente regulados están involucrados en la biogénesis mitocondrial y las vías antiinflamatorias y antioxidantes, este factor es activado por los ácidos grasos, de forma más potente por el ácido decanoico, lo que también es un determinante para concluir las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de la dieta cetogénica (Boison, 2017)

Lo que hace a estos procesos más difíciles de comprender y definir de forma concreta, es el hecho de que una misma sustancia o molécula tiene funciones conocidas denominadas canónicas, pero también tiene funciones adicionales, denominadas “moonlighting”, concepto más aplicado a las proteínas, pero que también obedece al comportamiento de múltiples metabolitos con funciones estelares en el metabolismo, esa multifuncionalidad implica la posibilidad de interacción con otras moléculas de diversa naturaleza, se ha estudiado de forma extensa esa interacción entre ácidos grasos, cuerpos cetónicos y ciertos canales iónicos.

Los canales de potasio son conocidos como sensores metabólicos que regulan la actividad eléctrica celular, son inhibidos por cantidades importantes de ATP intracelular, los cuerpos cetónicos elevan las cantidades globales de ATP, pero inhiben la producción por parte de la vía glucolítica, lo cual mantiene bajos los niveles de ATP en las proximidades de la membrana, provocando la apertura de los canales de potasio y una disminución en la hiperactividad neuronal (Sada & Inoue, 2018)

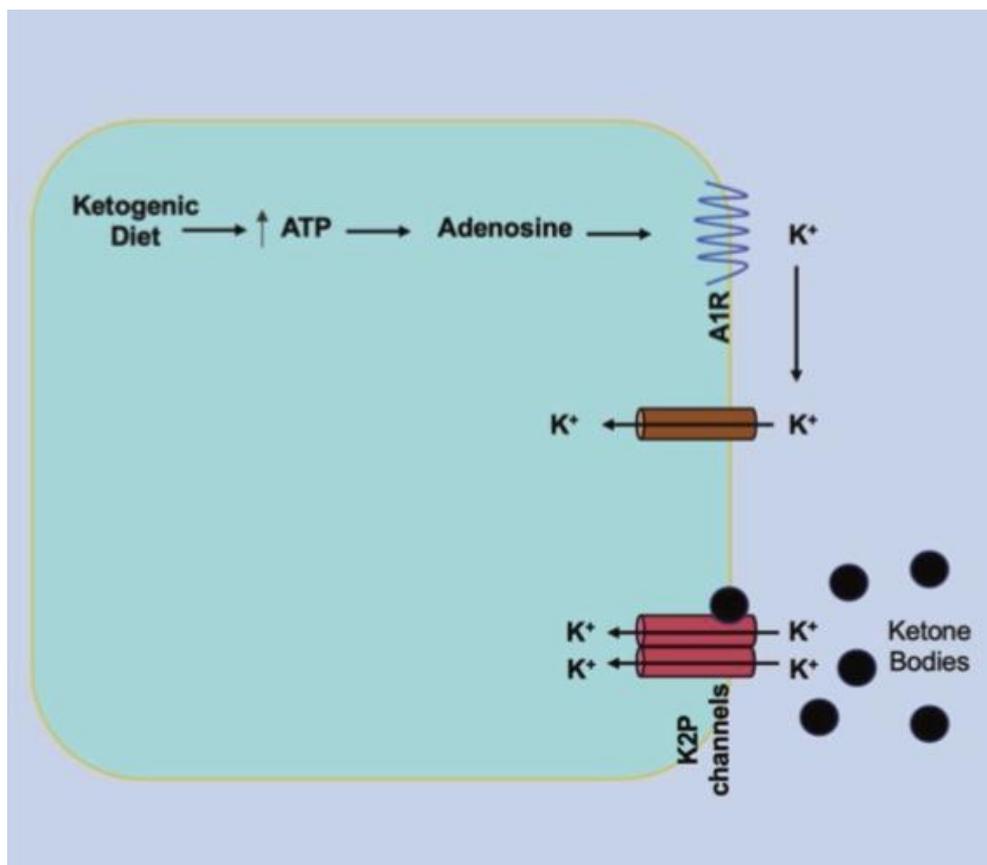


Figura 2: efectos del incremento de ATP sobre los canales de potasio.(Rudy 2020)

La cantidad más grande de canales de potasio está localizada en el cerebro, cambios muy pequeños en su actividad se asocian con disturbios en las funciones del SNC, el subtipo de canales de potasio dependientes de ATP está estrechamente relacionados al metabolismo celular y conectados a su actividad eléctrica.(Pietrzak et al., 2022)

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) inducen la apertura de los canales de potasio modulando la sensibilidad del voltaje, lo cual resulta un mecanismo eficiente frente a la epilepsia refractaria (Yazdi et al., 2016) El aporte de estos ácidos grasos polinsaturados en la terapia con dieta cetogénica, puede activar genes que regulan vías relacionadas con efecto antiinflamatorio, antioxidantes y mitocondriales, los altos niveles energéticos estabilizan las sinapsis y mantienen bajo control la hiperexcitabilidad (Rodríguez Arroyo et al., 2023)

La sustancia negra reticulada y el núcleo subtalámico son ricos en canales de potasio dependiente de ATP, alojan a los ganglios basales y es una zona crítica en el control del movimiento, por lo cual se le relaciona con las convulsiones, un estímulo potente de las neuronas gabaérgicas de la sustancia negra produce convulsiones, el betahidroxibutirato y el acetoacetato son capaces de disminuir la frecuencia de estas descargas en la sustancia negra reticulada. (Pietrzak et al., 2022)

Otras vías neuro protectoras que se han estudiado y parecen justificar los efectos de la dieta cetogénica incluyen: inhibir factores apoptóticos como la Caspasa 3 y la apertura de poros mitocondriales que limitan el control de sustancias por parte de la membrana interna (Rodríguez Arroyo et al., 2023)

Se plantea en la literatura una relación posible entre la disbiosis (desequilibrio entre las especies de microorganismos que colonizan mayoritariamente el colon) y la epilepsia, existen rutas de comunicación que conectan al cerebro y a la microbiota, como son las conexiones neuronales, el eje hipotálamo-hipofisario, biosíntesis de neurotransmisores por las bacterias intestinales, el tejido linfóide intestinal y la interconexión entre la mucosa intestinal y la barrera hematoencefálica (Chatzikonstantinou et al., 2021).

La microbiota intestinal es multifacética, una población ecológica, se contabilizan trillones de microorganismos, que además viven en interacción dinámica con el hospedero y sus sistema inmune (Fan et al., 2019)

La microbiota intestinal es capaz de influenciar el cerebro a través de numerosas vías: endocrina, inmune, a través de las vías metabólicas en relación con la conexión neuroanatómica provista por el sistema nervioso (Fan et al., 2019).

Un estudio realizado en niños con epilepsia refractaria mostró que la microbiota de los niños estudiados era sensiblemente diferente a la del grupo control saludable, la dieta cetogénica fue capaz de reducir el número de especies patógenas en pacientes que recibieron la dieta durante 6 meses, dándose una reducción en el número de convulsiones en estos pacientes de un 50%. (Pietrzak et al., 2022)

Muchos estudios plantean que la afectación de la microbiota y su función es un hecho probado en pacientes con epilepsia refractaria, se estudian otras vías fisiopatológicas que intentan aclarar esta relación epileptogénesis-microbiota (Chatzikonstantinou et al., 2021).

Uno de los mecanismos más importantes que establecen esta conexión cerebro microbiota es la liberación de neurotransmisores, serotonina y GABA, glutamato, y sus precursores, como el triptófano y sus metabolitos, por parte de los microorganismos (Chatzikonstantinou et al., 2021)

Las aminas biógenas como noradrenalina, serotonina y dopamina son fundamentales en la regulación de la excitabilidad neuronal por su papel como neurotransmisores, múltiples redes neuronales que incluyen receptores para estas sustancias tienen vinculación con la epileptogénesis.

Se han demostrado cambios en los niveles de serotonina en líquido cefalorraquídeo de individuos con epilepsia refractaria en los que se ha implementado la dieta cetogénica, (Rodríguez Arroyo et al., 2023). Bajo condiciones de homeostasia, la microbiota estimula neuronas aferentes del sistema nervioso entérico, estimulando a su vez al nervio vago, que induce actividad antiinflamatoria (Fan et al., 2019)

El desbalance de los microorganismos en relación con la cantidad o la proliferación excesiva de especies patógenas favorece la inflamación, no solo por la disminución del estímulo del nervio vago, también por la reducción en la síntesis de los ácidos grasos de cadena corta que segrega la microbiota como producto de fermentación; acético, propiónico y butírico, los cuales poseen conocida acción antiinflamatoria. (Chatzikonstantinou et al., 2021)

Cambios en el perfil de la microbiota pueden conducir a la proliferación de especies patógenas que tienen como consecuencia un aumento en la permeabilidad de la barrera inmunitaria intestinal, estos inducen las convulsiones mediado por la desregulación de citoquinas cerebrales como IL-1B, TNF, y COX-2, luego estos factores pueden actuar sobre la barrera hematoencefálica y entrar al SNC (Chatzikonstantinou et al., 2021).

Los trastornos del SNC tiene una patogénesis compleja, las terapias disponibles tienen efectos limitados, sin embargo, lo que hace a la dieta cetogénica particular como opción terapéutica frente a otros tratamientos es su capacidad de incidir a la misma vez sobre múltiples factores, lo cual la convierte en una terapia eficiente para apoyar el efecto de los fármacos o como primera alternativa terapéutica en los casos de fármaco-resistencia (Pietrzak et al., 2022).

La eficacia de la dieta cetogénica en la epilepsia refractaria ha sido confirmada en muchos estudios clínicos, ensayos clínicos randomizados tuvieron como resultado un control de las convulsiones en el 40% de los pacientes (Sada & Inoue, 2018).

En tanto que la epilepsia afecta a una cantidad enorme de pacientes en todo el mundo, disminuyendo la calidad de vida de estos pacientes y sus familias, así como su esperanza de vida, un porcentaje importante que no responde a los fármacos anticonvulsivantes actualmente disponibles, representan un reto para la comunidad científica, siendo los cambios metabólicos provocados por la dieta cetogénica un descubrimiento valioso, y de enorme interés por el alcance y la repercusión de esta patología.

El objetivo de este estudio es determinar los mecanismos de acción de la dieta cetogénica en la epilepsia refractaria que han sido descritos en la literatura y tienen mejor evidencia hasta este momento.

Relación de la investigación con los objetivos de desarrollo sostenible (ODS)

El aporte de la ciencia y la investigación al conocimiento es sin dudas el pilar fundamental que permite definir conceptos en relación con la salud y la enfermedad, así como las pautas de manejo para las diversas patologías que afectan a los individuos y que tendrán un impacto económico y social que es medible.

La investigación requiere un despliegue de recursos humanos y económicos, el uso de estos debe estar conectado con la necesidad de mejorar desde todo punto de vista posible la calidad de vida de los individuos, y las metas u objetivos de desarrollo sostenibles planteados en el año 2015, la investigación en sí misma tiene sentido si logra contribuir con un mundo más justo y equitativo.

En un reporte de la sociedad española de neurología (SEN) del 2022 se presentan datos sobre el impacto de la epilepsia en el mundo y en concreto en la sociedad española, se destacan la carga social y económica de este padecimiento. Según su reporte, el 3% de los españoles padecerá epilepsia en algún momento de su vida, y para ese año se contabilizaron unas 400,000 personas afectadas por esta enfermedad en el país, de los cuales 100,000 no respondieron a las terapias farmacológicas disponibles en la actualidad (refractarios).

Muchos estudios señalan un aumento en la cantidad de casos cada año, influenciado muy posiblemente por el envejecimiento de la población, la epilepsia es más prevalente en edad pediátrica y en mayores de 65 años, con lo que se diagnostican unos 20,000 nuevos casos cada año.

De acuerdo con un trabajo original publicado en el 2023 por Pérez-Navarro y colaboradores sobre la desigualdad y la epilepsia realizado en España, este padecimiento aumenta la mortalidad en la población general hasta 3 veces, y el riesgo en los epilépticos refractarios se multiplica hasta 5-6 veces (Pérez-Navarro et al., 2023).

Además de los datos sobre morbilidad se aportan información sobre el impacto económico en la sociedad, afirmándose en el estudio que cada paciente epiléptico implicaría unos 18,000 dólares de coste medio anual.

No es menos importante que la calidad de vida de estos pacientes, de forma enfática la de los pacientes refractarios está muy comprometida, así como sus posibilidades de integrarse de forma plena a la sociedad, y su desarrollo en igualdad de condiciones con el resto de los individuos.

La dieta cetogénica es una alternativa terapéutica disponible en la epilepsia refractaria y utilizada desde hace décadas junto a otros métodos como la cirugía y la estimulación del nervio vago, siendo eficaz si se consigue su implementación correcta para disminuir el patrón de convulsiones en más del 50% en un alto porcentaje de pacientes.

La investigación de los mecanismos a través de los cuales la dieta cetogénica es eficiente en el control de las convulsiones en la epilepsia se conecta con el tercer objetivo de desarrollo sostenible (salud y bienestar), ya que les otorga a estos pacientes la posibilidad de mejorar su patrón convulsivo, y proteger su sistema nervioso central, su estado cognitivo y de salud general.

Lograr a través de la dieta cetogénica mejorar el estado de salud de estos pacientes se alinea también con el décimo objetivo de desarrollo sostenible (reducción de las desigualdades), permitiéndoles a estos pacientes el desarrollo de una vida más normal, la posibilidad de integrarse mejor socialmente y ser productivos.

La implementación de la dieta cetogénica permite abaratar los costos del manejo de la enfermedad, reduciéndose el impacto económico en las familias y en la sociedad, lo cual permitiría la utilización de muchos de los recursos destinados actualmente para el manejo de los epilépticos refractarios en otras causas sociales urgentes, contribuyendo con los objetivos de desarrollo sostenible: 1 Disminución de la pobreza, y 2 Hambre cero.

Es necesario entonces profundizar en este tema, conocer profundamente los mecanismos de acción de esta prometedora opción terapéutica, con el fin de poderla implementar de una forma más eficiente y fácil, así como también a través de estos conocimientos se puedan desarrollar en el futuro y es un área de investigación incipiente, suplementos que faciliten aún más la implementación y mantenimiento a largo plazo de la dieta, con lo que sería más eficaz y fácil su utilización, sobre todo en los pacientes en los cuales de acuerdo a los datos obtenidos es más difícil la adherencia en el tiempo, adultos y personal con capacidades intelectuales y neurocognitivas disminuidas.

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Describir los mecanismos de acción anticonvulsivante de la dieta cetogénica que cuentan con un mayor nivel de evidencia descritos en la literatura.

2.2 Objetivos específicos

1. Explicar el efecto de los cuerpos cetónicos sobre el metabolismo cerebral.
2. Describir los diferentes mecanismos de acción de la dieta cetogénica en epilepsia refractaria.
3. Identificar si alguna de las modalidades de la dieta cetogénica utilizadas en el manejo de la epilepsia refractaria tiene mayor evidencia de efectividad en el control de las convulsiones.
4. Comparar la efectividad de la dieta cetogénica en el manejo de la dieta refractaria en población pediátrica vs adultos.

3. Metodología

3.1 Pregunta de investigación

La estrategia de búsqueda bibliográfica se hizo utilizando el formato PICO, a través del cual redactamos la pregunta de investigación y obtuvimos los descriptores de las bases de datos. La estrategia PICO resulta de gran utilidad en la elaboración de la pregunta de investigación, a través de ella es posible acceder a la información más específica sobre el tema, así como excluir los artículos que no tengan una relación directa con el tema investigado.

- Paciente (Population): se trata del paciente o grupo poblacional objetivo, se definen aquí las características del individuo, sexo, edad, patología, etc.
- Intervención (Intervention): define la intervención realizada sobre el paciente
- Comparación (Comparison): define intervenciones alternativas, si aplican.
- Resultados (Outcome): resultado esperado de la intervención.

El resultado fue la siguiente pregunta de investigación:

¿En los pacientes con epilepsia refractaria, cuáles serán los mecanismos de acción de la dieta cetogénica que justifiquen sus efectos metabólicos cerebrales y su acción anticonvulsivante?

P	Pacientes epilépticos con epilepsia resistente a fármacos
I	Dieta Cetogénica
C	Fármacos anticonvulsivantes
O	Mecanismos de acción que expliquen los efectos de la dieta cetogénica sobre el metabolismo cerebral y las convulsiones.

Tabla 1: elaboración propia

3.2 Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda bibliográfica se ha fundamentado en el hallazgo de artículos en los que se hace referencia de forma directa a los mecanismos de acción de la dieta cetogénica en la epilepsia refractaria, utilizando descriptores para las bases de datos y a través de ellos acceder a la mayor cantidad de artículos específicos sobre el tema, "MeSH" (medical subject headind), y "DeCS" (descriptores ciencias de la salud).

La búsqueda constó de varios descriptores: epilepsia refractaria, dieta cetogénica, mecanismo de acción, metabolismo cerebral, cuerpos cetónicos, acción anticonvulsivante. Se aplicó el operador booleano "AND" para unir conceptos. Los filtros utilizados para obtener los

resultados esperados fueron: artículos con no más de 5 años de antigüedad, texto completo disponible, idiomas inglés o español, los tipos de estudios ensayos clínicos, metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudios observacionales, revisiones bibliográficas.

Se seleccionaron las palabras claves más importantes, y se realizaron los cruces de los términos en las bases de datos a fin de encontrar la mayor cantidad de artículos sobre el tema, utilizando los tesauros MeSH y DeCS, así como búsqueda avanzada en las bases de datos consultadas: Pubmed, BVS, y Medline complete.

Se realizó un primer cribado tomando en cuenta el título y su relación directa con el tema, luego en un segundo cribado se hizo lectura del resumen y la metodología, finalmente se descargaron los artículos que superaron estos cribados para lectura completa y posterior selección para fines de análisis y reporte de resultados.

Base de datos	Términos/Ecuaciones de búsqueda	Artículos resultantes	Artículos para lectura completa
Pubmed	Drug resistant epilepsy/diet therapy	171	9
	Ketogenic diet AND seizures	25	
Medline complete	Ketogenic diet AND seizures	1,713	3
	Ketogenic diet AND epigenetic changes	11	
BVS	Ketogenic diet AND seizures AND mechanisms	172	4
	Refractory epilepsy AND ketogenic diet	309	

Tabla 2: elaboración propia

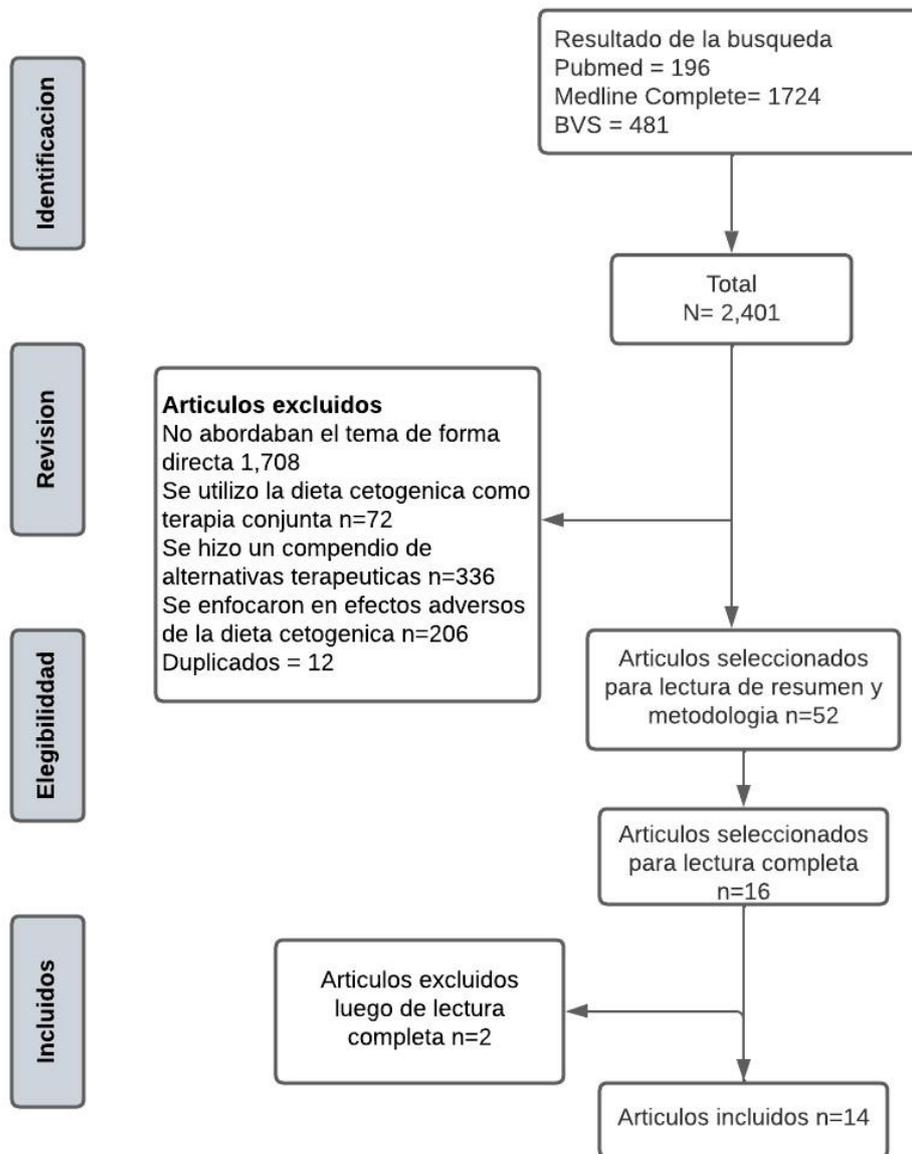
MeSH	DeCS
Refractory epilepsy	Epilepsia refractaria
Epigenetic changes	Cambios epigenéticos
Ketogenic diet	Dieta Cetogénica
Mechanisms	Mecanismos
Seizures	Convulsiones

Tabla 3: elaboración propia.

3.3 Procedimiento de selección

La suma de artículos resultantes en las bases de datos consultadas fue de 2,401, luego de leer los títulos para un primer cribado se eliminaron los artículos que no abordaban el tema de forma directa, no cumplían con los criterios de inclusión y los duplicados, resultando una selección de 52 artículos que cumplían con los criterios de inclusión para este estudio, se procedió a la lectura de resumen y metodología en un segundo cribado, de los cuales se seleccionaron 16 para lectura completa. Se realizó una lectura detenida de estos últimos, eligiéndose los que contenían una mayor cantidad de información significativa en relación con los objetivos planteados, resultando finalmente 14 para la realización del análisis y la discusión.

Diagrama de flujo



3.4 Diseño

Se trató de una revisión bibliográfica de la literatura, investigación de tipo cualitativa, observacional y retrospectiva, se ha elegido en concordancia con los objetivos de este estudio, determinar cuáles son las diferentes hipótesis y teorías sobre los posibles mecanismos a través de los cuales la dieta cetogénica tiene acción anticonvulsivante, este tipo de diseño resulta adecuado si se necesita aproximarnos al conocimiento sobre un tema específico. Se han revisado artículos originales, pero también revisiones bibliográficas y sistemáticas de la literatura en las cuales se trata de forma directa el tema central.

Las bases de datos consultadas fueron Pubmed que es una base de datos de libre acceso, BVS o biblioteca virtual de la salud, que proporciona acceso a la información científica de forma libre, Medline complete, y Cochrane que es una red internacional independiente con información de alta calidad.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos originales, revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas.	Estudios en un rango de edad mayor a 5 años.
Estudios encontrados en un rango de antigüedad de 5 años.	Estudios sobre dieta cetogénica en donde no se abordan los mecanismos de acción de ésta.
Estudios en donde se aborde de forma directa los mecanismos de acción de la dieta cetogénica.	
Estudios en los idiomas inglés o español.	

Tabla 4: elaboración propia.

3.5 Fuentes de información

Las bases de datos utilizadas fueron Pubmed, BVS, y Medline complete.

Pubmed, es el sistema de búsqueda, consulta y recuperación de la información relacionada con biomedicina y ciencias de la salud desarrollado por The National Center of Biotechnology information, división de la National Library of Medicine de Estados Unidos. Ofrece acceso a más de 35 millones de referencias bibliográficas de forma gratuita.

Medline Complete, es una de las bases de datos más importantes en el área de ciencias biomédicas y de la salud, creada por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, contiene una importante cantidad de resultados a texto completo.

El tesoro MeSH son los descriptores en ciencias de la salud que forman parte del vocabulario controlado elaborado por la National Library of Medicina de Estados Unidos y permite realizar las búsquedas con mucha más precisión. Se pueden encontrar artículos originales, revisiones, revisiones sistemáticas con y sin metaanálisis, etc.

El tesoro es estructurado y multilingüe: en portugués, español, inglés y francés que representa la terminología en ciencias de la salud. El DeCS incluye la traducción de los términos de MeSH y 5 categorías exclusivas: ciencia y salud, homeopatía, medicinas tradicionales, complementarias e integrativas, salud y publica y vigilancia sanitaria.

BVS (biblioteca virtual de la salud), es una gran red con más de mil instituciones de 40 países que colaboran con más de 50 bases de datos y más de 70 instancias de BVS nacionales, temáticas e institucionales. Es un portal que permite el acceso libre y gratuito a distintas fuentes de información científica en ciencias de la salud incluyendo bases de datos, catálogos colectivos, publicaciones electrónicas, noticias y herramientas de búsqueda, entre otros recursos.

Tabla de Resultados

Título	Autor	Año	Tipo de estudio/método	Objetivo	Resultados	Conclusiones
Does the ketogenic diet improve neurological disorders by influencing gut microbiota? A systematic review	Mazandani	2023	Revisión sistemática.	Investigar el efecto de la dieta Cetogénica en la composición y funciones del microbiota intestinal y su influencia en la progresión de las enfermedades neurológicas.	La oxidación aumentada de los PUFA en dieta Cetogénica activan el glutatión peroxidasa, lo cual bloquea los canales de sodio y calcio dependientes de voltaje, regulando los receptores de membrana neuronales, se induce la proteína de desacoplamiento mitocondrial (UCP), lo cual reduce el potencial de membrana mitocondrial, disminuyendo la producción de ROS. La dieta Cetogénica provoca cambios en las especies de microorganismos predominantes en el microbiota después de 3 meses de tratamiento. Aumento de especies como proteobacterias, bacteroides, escherichia, prevotella, faecalibacterium, lachnospira, agaricus y Mirakia, y una reducción de firmicutes, actinobacteria, eubacterium rectale, cronobacter, saccharomyces, claviceps, y akkermansia. Reducción de ácidos grasos de cadena corta en heces.	El tratamiento con dieta Cetogénica es capaz de modificar las especies que forman parte del microbiota intestinal, favoreciendo el incremento de especies vinculadas con mecanismos antiinflamatorios.
Anticonvulsant mechanisms of the Ketogenic diet and caloric restriction	Luna	2020	Revisión bibliográfica	Describir el mecanismo molecular y los posibles genes implicados en los diferentes mecanismos de acción de la dieta Cetogénica.	La DC provoca aumento del metabolismo mitocondrial, y ATP, lo cual favorece la activación de los canales de potasio (K) sensible a ATP, canales que atenúan la excitabilidad neuronal. Aumento de la síntesis de adenosina por incremento de ATP intracelular. Los cuerpos cetónicos proporcionan acetil CoA, inhiben la producción de ROS y el poro	La DC es capaz de disminuir las convulsiones a través de diversos mecanismos como modificación de la expresión génica, cambios en la síntesis de neurotransmisores,

Drug resistant epilepsy and ketogenic diet: A narrative review of mechanisms of action	Priyadarshini	2024	Revisión narrativa	Comprender los complejos mecanismos por los que actúa la dieta Cetogénica, con el	<p>de transición de permeabilidad mitocondrial (mPTP), lo cual protege a la célula del daño oxidativo y de la liberación excesiva de calcio.</p> <p>Los cuerpos cetónicos inhiben la actividad del peróxido de hidrógeno en el hipocampo, mejora de la actividad de la catalasa y reducción de la oxidación del NADH. El BHA cambia la transcripción genética. Aumento de hiperacetilación de histonas, por inhibición de desacetilasas y aumento de antioxidantes endógenos.</p> <p>Aumento de la expresión de proteínas desacoplantes: UCP2, UCP4, y UCP5 en el hipocampo</p> <p>Cambios en la síntesis de neurotransmisores, aumento de GABA, disminución de aspartato y glutamato, inhibición de glutamato descarboxilasa, activación alostérica de los transportadores de glutamato.</p> <p>Inhibición del transportador vesicular de glutamato</p> <p>Aumento de la expresión de NR2</p> <p>Aumento en la expresión del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR).</p> <p>Cambios en el microbiota, aumento de proteobacterias y bacteroidetes y escherichia coli, disminución de bifidobacteria y eubacteria, disminución del pH intestinal.</p> <p>Inhibición de mTOR</p> <p>Inhibición del transportador vesicular de glutamato por inhibición competitiva con los iones cloruros, activadores alostéricos del transportador.</p>	Se cree que los mecanismos de acción de la dieta Cetogénica son diversos, incluidos
					<p>niveles de ATP y modificaciones en el microbiota.</p>	

Higher levels of Bifidobacteria and tumor necrosis factor in children with drug-resistant epilepsy are associated with anti-seizure response to the ketogenic diet	Dahlin	2022	Observacional.	Identificar los cambios en el microbiota intestinal inducidos por dieta Cetogénica y los niveles de citoquinas séricas después de un tratamiento con dieta Cetogénica.	Cambios en niveles séricos de citoquinas, aumento de CCL25, IL-18, e IL-1 alfa, disminución de los niveles de IL-17A, IL-17C, TNF, IL-12B, IL-18R1 y GDNF. Disminución de bifidobacterias, aumento de E coli. Disminución general de los péptidos relacionados con inflamación.	La dieta Cetogénica reduce una bifidobacteria específica que muestra tener una relación con el TNF, la reducción de ambos se asoció en este estudio con la disminución de las convulsiones en los
				fin de ayudar en los avances de la investigación para lograr efectos terapéuticos similares mediante entogues menos estrictos.	Inhibición del glutamato por acetooacetato. Aumento de acetyl CoA y citrato por incremento en la acción del citrato sintetasa, disminuyendo el nivel de oxalacetato, lo cual disminuye a su vez la conversión de glutamato en aspartato, aumentando la tasa de síntesis de GABA a partir de glutamato. Apertura de los canales de potasio sensibles a ATP. Aumento del metabolismo de los astrocitos y adenosina extracelular. Aumento de los niveles de agmatina, inhibidor de receptores de NMDA, adrenalina e histamina. Inhibición de la apertura del mPPTP Inhibición por fosforilación de BAD, evitando su interacción con Bcl-2 Modificación de histonas, promoviendo un incremento en la expresión de antioxidantes. Aumento en la expresión de NAD histona desacetilasa sirtuina 3 (SIRT3) Normalización del sueño REM por aumento de GABA y galanina. Cambios en le microbioma intestinal, reducción de firmicutes y elevación de bacteroides, akkermansia, disulfivibrio y proteobacter.	cambios metabólicos que conducen a una excitabilidad neuronal alterada y niveles de neurotransmisores, función mitocondrial mejorada, lesión neuronal reducida, remodelación de la arquitectura del sueño y una modulación del microbioma intestinal.

Impact of two ketogenic diet types in refractory childhood Epilepsy	Ali M.	2023	Experimental, aleatorizado.	Evaluar la eficacia, seguridad, tolerabilidad a corto y largo plazo de la dieta Cetogénica clásica y la dieta de Atkins modificada en niños con epilepsia refractaria e investigar los cambios electroencefalográficos en estos pacientes.	No se encontró relación entre la cetonuria y el control de las convulsiones. Eficacia demostrada en la reducción de las convulsiones tanto para la dieta Cetogénica clásica como para la dieta de Atkins modificada, 60% de los pacientes con dieta Cetogénica clásica tuvieron una reducción igual o mayor del 50% de convulsiones, frente a los 46.67% con dieta de Atkins modificada que tuvieron el mismo porcentaje de reducción de las convulsiones.	pacientes participantes en el estudio. La dieta Cetogénica es una terapia no farmacológica y no quirúrgica eficaz en el tratamiento de la dieta Cetogénica. En este estudio no se encontró una relación entre los niveles de cuerpos cetónicos y la reducción de las convulsiones.
Insights into the Cellular Interactions and Molecular Mechanisms of Ketogenic Diet for Comprehensive Management of Epilepsy	Amit	2022	Revisión de la literatura.	Analizar el mecanismo molecular de la dieta Cetogénica y su papel en el manejo de la epilepsia y sus comorbilidades.	Inhibición de los receptores AMPA lo cual provoca hiperpolarización e inhibición de la liberación de neurotransmisores excitadores. Aumento de la actividad de la LDH y de la lanzadera lactato astrocito-neurona. Aumento de BDNF e inhibición de la histona deacetilasa de la región cortical. Mayor tasa de conversión de glutamato en GABA por el glutamato descarboxilasa. Aumento de GABA en las vesículas presinápticas que al liberarse activan los receptores gabaérgicos. Activación de los GABA receptores Aumento en la expresión de glutamina sintetasa y glutamato descarboxilasa, lo cual aumenta la síntesis de GABA. Inhibición directa de la vía mTOR. Inhibición de los receptores NMDA dependientes de voltaje, disminuyendo la entrada de iones calcio a la neurona. Inhibición del transportador vesicular de glutamato 1 (VGLUT-1)	El efecto anticonvulsivante de la dieta Cetogénica esta mediado especialmente por los cuerpos cetónicos. Estos afectan fuertemente los procesos fisiológicos, incluida la bioenergética, el estrés oxidativo, la inmunomodulación, la inflamación, el intestino, el comportamiento cerebral, y la protección contra ataques epilépticos.

<p>Keto Clarity: A Comprehensive Systematic Review Exploring the Efficacy, Safety, and Mechanisms of Ketogenic Diet in Pediatric Epilepsy</p>	<p>Fatheem</p>	<p>2024</p>	<p>Revisión sistemática.</p>	<p>Investigar varios tipos de dieta Cetogénica, sus distinciones, efectividad, y su seguridad con respecto a la reducción de las convulsiones.</p>	<p>Inhibición por los cuerpos cetónicos de los canales catiónicos ASIC dependientes de protones. Aumento de la actividad del glutatión peroxidasa en el hipocampo. Cierre de los canales de potasio sensibles a ATP y reducción de la excitación neuronal. Reducción de la expresión de adenosina quinasa. Inhibición de la histona desacetilasa. Inhibición del ensamblaje del inflamosoma NLRP3 Cambios en el microbiota intestinal. La dieta de Atkins modificada es menos restrictiva y más eficaz para combatir las convulsiones.</p>	<p>Mejora del reciclaje del glutamato. Aumento de la síntesis de GABA. Aumento en el número de mitocondrias Aumento de las proteínas desacoplantes en el hipocampo. Aumento en los niveles de glutatión. Inhibición de la producción de inflamosomas con dominio de unión a nucleótidos Cambios en el microbiota intestinal: aumento de Parabacteroides y Akkermansia muciniphila. Cambios en las concentraciones de adipocinas, niveles más elevados de adiponectina y omentina 1, disminución en las concentraciones de Vaspina. Utilizando la dieta Cetogénica clásica un 55% de los pacientes logró una reducción de más del 50% de convulsiones y para los tratados con la dieta de Atkins modificada un</p>
<p>La dieta Cetogénica muestra beneficios terapéuticos prometedores para la epilepsia y los trastornos neurológicos con posibles efectos neuroprotectores.</p>						

					50% de los pacientes obtuvo el mismo resultado. Aumento del sueño de movimientos oculares rápidos (REM)	
Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far	Meira	2019	Revisión bibliográfica.	Analizar la dieta Cetogénica incluidos los posibles mecanismos de acción, aplicabilidad, efectos secundarios y evidencias de su eficacia, y las alternativas más palatables.	Aumento del metabolismo y biogénesis mitocondrial Inhibición de los canales de potasio sensibles a ATP. Elevación de los niveles de GABA en líquido cefalorraquídeo. Disminución de los niveles de aspartato. Aumento de adenosina 1. Cambios en el microbiota intestinal, disminución de la diversidad alfa, aumento de Akkermansia muciniphila y especies Parabacteroides. Cambios en el metaboloma luminal del colon, con disminución de los aminoácidos gamma glutamil en sangre. Reducción periférica y cerebral de IL-1 Inhibición de histonas desacetilasas de clase 1. Aumento en la expresión génica de factores de resistencia al estrés oxidativo La dieta de Atkins modificada es tan eficiente en la reducción de las convulsiones como la dieta Cetogénica clásica con una reducción del más de 50% de las convulsiones	Todos los mecanismos descritos anteriormente conducen a modificaciones sistémicas y a una homeostasis metabólica dinámica donde interaccionan cuerpos cetónicos, glucosa, función mitocondrial, neurotransmisores y modificaciones de los canales, contribuyen al mecanismo anticonvulsivo final de la dieta Cetogénica.
Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations	Zhu	2022	Revisión bibliográfica.	Resumir la experiencia experimental y/o clínica de la eficacia y seguridad de la dieta Cetogénica en diferentes enfermedades y discutir	Cambios en el microbiota intestinal en estudios murinos y humanos, con aumento en las especies Akkermansia y Parabacterias, disminución de la gamma glutamil transpeptidasa, que cataliza la transferencia de grupos funcionales de gamma glutamil de glutatión a un aceptor de aminoácidos que puede producir glutamato.	Como terapia metabólica, la dieta Cetogénica puede funcionar mediante la combinación de mecanismos múltiples y complejos que involucran respuestas

				<p>los posibles mecanismos de acción.</p>	<p>Disminución en la cantidad de microbios proinflamatorios, como <i>Desulfotivibrio</i> y <i>Turichbacter</i>. Aumento en la proporción de <i>firmicutes</i> y <i>bacteroides</i>.</p>	<p>metabólicas, celulares y moleculares, estudios recientes demuestran que el microbiota intestinal juega un papel importante en estos procesos.</p>
<p>Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms</p>	<p>Barzegar</p>	<p>2021</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>Revisar los distintos tipos de dieta Cetogénica y explicar los probables mecanismos bioquímicos implicados en sus propiedades anticonvulsivas</p>	<p>La DC ejerce regulación positiva de genes involucrados en el metabolismo energético. Mejora de la biosíntesis y la densidad mitocondrial. Aumento de reservas energéticas como la de fosfocreatina. La dieta Cetogénica provoca apertura de los canales de potasio con hiperpolarización de la membrana neuronal lo cual reduce la excitabilidad eléctrica en el cerebro y aumento del umbral convulsivo. Activación de los canales de potasio con dominio de 2 poros K2P, estos canales regulados por cuerpos cetónicos y algunos ácidos grasos pueden regular la excitabilidad de la membrana neuronal. Regulación positiva de la descarboxilasa del ácido glutámico que induce la síntesis de GABA, principal neurotransmisor inhibidor del cerebro. Aumento en la actividad de las GABA transaminasas que inhiben la degradación de GABA. Reducción en el contenido de glutamato cerebral, neurotransmisor excitatorio y aumento de la agmatina, inhibidor presente en el hipocampo. Aumento de noradrenalina en el líquido extracelular.</p>	<p>La DC, en sus diferentes variantes parece tener una eficacia similar en el control de las convulsiones en epilepsia refractaria. Los cuerpos cetónicos y los PUFA los cuales son potenciados en DC pueden desempeñar un papel importante en su efecto anticonvulsivo.</p>

Metabolic epilepsies amenable to ketogenic therapies: Indications, contraindications, and underlying mechanisms	Gavrilovici	2021	Revisión bibliográfica	Caracterizar aquellas epilepsias metabólicas que serían susceptibles de ser tratadas con DC y sus mecanismos de acción propuestos	<p>Regulación positiva de la expresión de galanina y del neuropéptido Y, potentes moduladores anticonvulsivos endógenos. Interacción con los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas (PPAR), un grupo de factores de transcripción nuclear que regulan procesos como el estrés oxidativo, la inflamación, la diferenciación celular, etc.</p> <p>Regulación por parte de los PUFA, de PPARy que regula genes antiinflamatorios, antioxidantes y mitocondriales.</p> <p>Los PUFA pueden bloquear los canales de sodio y calcio dependientes de voltaje, activación de canales K₂P y mejor actividad de la Na⁺/K⁺/ATPasa, con un resultado que podría ser reducción de la actividad neuronal.</p> <p>Los PUFA pueden reducir las convulsiones de forma indirecta por inducción de la expresión de las proteínas desacoplantes. La DC regula positivamente la calbindina, que amortigua el calcio intracelular lo que le confiere potencial neuroprotector.</p> <p>La DC inhibe la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial.</p> <p>La DC puede incrementar los niveles de GABA y reducir su degradación en los astrocitos.</p> <p>Reducción de glutamato, por un aumento de su conversión en glutamina.</p> <p>Disminución en la expresión de adenosina quinasa astrocítica, con aumento extracelular de adenosina.</p> <p>Mayor liberación de noradrenalina, anticonvulsivo endógeno.</p>	Un mejor conocimiento de sobre los mecanismos de acción de los tratamientos basados en el metabolismo, como lo es la DC, permitirá mejoras en la eficacia clínica, la tolerancia y la
---	-------------	------	------------------------	---	---	---

					<p>Mayor activación de los canales de potasio sensibles a ATP, mediada por disminución en la ratio ATP/ADP.</p> <p>Inhibición de los canales de Ca dependientes de voltaje.</p> <p>Mayor activación de A1R.</p> <p>Inhibición del glucolisis y la inhibición celular.</p> <p>Niveles elevados de ATP.</p> <p>Mejora en la biogénesis mitocondrial</p> <p>Aumento en la expresión y actividad de proteínas desacoplantes</p> <p>Niveles elevados de glutatión</p> <p>Mayor activación de GPR109A/HCA2, efecto anti-inflamación.</p> <p>Inhibición de NLRP3 con disminución de citoquinas inflamatorias.</p> <p>PUFA elevados, con apertura de los canales de potasio dependientes de voltaje.</p>	<p>calidad de vida de los pacientes</p>
<p>Molecular Mechanisms Underlying the Bioactive Properties of a Ketogenic Diet</p>	<p>Murakami</p>	<p>2022</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>Destacar los últimos hallazgos sobre los mecanismos moleculares de la dieta Cetogénica, y su relación con el epigenoma y el microbioma</p>	<p>Existe similitud entre el butirato y el betahidroxibutirato (cuerpo cetónico), compartiendo la capacidad de inhibir de forma específica la histona desacetilasa de clase I.</p> <p>La aplicación de betahidroxibutirato y el acetato a cortes de la sustancia negra reticulada de ratones, región que se cree que actúa como puerta a la convulsión, redujo la velocidad de activación espontánea de las neuronas.</p> <p>La abundancia de acetil Coa en dieta DC, provoca un mayor uso del oxalacetato en el ciclo de Krebs, con menos disponibilidad de este para la reacción del aspartato aminotransferasa.</p> <p>Aumento de la síntesis de GABA, a partir de que el glutamato estará menos disponible</p>	<p>Resulta de particular importancia que los cuerpos cetónicos sean capaces de modificar la expresión génica a través de modificaciones a la cromatina, es crucial determinar que moléculas son el objetivo, y en qué condiciones.</p>

The impact of microbiota and ketogenic diet	Diaz-Marugan	2024	Revisión bibliográfica	Resumir lo que hasta ahora se conoce sobre los cambios en el	<p>para convertirse en aspartato y queda disponible para la acción de la glutamina sintetasa y glutamato descarboxilasa. Aumento de la actividad gabaérgica, pero no glutamatergica en el hipocampo con DC mediado por Nrg1/ErbB4.</p> <p>3 meses de DC modifico la expresión del cotransportador 2 de cloruro de potasio (KCC2), pero no la del transportador de 1 de Na-K-Cl (NKCC1) en giro dentado y corteza cerebral de ratas explica un aumento de actividad gabaérgica con resultado anticonvulsivo.</p> <p>Modulación de la liberación vesicular de glutamato con el consecuente control de las convulsiones mediada por acetoacetato. Incremento en la síntesis y liberación de la adenosina.</p> <p>Aumento en la apertura de los canales de potasio sensibles a ATP.</p> <p>Cambios en el microbioma intestinal distinto de una dieta simplemente alta en grasas, con aumento de células Th17 en niños con epilepsia refractaria alimentados con DC.</p> <p>Aumento en el microbiota de las especies Akkermansia muciphila y parabacteroides. Reducción de la gamma glutamilación bacteriana.</p> <p>No hay consenso definitivo en las revisiones sistemáticas sobre los cambios en el microbiota de humanos y animales, la respuesta a los microbios intestinales no es la misma entre especies</p>	Mediante el análisis de la composición del microbiota antes y después de 6 meses de intervención con DC, se encontraron	Cada vez hay más pruebas de que el microbiota intestinal
---	--------------	------	------------------------	--	---	---	--

<p>interventions in the management of drug-resistant epilepsy.</p>				<p>microbiota intestinal y las dietas Cetogénica, con énfasis especial en los pacientes con epilepsia refractaria.</p>	<p>diferencias entre los respondedores y no respondedores, los que no respondieron mostraron niveles elevados de clostridiales, ruminoococaceae, rikenellaceae, lachnospiraceae y alistipes. En un estudio controlado aleatorio en pediátricos, la dieta de Atkins modificada y la dieta de bajo índice glicémico no fueron tan eficientes en el control de las convulsiones como la dieta Cetogénica clásica. Se ha sugerido que el microbiota intestinal puede influir en el fenotipo y la función de las respuestas de las células inmunes sistémicas y mucosas y la función del SNC a través de la diseminación de productos o metabolitos bacterianos. Akkermansi muciniphila y parabacteroides parecen relacionarse con una reducción en las convulsiones en experimentos con ratas.</p>	<p>desempeña un papel importante en la epilepsia resistente a los medicamentos y un mediador esencial de los efectos de la dieta en el organismo del huésped. La nutrición es actualmente un enfoque que puede complementar o ser una alternativa terapéutica en las enfermedades neurológicas.</p>
<p>The Metabolic Role of Ketogenic Diets in Treating Epilepsy</p>	<p>Imdad</p>	<p>2022</p>	<p>Revisión bibliográfica.</p>	<p>Identificar el papel metabólico de la dieta Cetogénica en la epilepsia</p>	<p>La DC promueve la activación de los receptores inhibidores de adenosina A1 (A1R) mediante la desfosforilación del ATP extracelular a adenosina. Activación de los GIRK, canales de potasio rectificadores internos acoplados a proteína G. La DC puede vincular la activación de los canales potasio sensibles a ATP (K_{ATP}) con la activación de A1R. Las especies reactivas de oxígeno (ROS) pueden reducirse mediante modificaciones metabólicas en DC. DC regula el escudo antioxidante aumentando el suministro del glutatión y protegiendo el ADN mitocondrial del estrés oxidativo.</p>	<p>La DC ha demostrado ser bastante eficaz en el manejo de la dieta refractaria, pero se necesita más investigación para evaluar la eficacia de la terapia con esta dieta y su mecanismo preciso.</p>

					<p>DC regula la proteína de acoplamiento de las mitocondrias, lo que reduce inversamente la producción de ROS y proporciona resistencia contra las convulsiones episódicas.</p> <p>El betahidroxiubutirato (BHB) actúa como actividad pleiotrópica hacia las histonas desacetilasas e interactúa con las células inmunes.</p> <p>No hay pruebas de que la DC disminuya de forma significativa el pH del cerebro.</p> <p>La DC se relacionó con una mejora de los mensajeros químicos en el cerebro, GABA_A, agmatina, monoaminas y una reducción de la irritabilidad de las neuronas.</p> <p>La cetosis reduce las cantidades de aspartato, lo cual implica aumento del glutamato disponible para convertirse en glutamina, la cual se convierte en GABA.</p> <p>La DC estimula la sobreexpresión de proteínas como los neuropéptidos</p>	
--	--	--	--	--	---	--

4.2. Resumen de resultados

En resumen, se eligieron para el análisis en este estudio 14 artículos, los cuales se correspondieron con 2 revisiones sistemáticas, 1 estudio observacional, 1 ensayo clínico aleatorizado y 10 revisiones bibliográficas.

Se desarrollan en el apartado de la discusión los mecanismos de acción que se encontraron de forma más reiterada en los artículos seleccionados, y que parecen tener la mayor cantidad de evidencia y aceptación hasta este momento.

Se analiza la capacidad de la dieta cetogénica de inducir cambios metabólicos que incluyen modificaciones sobre canales iónicos, cambios en los niveles de neurotransmisores a nivel cerebral, el efecto de la restricción de la vía glucolítica y las consecuencias sobre el ciclo de Krebs y la cadena transportadora de electrones, el cambio en los niveles de energía lo cual se conecta con varios de los mecanismos que se desarrollan en esta revisión, cambios epigenéticos y cambios en la propia expresión génica, modificación alostérica de enzimas con funciones centrales en el metabolismo, así como los posibles mecanismos a través de los cuales la microbiota podría tener un papel relevante en el control de la epilepsia refractaria.

5. Discusión

Comprender los posibles mecanismos de acción de la dieta cetogénica frente a la epilepsia refractaria requiere también la comprensión de la epilepsia y la epileptogénesis, no partiendo de antiguas creencias que definían este padecimiento como un defecto en la conducción eléctrica entre neuronas simplemente, sino entendiendo que la epilepsia es la consecuencia de una alteración en la función cerebral, mayoritariamente la neocorteza y el hipocampo, aunque se describen en algunos casos lesiones subcorticales a nivel del tálamo.

Se trata de procesos moleculares y celulares, en donde hay una descarga anormal y exagerada de una población de neuronas, por mecanismos que no son actualmente del todo conocidos, sí es posible afirmar que existe en muchos casos un componente genético en el que una mutación provoca un defecto en el funcionamiento o expresión de proteínas específicas con funciones relevantes en el control de la excitabilidad neuronal, se asocia también a injurias al sistema nervioso central, errores innatos del metabolismo y factores ambientales que pueden ser determinantes en la expresión de las crisis epilépticas.

En relación con la epilepsia de origen puramente genético o idiopática, se la asocia mayoritariamente a mutaciones en genes que codifican la expresión de proteínas de membrana que forman parte de los canales iónicos, se les conoce en conjunto como canalopatías.

Se ha postulado que en el caso de la aparición de la epilepsia como consecuencia a un traumatismo craneoencefálico podría tener como base de igual manera un defecto genético que predetermine en el individuo una cantidad disminuida de interneuronas, que, al ser además afectadas por un traumatismo, tendrían una disminución de su actividad natural como inhibidoras de la excitación neuronal, con lo que se presentaría un foco epiléptico.

Las alteraciones genéticas también se asocian con defectos en el metabolismo de la neurona y con disfunción mitocondrial, así como la pérdida de estas células de forma selectiva.

Un elemento considerado central en relación a la epileptogénesis, es la alteración del control excitación-inhibición de la neurona, la comunicación correcta entre neuronas requiere un equilibrio entre estas señales, la alteración en los niveles circulantes y cerebrales de los neurotransmisores como moléculas con gran responsabilidad en mantener este balance se estudia como uno de los elementos clave de este proceso, siendo objeto de intensa investigación los propios neurotransmisores, las neuronas secretoras para cada uno de ellos, así como sus receptores.

Numerosos estudios explican que la actividad gabaérgica evita la hiperexcitabilidad neuronal, mientras que la activación glutamatérgica por el contrario la induce, sin embargo se ha observado también que la neurotransmisión gabaérgica podría ser excitatoria en ciertas condiciones,

cambiando su modo de actuación, parece existir una relación importante entre el estado funcional de la neurona y la activación de los receptores GABA, con lo que debemos considerar a la actividad gabaérgica y el papel de los neurotransmisores en general desde una perspectiva dinámica y muy compleja.

La disfunción mitocondrial se ha descrito como un trastorno muy frecuente asociado a la epileptogénesis (más del 60% de los trastornos de la función mitocondrial se presentan con convulsiones), siendo el organelo celular que aloja las vías metabólicas de obtención final de la energía disponible para las células la consecuencia será una mala o pobre metabolización de la energía a nivel celular con el consecuente déficit de ATP (adenosin trifosfato), hecho que ha sido vinculado ampliamente en la literatura con el proceso de epileptogénesis, así como también con la generación de cantidades elevadas de especies reactivas de oxígeno lo cual es muy característico en una mitocondria disfuncional, que podrían exceder la capacidad de los sistemas antioxidantes endógenos, generando importantes daños a la membrana e integridad neuronal, teniendo como resultado la pérdida celular a través de la apoptosis.

En este capítulo se discuten a continuación los resultados obtenidos en los 14 artículos seleccionados para el análisis, con la finalidad de contestar a cada uno de los objetivos planteados en la investigación, siendo el eje central los mecanismos de acción de la dieta cetogénica frente a la epilepsia refractaria propuestos en las fuentes seleccionadas.

Se plantean una amplia cantidad de mecanismos posibles a través de los cuales la dieta cetogénica ejerce una acción anticonvulsivante en los pacientes epilépticos refractarios tratados con la versión clásica o algunas de sus variantes, sin embargo resulta muy difícil discriminar cuales de estos posibles efectos benéficos están directamente relacionados con el aumento en sangre de los cuerpos cetónicos, inicialmente se les considero como los efectores únicos de los cambios metabólicos atribuidos a la dieta cetogénica sobre el control de las convulsiones, hoy se estudian también otras moléculas que podrían explicar estos efectos.

En 1921 el Dr. Wilder introdujo la hipótesis de que el ayuno inducía un efecto beneficioso relacionado con la cetonemia en pacientes con epilepsia, y propuso que la dieta cetogénica habría tenido efectos similares debido a su propiedad de inducir un estado de cetosis(Díaz-Marugán et al., 2024), la falta de hidratos de carbono estimula la liberación de los ácidos grasos almacenados en el tejido adiposo, los cuales no son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, pero si a partir de ellos se obtiene acetil CoA, el cual estará disponible para sintetizar cuerpos cetónicos en el hígado, estos si son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica para luego restituirse en acetil Coa nuevamente, el cual entrará al ciclo de Krebs para terminar convertido en ATP, siendo una alternativa energética para el cerebro y otros tejidos en ausencia de hidratos de carbono por ayuno o por la aplicación de una dieta cetogénica.

Algunas fuentes señalan que los efectos beneficiosos de los cuerpos cetónicos probablemente estén mediados por múltiples objetivos moleculares y mecanismos paralelos y potencialmente sinérgicos (Gavrilovici & Rho, 2021), actuando como veremos en este análisis como metabolitos que modifican la dinámica energética cerebral, capaces de interactuar con proteínas de membrana, inducir genes específicos relacionados con el metabolismo energético o participar en vías de señalización ampliamente investigadas por su relación con la epileptogénesis. Se considera un concepto ampliamente aceptado que la cetosis crónica estabiliza y reduce la excitabilidad de la sinapsis elevando la reserva energética cerebral, sin embargo en varios de los estudios consultados no se encontró evidencia de correlación entre el nivel de cuerpos cetónicos en sangre (cetonemia), la excreción en orina de cuerpos cetónicos (cetonuria), y el control de las convulsiones en epilépticos refractarios (D'Andrea Meira et al., 2019; El-Shafie et al., 2023; Murakami & Tognini, 2022; Rubio et al., 2020).

Una de las variantes de la dieta cetogénica en la que no se induce cetosis, la dieta de bajo índice glicémico es utilizada actualmente con buenos resultados en el manejo de la epilepsia refractaria. En un estudio realizado en niños entre 1.5 y 17 años con 42 participantes, se encontró que más del 70% de los participantes tuvieron una reducción de sus convulsiones en más del 50%, un resultado similar se obtuvo en un estudio de cohorte realizado en Italia en individuos de 11.3 a 22 años (Díaz-Marugán et al., 2024).

La efectividad de esta variante de bajo índice glicémico y la no correlación descrita entre cetosis y control de convulsiones en tratamiento con dieta cetogénica que en muchos estudios se establece, refuerza las teorías planteadas de que el efecto de la dieta cetogénica como anticonvulsivante no se debe de forma exclusiva a la síntesis aumentada de cuerpos cetónicos, sino a cambios metabólicos más profundos (Murakami & Tognini, 2022). Las divergencias en los estudios respecto a la correlación cetosis-efecto anticonvulsivante puede deberse sin embargo a diferentes factores relacionados a la metodología de cada estudio, las diferencias en las concentraciones de cuerpos cetónicos utilizados mayoritariamente como suplementos en algunos ensayos clínicos, así como de la composición de la dieta elegida en cada caso (D'Andrea Meira et al., 2019).

Con independencia de que los cuerpos cetónicos no sean el único mecanismo a través del cual la dieta cetogénica sea probablemente útil en el control de las convulsiones, se han descrito varios mecanismos que sugieren cambios específicos en el metabolismo cerebral mediados de forma directa por alguno de ellos.

En estudios de experimentación con ratones portadores de la mutación *kcna-1* (ratones denominados knock out, con mutaciones específicas en genes implicados en la excitabilidad y metabolismo neuronal) suplementados con cuerpos cetónicos, se obtuvo como resultado una

atenuación de los eventos similares a convulsiones electrográficas, aunque no existe un consenso a este respecto (D'Andrea Meira et al., 2019; Murakami & Tognini, 2022).

Se ha sugerido que uno de los mecanismos a través de los cuales los cuerpos cetónicos reducen las convulsiones en la epilepsia refractaria es por la inducción de cambios en los niveles circulantes de mensajeros químicos en el cerebro como GABA, glutamato, agmatina, y monoaminas (Imdad et al., 2022).

Diversos estudios sostienen que un aumento de los niveles de acetoacetato en sangre favorece el uso del glutamato por parte de los astrocitos para la producción de glutamina, la cual es precursora de GABA, con lo cual se incrementan los niveles sinápticos de este neurotransmisor inhibitorio, favoreciendo también la activación de sus receptores, a la vez disminuyen los niveles de glutamato, con lo que se amortigua la actividad convulsiva (Kumar et al., 2022; Mishra et al., 2024).

El cuerpo cetónico acetoacetato es capaz de actuar como un inhibidor competitivo de los iones cloruros en la sinapsis neuronal, impidiendo el efecto alostérico positivo de estos iones sobre el transportador vesicular de glutamato (VGLUT2) el cual es crucial para la liberación de este neurotransmisor excitador. (Kumar et al., 2022; Mishra et al., 2024).

Algunos estudios señalan como otro cuerpo cetónico, el betahidroxibutirato, es capaz de inhibir los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) dependientes de voltaje, un tipo de receptor ionotrópico. Este tipo de receptor sufre un cambio conformacional por la unión del glutamato, permitiendo la entrada de los cationes calcio y sodio favoreciéndose la excitabilidad neuronal. Su inhibición reduce la disponibilidad sináptica del glutamato, su transporte vesicular, y la excitación causada por la entrada del calcio a la neurona (D'Andrea Meira et al., 2019; Kumar et al., 2022).

Uno de los mecanismos más discutidos atribuido a los cuerpos cetónicos es el de estimular la apertura de los canales de potasio sensibles a ATP, incluyendo los de dominios de 2 poros (K2P) los cuales provocan un flujo continuo de iones de potasio a través de la membrana celular, necesario para mantener un potencial de reposo hiperpolarizado regulando la excitabilidad de la membrana neuronal, pero este efecto también se le atribuye a ciertos ácidos grasos (Barzegar et al., 2021; D'Andrea Meira et al., 2019), los ácidos grasos son moléculas que por sus propiedades físico-químicas pueden interaccionar con canales iónicos, en el caso específico del valproato por citar un ejemplo concreto, es un medicamento anticonvulsivante muy utilizado en el manejo de la epilepsia y otros trastornos, y consiste en un ácido graso de cadena corta derivado del ácido valérico que interacciona con los canales de sodio como uno de sus mecanismos de acción, con lo que es razonable atribuir a los ácidos grasos presentes en la dieta esta capacidad.

Los canales de potasio son los canales iónicos más abundantes, selectivos para los iones de potasio, que pasan a través de los poros característicos de su estructura, mantienen o restauran el potencial de reposo en las células. Los canales de potasio sensibles a ATP son activados al

hidrolizarse este y aumentar los niveles de adenosina (por la separación de los grupos fosfato), aumentará entonces también la expresión de los receptores correspondientes A₁ (receptores adenosina 1), los cuales provocarán un cambio en la conformación de los canales de potasio (lo que determina un cambio en su comportamiento) y su apertura, con lo cual saldrá potasio al espacio extracelular siguiendo su gradiente electroquímico, disminuyendo así el potencial de membrana, regresando la neurona despolarizada al estado de reposo.

Se ha descrito también que los cuerpos cetónicos son capaces de reducir la expresión de la enzima adenosina quinasa, favoreciendo por el contrario la expresión de los receptores adenosina A₁, modulando la vía de señalización mediada por Adenosina, la activación de estos receptores Adenosina A₁ ha demostrado un efecto anticonvulsivante en animales de laboratorio.(Fei et al., 2020).

La adenosina quinasa es la enzima reguladora del metabolismo de la adenosina, induce la disminución de su actividad por fosforilación, múltiples líneas de investigación han podido demostrar un deterioro progresivo de su mecanismo de regulación en la progresión de la epilepsia.(Ruskin et al., 2020).

La adenosina juega además un importante papel en la modulación de la metilación del ADN, es un producto final de la S-adenosilmetionina dependiente de reacciones de transmetilación, un defecto en la regulación de la Adenosina quinasa o deficiencia de adenosina, incrementa las reacciones de transmetilación, lo que tendrá como consecuencia un ADN hipermetilado, lo cual se vincula potencialmente con epileptogénesis (Chen et al., 2019).

La hipermetilación global del ADN ha sido probada en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y en ratas post status epilepticus, la Adenosina ejerce un papel crucial en la regulación endógena de la actividad de las ADN metiltransferasas, enzimas encargadas de metilar zonas del ADN para controlar su función.

Un estudio reciente utilizó como preventivo de este patrón hipermetilado de ADN a la dieta cetogénica, vía incremento de la adenosina, consiguiéndose un patrón normal de metilación (Chen et al., 2019).

Algunos autores señalan como el betahidroxibutirato es capaz de disminuir el estrés oxidativo, pero plantean también mecanismos diferentes.

Es importante considerar en primer lugar que la oxidación de cuerpos cetónicos implica una menor utilización de oxígeno y por lo tanto su uso como sustrato implicaría per se una producción de ROS disminuida en comparación con la cantidad que se produce por oxidación de glucosa. La relación H:C de los cuerpos cetónicos es menor que en el piruvato (producto final de la vía glucolítica en el citoplasma), con lo que se trata de compuestos reducidos capaces de producir

energía, pero con un consumo de oxígeno menor (la oxidación de un mol de glucosa consume seis moléculas de oxígeno, en cambio cada molécula de betahidroxiacetato requiere solo dos moléculas de oxígeno).

Otro de los mecanismos propuestos para explicar el papel protector de los cuerpos cetónicos frente al exceso de radicales libres y el estrés oxidativo es a través de la inhibición de las histonas desacetilasas de clase I, y la interacción con varios factores de transcripción.

Los factores de transcripción son moléculas de naturaleza proteica que pueden unirse al ADN y activar o inhibir la expresión genética, uno solo de ellos puede unirse a varios puntos del genoma y controlar varias funciones a través de su actividad sobre los genes.

Las histonas desacetilasas son proteínas con actividad enzimática, su papel es retirar los grupos acetilo de los residuos de lisina y arginina de las histonas (proteínas estructurales que se unen al ADN). La acetilación es un proceso celular normal que neutraliza la carga positiva característica de las histonas, esto es necesario para la transcripción génica, ya que el mantenimiento de estas cargas positivas mantiene fuerte la interacción de los grupos amino en los residuos de aminoácidos de las histonas y la carga negativa de los grupos fosfato del ADN, si se mantienen fuertes estas interacciones no se relaja la cromatina, y no se puede iniciar la transcripción del ADN, la neutralización de las cargas positivas de las histonas por acetilación por el contrario favorecen el relajamiento de la cromatina y la transcripción, lo cual favorece la expresión génica. La inhibición de las histonas desacetilasas por parte del betahidroxiacetato se asocia positivamente con la expresión de factores de resistencia al estrés oxidativo y a la eliminación directa de especies reactivas de oxígeno, de forma específica el H_2O_2 (peróxido de hidrogeno) a través de un efecto alostérico positivo sobre la actividad de la catalasa (D'Andrea Meira et al., 2019; Kumar et al., 2022).

Varios mecanismos de acción anticonvulsivante se centran por el contrario en los ácidos grasos de cadena larga (PUFA) los cuales son el principal sustrato energético en la dieta cetogénica, se ha demostrado en varios estudios que podrían activar el receptor activado por el proliferado de peroxisomas (PPAR) el cual regula a su vez genes que expresan sustancias antiinflamatorias (Barzegar et al., 2021; Rubio et al., 2020; Zhu et al., 2022).

Los PPAR son factores de transcripción con dominios capaces de unirse a ligandos capaces de regular el metabolismo energético, por su capacidad de inducir la proliferación de peroxisomas son moléculas claves en la homeostasis energética y la síntesis de enzimas antioxidantes, se les conoce gran afinidad con compuestos lipofílicos sintéticos o naturales, lo que explica la posible activación por parte de los ácidos grasos.

Otro factor de transcripción estudiado es el factor nuclear eritroide similar al factor 2 (NRF2), permanece inhibido, pero se activa por estrés oxidativo, induce la expresión de proteínas

antioxidantes, se ha podido comprobar su actividad en experimentos realizados con ratas de laboratorio, se le asocia con la renovación y regeneración de varios tipos de células madre en el adulto, efectos que se han descrito ocurren en presencia de elevación de acetoacetato.(Andersen et al., 2023).

Se ha estudiado también la influencia de la dieta cetogénica en otras proteínas con gran actividad metabólica como mTOR (objetivo de la rapamicina en humanos) una proteína quinasa con variadas funciones reguladoras en el organismo, como crecimiento celular, síntesis proteica, pero también se la ha relacionado con la epileptogénesis. Diversas fuentes señalan que la dieta cetogénica es capaz de inhibir mTOR, esto se debe mayoritariamente a la restricción de algunos aminoácidos como la leucina y glucosa que son necesarios para la activación de la proteína.

En otros estudios se plantea que los PUFA son capaces de regular algunos canales iónicos, efecto mediado por el aumento en las cantidades de ATP , bloqueando los canales de calcio dependientes de voltaje, o activando los canales de potasio (K) con dominio de dos poros, atenuándose por ambos mecanismos la excitabilidad neuronal (Barzegar et al., 2021; D'Andrea Meira et al., 2019).

Los canales de calcio dependiente de voltaje al abrirse permiten la entrada de calcio al interior de las neuronas provocando despolarización sostenida e hiperexcitabilidad, se ha descrito que los ácidos grasos, de forma más específica los insaturados, pueden unirse a estas proteínas de membrana, provocando un cambio en su conformación, y por ende en su función, con lo que se inhibe su apertura y el paso de los iones calcio al espacio intracelular.

Los canales de potasio dependientes de voltaje son proteínas integrales de membrana, producen la salida del potasio al espacio extracelular, hiperpolarizan la membrana celular y se oponen a la activación de los canales de calcio. Son verdaderos sensores del estado energético de la célula, deben su nombre a que son activados por elevados niveles extracelulares de ATP y niveles bajos de esta molécula energética en el citosol, el cierre de estos canales despolariza la membrana y permite la entrada del calcio al espacio intracelular.

El estado energético celular parece tener un lugar relevante en el control de la hiperexcitabilidad neuronal, han sido ampliamente estudiadas a este respecto moléculas que tienen la capacidad de almacenar energía y cuyos niveles son un importante medidor del estado energético celular, como es el caso del ATP y el NAD⁺/NADH (dinucleótido de nicotinamida oxidado/dinucleótido de nicotinamida reducido).

El NAD es una molécula imprescindible para la formación de ATP y un factor limitante para muchas funciones en la mitocondria, incrementos de NAD se asocian con una mejora de la función mitocondrial y protección frente al daño por el estrés oxidativo, estudios in vitro utilizando cuerpos

cetónicos han demostrado como éstos han favorecido los procesos de respiración celular incrementando la ratio $NAD^+/NADH$ en la mitocondria (Elamin et al., 2020) El metabolismo energético puede favorecer el proceso inflamatorio si hay cambios desfavorables en la ratio $NAD^+/NADH$.(Gough et al., 2021).

La Lactato deshidrogenasa cataliza la reacción reversible a través de la cual se oxida lactato a piruvato mediada por NAD, los cuerpos cetónicos actúan como efectores alostéricos negativos de la enzima Lactato Deshidrogenasa, con lo cual disminuye la velocidad de depleción del NAD, provocando hiperpolarización de la membrana celular y supresión de las convulsiones.

La dieta cetogénica es capaz de aumentar la disponibilidad de NAD en el cerebro por esta acción sobre el lactato deshidrogenasa, lo cual tiene una relación muy directa con la activación de vías de respuesta a la inflamación, los mecanismos de reparación del ADN y el control del ritmo circadiano (Pietrzak et al., 2022)

Unos de los mecanismos anticonvulsivantes más estudiados en la dieta cetogénica es la disminución en el metabolismo de la glucosa o efecto inhibitorio sobre la glucólisis, se ha demostrado en modelos experimentales una disminución del umbral convulsivo con la administración de 2-desoxi-D-glucosa (análogo estructural de la glucosa que inhibe la glucólisis regulando a la hexoquinasa, compite con la glucosa para unirse a la enzima, pero no se obtiene energía a través de esta molécula), demostrándose que la dieta cetogénica es capaz de inhibir la vía glucolítica por lo que se conoce como inhibición por disponibilidad de sustrato, ya que provee un sustrato diferente a la glucosa como fuente energética primaria inhibiéndose las enzimas reguladoras de la vía glucolítica, lo que tendrá como consecuencia la apertura de los canales de potasio sensibles a ATP y la repolarización de la membrana celular (D'Andrea Meira et al., 2019; Mishra et al., 2024).

Barzegar y colaboradores explican que la inhibición de la vía glucolítica representa un mecanismo de acoplamiento rápido entre el metabolismo y la excitabilidad eléctrica que previene la actividad neuronal excesiva.(Barzegar et al., 2021).

Esta capacidad de la dieta cetogénica en producir cambios en el metabolismo cerebral se fundamenta para varios autores en cambios en la expresión génica, y un aumento en la expresión de proteínas UCPs (proteínas desacoplates de la cadena transportadora de electrones) con lo que disminuye la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) a nivel del sistema nervioso central y la oxidación que puede dañar la integridad neuronal.(Diaz-Marugan et al., 2024; Rubio et al., 2020).

Las proteínas desacoplates son transportadoras de aniones, desacoplan la producción de ATP de la respiración mitocondrial, esto es relevante para la estabilidad celular porque el flujo de

protones a través de la membrana mitocondrial no se acopla de forma perfecta a la fosforilación oxidativa, algunos protones pueden escapar a la secuencia de los complejos de la cadena transportadora de electrones, interactuar con el oxígeno y dar origen a especies reactivas de oxígeno, la generación de estas especies a pequeña escala tiene efectos benéficos para el metabolismo celular, pero fuera de control provoca daños a la membrana y muerte celular prematura, lo cual en el caso de las neuronas es aún más importante, en algunos estudios se señala que los ácidos grasos son capaces de inducir una mayor expresión de estas proteínas desacoplantes, con un importante papel en la protección celular frente al estrés oxidativo(Hirschenson et al., 2022).

Un mecanismo también muy discutido y reiterado en las diferentes fuentes es la capacidad de la dieta cetogénica de favorecer un aumento o disminución de neurotransmisores a nivel del sistema nervioso central, un estudio realizado con ratones alimentados con dieta cetogénica mostró un aumento en las proporciones GABA/glutamato en el hipocampo, demostrándose una disminución en el análisis metabolómico de los aminoácidos gamma glutamilados (son convertidos en glutamato dentro de la célula por la enzima 5-oxoprolinasa), y una disminución en la expresión de la enzima gamma glutamil transpeptidasa, la cual también favorece la síntesis de glutamato.(Barzegar et al., 2021; Mishra et al., 2024).

Existe evidencia en ensayos clínicos de niveles elevados de GABA en el líquido cefalorraquídeo de pacientes tratados con dieta cetogénica (D'Andrea Meira et al., 2019; Kumar et al., 2022), vinculándose este efecto gabaérgico con una mayor activación de la enzima glial glutamina sintetasa (enzima que convierte al glutamato en glutamina).

Estudios realizados con isótopos (se marca una molécula y se la distingue con un color específico, lo cual permite seguir el rastro de sus diferentes elementos en el organismo), utilizaron glucosa y acetato marcados, tuvieron como resultado que el carbono encontrado en GABA en estado de cetosis, provenía del acetato, lo cual apoya las teorías que sostienen que la actividad anticonvulsivante de los cuerpos cetónicos, no es exclusiva del Betahidroxibutirato (Pietrzak et al., 2022)

En un estudio se evidenció que los ácidos grasos de cadena media, octanoico y decanoico, favorecieron también un aumento en la expresión de la enzima citrato sintasa del ciclo de Krebs y el complejo I de la cadena transportadora de electrones, lo cual se traduce en la célula como un aumento en la necesidad de actividad mitocondrial, favoreciendo así la génesis de nuevas mitocondrias por disponibilidad de sustrato.

Uno de los mecanismos que más se repite en la literatura es el efecto de la dieta cetogénica sobre la microbiota intestinal con cambios en el metaboloma luminal del colon, en varios estudios realizados en ratones y en humanos alimentados con dieta cetogénica se obtuvo como resultado

una reducción de las especies en general, y un aumento de *Akkermansia muciniphila* y *Parabacteroides*, disminución de firmicutes y microbios proinflamatorios como *Desulfovibrio* y *Turicibacter* (D'Andrea Meira et al., 2019; Zhu et al., 2022).

En un estudio se comparó la microbiota fecal de dos grupos de pacientes alimentados con dieta cetogénica, un grupo que respondió a la dieta tuvo aumento de bacteroides y disminución de firmicutes, en el grupo no respondedor se vio aumento de clostridios y ruminococos, con lo que resulta evidente que el cambio en el patrón alimentario que representa la dieta cetogénica tiene potencial para modificar el microbioma.

Podemos establecer la conexión entre cambios en la microbiota y efectos anticonvulsivantes observando los resultados de un estudio realizado con ratones de laboratorio, tan solo después de 4 días alimentados con dieta cetogénica, se evidenció un aumento en las especies *Akkermansia muciniphila* y *Parabacteroides*, se pudo asociar el aumento de estos dos géneros con una disminución concomitante del nivel de la enzima γ glutamil transpeptidasa, lo cual sugiere que el cambio en los niveles sanguíneos de algunos neurotransmisores con importante actividad excitatoria-inhibitoria neuronal pudieran estar influidos por cambios en la microbiota intestinal mediados por cambios en la actividad enzimática (D'Andrea Meira et al., 2019; Rubio et al., 2020; Zhu et al., 2022).

Existe un elemento central a considerar en esta discusión, y es el hecho de que el cambio en los niveles energéticos, el cambio en el sustrato preferente para la síntesis energética, al final es el eje central alrededor del cual giran la mayoría de los mecanismos descritos, se trata de un entramado molecular que involucra básicamente a la inhibición de la glucólisis, y a metabolitos efectores como los cuerpos cetónicos y los ácidos grasos, los cuales son capaces de proveer grandes cantidades de ATP, se ha demostrado a través de estudios electrográficos en ensayos clínicos como las crisis epilépticas representan un elevado consumo energético para el cerebro, bajos niveles energéticos en el espacio extracelular inhiben la apertura de los canales de potasio, impidiendo que la neurona pueda ser repolarizada, convirtiéndose en un círculo vicioso, en donde el déficit energético resulta un punto crítico en el patrón convulsivo.

A esto se adicionan las propiedades que tienen tanto los cuerpos cetónicos como los propios ácidos grasos de actuar como ligandos con capacidad para interactuar con una gran cantidad de metabolitos, neurotransmisores, proteínas integrales de membrana o enzimas las cuales van a modificar su conformación y funcionamiento en muchos casos atendiendo a los niveles energéticos celulares, así como su capacidad de modificar la expresión de genes involucrados en vías metabólicas y de señalización implicadas en el control de la homeostasis celular.

En atención a otros objetivos también planteados en este estudio se ha discutido la eficacia de la dieta cetogénica en los diferentes grupos etarios, la mayoría de los estudios se centran en población pediátrica, esto puede estar influido por la adherencia a la dieta, mucho más difícil en adolescentes y adultos, lo cual provoca una alta tasa de abandonos en los estudios realizados en humanos, algunas fuentes sugieren una mayor eficiencia de los transportadores de cuerpos cetónicos de monocarboxilatos en la edad pediátrica.

Sin embargo, en las diferentes fuentes consultadas se demostró eficacia muy similar en los diferentes grupos de edad, en un estudio realizado en pacientes entre 15 y 86 años con tiempos de tratamiento que oscilaron entre 3 y 36 meses, la proporción de pacientes que mostraron una reducción mayor al 50% en su patrón de convulsiones osciló entre el 20 y el 70%, una tasa de ausencia de convulsiones entre 7% y 30%, y una tasa de abandono entre 12.5% y 82%. (D'Andrea Meira et al., 2019).

En otro estudio realizado integrando adolescentes (12-18 años) y mayores de 18 años, se observó que un 49% de los individuos tuvieron una reducción mayor al 50% en su patrón de convulsiones, viéndose un 13% de los participantes totalmente libre de convulsiones durante el estudio. (Barzegar et al., 2021).

La modalidad de dieta cetogénica de Atkins modificada (MAD), se ha probado en cohortes de adultos con resultados prometedores, en un ensayo clínico aleatorizado se observó cómo el 50% de los participantes tuvo una reducción en su patrón de convulsiones superior al 50%, mientras que en otro estudio observacional realizado también en adultos se vio un resultado similar, 36% de los pacientes con epilepsia refractaria tuvieron una reducción mayor al 50% en su patrón de convulsiones, un 16% estuvo totalmente libre de convulsiones a los 3 meses de tratamiento. (D'Andrea Meira et al., 2019).

Se atribuye a la dieta cetogénica clásica una mayor actividad anticonvulsivante, sin embargo, las variantes más utilizadas, Atkins modificada (MAD), de ácidos grasos de cadena media y de bajo índice glicémico han demostrado eficacia similar, lo cual es prometedor, ya que la adherencia a la dieta cetogénica clásica resulta muy difícil para los pacientes, lo que determina una alta tasa de abandono de la terapia.

En un metaanálisis de 70 estudios realizados en niños se comparó la eficacia de la dieta cetogénica clásica y la variante MAD, se concluyó en que no hubo diferencia significativa entre las tasas de disminución de las convulsiones para ambas dietas, viéndose para las 2 modalidades una reducción de las convulsiones superior al 50% a los 3 meses y superior al 90% a los 6 meses de tratamiento en el 65% de los participantes. (D'Andrea Meira et al., 2019).

En otro estudio se comparó la eficacia de la dieta cetogénica clásica (DCC) frente a la variante de ácidos grasos de cadena media (MCTD), no encontrándose diferencias significativas en la reducción del patrón de convulsiones entre ambos grupos a los 3 meses DCC 66.5%, MCTD 68.9%, a los 6 meses DCC 48.5%, MCTD 67.6% y a los 12 meses DCC 40.8% y MCTD 53.2% (Barzegar et al., 2021).

Estos resultados son coherentes con el planteamiento de varios autores de que la presencia de los ácidos grasos de cadena media en cantidades mayores se asocia con un mejor control de las convulsiones y una cetosis favorecida, su limitante radica en las molestias abdominales que provoca que resultan insoportables para los pacientes, por lo que la realización de estudios que pudieran confirmar una mayor eficacia de esta es difícil de llevar a término.

En cuanto a la variante de dieta cetogénica de bajo índice glicémico en un estudio se evaluó su eficacia encontrándose una reducción de las convulsiones de más del 50% en un 42% de los participantes al mes de tratamiento, con un incremento del porcentaje de pacientes con el mismo resultado de 50% a los 3 meses, 54% a los 6 meses, 64% a los 9 meses y 66% de los pacientes a los 12 meses del estudio (Barzegar et al., 2021).

En otro estudio con esta misma variante de bajo índice glicémico realizado en niños de 1.5 a 17 años se obtuvo como resultado que más del 70% de los participantes del estudio (42 participantes) tuvieron una reducción del 50% de su patrón de convulsiones con tan solo 2 semanas de tratamiento. (Díaz-Marugán et al., 2024).

En otro estudio se demostró eficacia anticonvulsivante frente a la epilepsia refractaria similar de la dieta cetogénica para todas las variantes, lo que no parece estar claro es que todas tengan el mismo mecanismo de acción (Zhu et al., 2022).

Limitaciones de la investigación

Esta investigación presentó unas limitaciones, señaladas a continuación, con el fin de contribuir con estudios futuros que se puedan realizar en el tiempo sobre el tema desarrollado.

Es una área de investigación incipiente, pero la mayoría de los estudios encontrados se enfocaron en medir la eficacia de la dieta en poblaciones específicas, aspecto que también se ha considerado en los objetivos de este estudio, pero no es el aspecto central, sino los mecanismos de acción planteados hasta el momento que justifican la eficacia y utilización de la dieta cetogénica en la epilepsia refractaria, razón por la cual no he podido basar esta revisión bibliográfica en estudios originales o ensayos clínicos aleatorizados de forma exclusiva, he tenido que tomar en cuenta, más que los estudios mejor considerados en cuanto a calidad de evidencia por su

naturaleza y metodología, a estudios que se enfocasen de una manera más específica en investigar y comentar los mecanismos de acción de la dieta cetogénica.

Pocos estudios de los encontrados y elegidos para el análisis se basaron en pruebas bioquímicas o la determinación de metabolitos específicos que permitieran apoyar o descartar de forma fehaciente algunas de las teorías discutidas en las diferentes fuentes sobre el tema de interés, el fundamento de las teorías se basó en muchos casos en el conocimiento bioquímico de los diferentes mecanismos involucrados en el metabolismo energético, pero de forma constante en las diferentes fuentes se estableció que se requieren más estudios, y que se consideran desconocidos hasta la fecha muchos de los mecanismos planteados a través de los cuales la dieta cetogénica podría tener su efecto favorecedor sobre el patrón convulsivo en la epilepsia refractaria. Los tamaños de muestra de los estudios realizados fundamentalmente en humanos fue pequeña, lo cual dificulta el poder establecer de forma categórica sus resultados como sólidos, esto está relacionado con la dificultad para implementar y mantener de forma correcta la dieta cetogénica durante los períodos de estudio, siendo elevadas las tasas de abandono, sobre todo en la población adulta que es la parte de la población de la que se tiene menos información, basándose la mayoría de los estudios encontrados en pediátricos, lo cual resulta en una problemática que debe seguir siendo estudiada, ya que la epilepsia es muy prevalente en los adultos mayores, y la tendencia en el aumento del número de casos diagnosticados cada año tiene una estrecha relación con el envejecimiento de la población en España de acuerdo a las estadísticas revisadas.

6. Conclusiones

La dieta cetogénica se ha considerado una terapia eficaz frente a la epilepsia refractaria, definir sus mecanismos de acción no ha sido posible del todo, ya que se trata de efectos al parecer diversos, que podrían ser diferentes inclusive de acuerdo con la variante de la dieta cetogénica utilizada.

Los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos son las fuentes de energía alternativa mayoritariamente aportada por la dieta cetogénica, pero lo que hace más complejos a estos procesos, es que se trata de moléculas bioactivas, capaces de interactuar con otros metabolitos e influir en procesos extremadamente complejos.

Los cuerpos cetónicos son una fuente energética alternativa a la glucólisis que resulta en un efecto anticonvulsivante por suplir la necesidad energética del SNC, favorecer la bioenergética mitocondrial e interactuar con proteínas integrales de membrana o con actividad enzimática, provocando cambios en la conformación y función de diversas moléculas, inhibiendo o activando vías de señalización celular a través de su actuación sobre factores de transcripción y mecanismos epigenéticos, elementos claves en la expresión génica.

Se ha comprobado en múltiples estudios como los ácidos grasos, por su versatilidad como moléculas, son también responsables de estas interacciones que logran cambios metabólicos profundos y variados.

Los ácidos grasos proveen cantidades elevadas de acetil CoA a la célula en ausencia de cantidades suficientes de glucosa, hecho que determina un desbordamiento de las capacidades del ciclo de Krebs, y una desviación del acetil CoA hacia la síntesis de cuerpos cetónicos, este superávit energético estabiliza los canales iónicos atenuando la excitabilidad neuronal.

Los cambios en la microbiota intestinal son otro mecanismo propuesto como parte del efecto anticonvulsivante de la dieta cetogénica, asociándose a disminución en el número total de especies microbianas, y a un aumento algunas especies entre las que destacan *Akkermansia muciniphila* y *Parabacteroides*, pudiendo incidir en los niveles circulantes de neurotransmisores.

Existe un elemento que consideramos central, que parece conectar de alguna manera a todos los mecanismos propuestos, y es el cambio en los niveles energéticos y de sustrato preferente que hace posible la dieta cetogénica, el cambio en las cantidades de ATP resulta muy influyente en los canales iónicos, y estos a su vez responden de forma dinámica aumentando o disminuyendo la actividad eléctrica neuronal, pero son también estos niveles energéticos los que van a provocar la inhibición o activación de enzimas con importantes papeles en el metabolismo intermediario, y el

cómo los cuerpos cetónicos y los ácidos grasos son capaces de interactuar como ligandos y provocar cambios en la expresión génica y diversas vías de señalización.

Todas las variantes de la dieta cetogénica utilizadas actualmente y citadas en este estudio han demostrado una efectividad similar a la dieta cetogénica clásica, resultando en alternativas que son menos restrictivas y más palatables, sin embargo, la mayor cantidad de evidencia que existe hasta el momento de basa en los efectos de la dieta cetogénica clásica, siendo MAD dentro de las variantes, la más estudiada con resultados muy prometedores.

La dieta cetogénica ha demostrado ser un tratamiento eficiente para el control de la epilepsia refractaria en todos los grupos de edad, existe hasta el momento una menor cantidad de evidencia en población adulta, lo cual se relaciona con la peor adherencia de este grupo en el tiempo a la dieta cetogénica y a las altas tasas de deserción en los estudios realizados en humanos.

Como futuras líneas de investigación resultaría relevante poder medir la actividad de enzimas como las histonas desacetilasas en relación con los niveles de betahidroxibutirato, patrones de metilación de ADN o la actividad catalasa en relación con los diferentes tipos de dieta cetogénica. Sería interesante la realización de estudios en los que se pueda observar la respuesta de la aplicación de los diferentes tipos de dieta cetogénica y los cambios en la microbiota intestinal, con lo que se podría valorar si estos cambios a nivel de microbiota son los mismos para todas las variantes de la dieta utilizadas actualmente. Se podrían valorar también en grupos controlados de pacientes respondedores a la dieta cetogénica la actividad de algunas enzimas relacionadas al metabolismo energético como la citrato sintasa, con el fin de asociar la posible optimización de las vías metabólicas y los niveles energéticos disponibles para la célula con una respuesta favorable frente a la dieta cetogénica.

7. Referencias Bibliográficas

- Alqahtani, F., Imran, I., Pervaiz, H., Ashraf, W., Perveen, N., Rasool, M. F., Alasmari, A. F., Alharbi, M., Samad, N., Alqarni, S. A., Al-Rejaie, S. S., & Alanazi, M. M. (2020). Nonpharmacological Interventions for Intractable Epilepsy. In *Saudi Pharmaceutical Journal* (Vol. 28, Issue 8, pp. 951–962). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.isps.2020.06.016>
- Andersen, O. E., Poulsen, J. V., Farup, J., & de Morree, A. (2023). Regulation of adult stem cell function by ketone bodies. In *Frontiers in Cell and Developmental Biology* (Vol. 11). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1246998>
- Barzegar, M., Afghan, M., Tarmahi, V., Behtari, M., Rahimi Khamaneh, S., & Raeisi, S. (2021). Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *Nutritional Neuroscience*, 24(4), 307–316. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1627769>
- Boison, D. (2017). New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. In *Current Opinion in Neurology* (Vol. 30, Issue 2, pp. 187–192). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000432>
- Boison, D., & Steinhäuser, C. (2018). Epilepsy and astrocyte energy metabolism. In *GLIA* (Vol. 66, Issue 6, pp. 1235–1243). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/glia.23247>
- Bough, K. J., & Rho, J. M. (2007). Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. In *Epilepsia* (Vol. 48, Issue 1, pp. 43–58). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00915.x>
- Chatzikonstantinou, S., Gioula, G., Kimiskidis, V. K., McKenna, J., Mavroudis, I., & Kazis, D. (2021). The gut microbiome in drug-resistant epilepsy. In *Epilepsia Open* (Vol. 6, Issue 1, pp. 28–37). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1002/epi4.12461>
- Chen, F., He, X., Luan, G., & Li, T. (2019). Role of DNA methylation and adenosine in ketogenic diet for pharmacoresistant epilepsy: Focus on epileptogenesis and associated comorbidities. In *Frontiers in Neurology* (Vol. 10, Issue FEB). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00119>

- Chinna-Meyyappan, A., Gomes, F. A., Koning, E., Fabe, J., Breda, V., & Brietzke, E. (2023). Effects of the ketogenic diet on cognition: a systematic review. In *Nutritional Neuroscience* (Vol. 26, Issue 12, pp. 1258–1278). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2022.2143609>
- Dahlin, M., Singleton, S. S., David, J. A., Basuchoudhary, A., Wickström, R., Mazumder, R., & Prast-Nielsen, S. (2022). Higher levels of Bifidobacteria and tumor necrosis factor in children with drug-resistant epilepsy are associated with anti-seizure response to the ketogenic diet. *EBioMedicine*, 80(104061), 104061. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104061>
- D'Andrea Meira, I., Romão, T. T., Pires do Prado, H. J., Krüger, L. T., Pires, M. E. P., & da Conceição, P. O. (2019). Ketogenic diet and epilepsy: What we know so far. *Frontiers in neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00005>
- De Lima, P. A., De Brito Sampaio, L. P., & Teixeira Damasceno, N. R. (2014). Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. *Clinics*, 69(10), 699–705. [https://doi.org/10.6061/clinics/2014\(10\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2014(10)09)
- Diaz-Marugan, L., Rutsch, A., Kaindl, A. M., & Ronchi, F. (2024). The impact of microbiota and ketogenic diet interventions in the management of drug-resistant epilepsy. *Acta Physiologica* (Oxford, England), 240(3), e14104. <https://doi.org/10.1111/apha.14104>
- Elamin, M., Ruskin, D. N., Sacchetti, P., & Masino, S. A. (2020). A unifying mechanism of ketogenic diet action: The multiple roles of nicotinamide adenine dinucleotide. In *Epilepsy Research* (Vol. 167). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2020.106469>
- El-Shafie, A. M., Bahbah, W. A., Abd El Naby, S. A., Omar, Z. A., Basma, E. M., Hegazy, A. A. A., & El Zefzaf, H. M. S. (2023). Impact of two ketogenic diet types in refractory childhood epilepsy. *Pediatric Research*, 94(6), 1978–1989. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02554->
- Faheem, Y., Jaiswal, A., Shergill, K., Boppana, K., Almansouri, N. E., Bakkannavar, S., & Yu, A. K. (2024). Keto clarity: A comprehensive systematic review exploring the efficacy, safety, and mechanisms of ketogenic diet in pediatric epilepsy. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.54863>
- Fan, Y., Wang, H., Liu, X., Zhang, J., & Liu, G. (2019). Crosstalk between the ketogenic diet and epilepsy: From the perspective of gut microbiota. In *Mediators of Inflammation* (Vol. 2019). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2019/8373060>

- Fei, Y., Shi, R., Song, Z., & Wu, J. (2020). Metabolic Control of Epilepsy: A Promising Therapeutic Target for Epilepsy. In *Frontiers in Neurology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.592514>
- Gavrilovici, C., & Rho, J. M. (2021). Metabolic epilepsies amenable to ketogenic therapies: Indications, contraindications, and underlying mechanisms. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 44(1), 42–53. <https://doi.org/10.1002/jimd.12283>
- Gough, S. M., Casella, A., Ortega, K. J., & Hackam, A. S. (2021). Neuroprotection by the Ketogenic Diet: Evidence and Controversies. In *Frontiers in Nutrition* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.782657>
- Imdad, K., Abualait, T., Kanwal, A., AlGhannam, Z. T., Bashir, S., Farrukh, A., Khattak, S. H., Albaradie, R., & Bashir, S. (2022). The Metabolic Role of Ketogenic Diets in Treating Epilepsy. In *Nutrients* (Vol. 14, Issue 23). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu14235074>
- Kumar, A., Kumari, S., & Singh, D. (2022). Insights into the Cellular Interactions and Molecular Mechanisms of Ketogenic Diet for Comprehensive Management of Epilepsy. *Current Neuropharmacology*, 20(11), 2034–2049. <https://doi.org/10.2174/1570159x20666220420130109>
- Li, Z. Q., Cao, W., Sun, H. L., Wang, X., Li, S. M., Ran, X. T., & Zhang, H. (2022). Potential clinical and biochemical markers for the prediction of drug-resistant epilepsy: A literature review. In *Neurobiology of Disease* (Vol. 174). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105872>
- Longo, R., Peri, C., Cricrì, D., Coppi, L., Caruso, D., Mitro, N., De Fabiani, E., & Crestani, M. (2019). Ketogenic diet: A new light shining on old but gold biochemistry. In *Nutrients* (Vol. 11, Issue 10). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu11102497>
- Madireddy, S., & Madireddy, S. (2023). Therapeutic Strategies to Ameliorate Neuronal Damage in Epilepsy by Regulating Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Neuroinflammation. In *Brain Sciences* (Vol. 13, Issue 5). MDPI. <https://doi.org/10.3390/brainsci13050784>
- Martin-McGill, K. J., Bresnahan, R., Levy, R. G., & Cooper, P. N. (2020). Ketogenic diets for drugresistant epilepsy. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2020, Issue 6). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001903.pub5>

- Mazandarani, M., Lashkarbolouk, N., Ejtahed, H.-S., & Qorbani, M. (2023). Does the ketogenic diet improve neurological disorders by influencing gut microbiota? A systematic review. *Nutrition Journal*, 22(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s12937-023-00893-2>
- Mishra, P., Singh, S. C., & Ramadass, B. (2024). Drug resistant epilepsy and ketogenic diet: A narrative review of mechanisms of action. *World Neurosurgery*: X, 22(100328), 100328. <https://doi.org/10.1016/j.wnsx.2024.100328>
- Murakami, M., & Tognini, P. (2022). Molecular mechanisms underlying the bioactive properties of a ketogenic diet. *Nutrients*, 14(4), 782. <https://doi.org/10.3390/nu14040782>
- Pietrzak, D., Kasperek, K., Rękawek, P., & Piątkowska-Chmiel, I. (2022). The Therapeutic Role of Ketogenic Diet in Neurological Disorders. In *Nutrients* (Vol. 14, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu14091952>
- Remón Ruiz, P. J., De, I., González, L., Romero, J. M. C., Pereira Cunill, J. L., García-Luna, P. P., Correspondencia, P. J., & Remón, R. (2021). Análisis de la evidencia de los beneficios clínicos de la dieta cetogénica. *Nutr Clin Med*, XV(2), 59–76. <https://doi.org/10.7400/NCM.2021.15.2.5097>
- Rodriguez Arroyo, D., Sequeira Quesada, C., Jiménez Rivera, A., Santillán Zúñiga, J., & Alvarado Arguedas, J. J. (2023). Uso de Dieta Cetogénica en Epilepsia Resistente a Farmacoterapia. *Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos*, 7(1), 87–95. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i1.597>
- Rogawski, M. A., Löscher, W., & Rho, J. M. (2016). Mechanisms of action of Antiseizure Drugs and the Ketogenic diet. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(5), 28. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022780>
- Rubio, C., Luna, R., Rosiles, A., & Rubio-Osornio, M. (2020). Caloric Restriction and Ketogenic Diet Therapy for Epilepsy: A Molecular Approach Involving Wnt Pathway and KATP Channels. In *Frontiers in Neurology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.584298>
- Rudy, L., Carmen, R., Daniel, R., Artemio, R., & Moisés, R.-O. (2020). Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet and caloric restriction. *Epilepsy Research*, 168(106499), 106499. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2020.106499>

- Ruskin, D. N., Kawamura, M., & Masino, S. A. (2020). Adenosine and Ketogenic Treatments. *Journal of Caffeine and Adenosine Research*, 10(3), 104–109. <https://doi.org/10.1089/caff.2020.0011>
- Sada, N., & Inoue, T. (2018). Electrical control in neurons by the ketogenic diet. In *Frontiers in Cellular Neuroscience* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00208>
- Sanzana-Cuche, R., & Labbé Atenas, T. (2020). Dieta cetogénica: mecanismos en el control de la epilepsia refractaria. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas*, 45(1), 51–56. <https://doi.org/10.11565/arsmed.v45i1.1607>
- Singh, D., Kumar, A., & Kumari, S. (2022). Insights into the cellular interactions and molecular mechanisms of ketogenic diet for comprehensive management of epilepsy. *Current Neuropharmacology*, 20(11), 2034–2049. <https://doi.org/10.2174/1570159x20666220420130109>
- Tong, X., Deng, Y., Liu, L., Tang, X., Yu, T., Gan, J., Cai, Q., Luo, R., & Xiao, N. (2022). Clinical implementation of ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy: Advantages, disadvantages, and difficulties. *Seizure*, 99, 75–81. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.04.015>
- Ułamek-Kozioł, M., Pluta, R., Bogucka-Kocka, A., & Czuczwar, S. J. (2016). To treat or not to treat drug-refractory epilepsy by the ketogenic diet? That is the question. In *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* (Vol. 23, Issue 4, pp. 533–536). Institute of Agricultural Medicine. <https://doi.org/10.5604/12321966.1226841>
- Yazdi, S., Stein, M., Elinder, F., Andersson, M., & Lindahl, E. (2016). The Molecular Basis of Polyunsaturated Fatty Acid Interactions with the Shaker Voltage-Gated Potassium Channel. *PLoS Computational Biology*, 12(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004704>
- Yıldırım, G. K., Yağcı, M., Uygur, A. Ç., Özen, H., Yazar, C., & Çarman, K. B. (2022). Evaluation of ketogenic diet therapy in children diagnosed with drug-resistant epilepsy: a single-center experience. *Turkish Journal of Pediatrics*, 64(3), 435–445. <https://doi.org/10.24953/turkiped.2020.3091>

Zhu, H., Bi, D., Zhang, Y., Kong, C., Du, J., Wu, X., Wei, Q., & Qin, H. (2022). Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 7, Issue 1). Springer Nature.

<https://doi.org/10.1038/s41392-021-00831-w>