



## FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

# DIETA CETOGÉNICA Y ESTIMULACIÓN DEL NERVIOS VAGO COMO TRATAMIENTO PARA LA EPILEPSIA REFRACTARIA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2024

**Autora: María del Mar Ginesta Hernández**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: Amelia Ramón López

# ÍNDICE

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| 1. INTRODUCCIÓN .....       | 5  |
| 2. OBJETIVOS .....          | 14 |
| 3. MATERIAL Y MÉTODOS ..... | 14 |
| 4. RESULTADOS .....         | 16 |
| 5. DISCUSIÓN .....          | 20 |
| 6. CONCLUSIONES .....       | 30 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA .....       | 31 |



## RESUMEN

**OBJETIVO:** Evaluar la efectividad y los mecanismos de acción de la dieta cetogénica y la estimulación del nervio vago como tratamientos complementarios en pacientes con epilepsia refractaria. Se busca determinar la reducción en la frecuencia de crisis epilépticas y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

**MÉTODO:** Se realizó una revisión bibliográfica de estudios científicos utilizando la base de datos bibliográfica del ámbito de ciencias de la salud: MEDLINE (vía PubMed), a la cual se accede vía Internet.

**RESULTADOS:** Con la ecuación de búsqueda empleada y tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron finalmente 19 artículos para la revisión.

**CONCLUSIONES:** La dieta cetogénica y la estimulación del nervio vago son opciones terapéuticas efectivas para la reducción de crisis en pacientes con epilepsia refractaria. Aunque ambos tratamientos tienen perfiles de efectos secundarios distintos, sus beneficios en la reducción de la frecuencia de crisis y la mejora de la calidad de vida son significativos. Además, la individualización del tratamiento podría mejorar los resultados clínicos.

**PALABRAS CLAVE:** Epilepsia refractaria, Dieta Cetogénica, Estimulación del Nervio Vago.

## **ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** To evaluate the effectiveness and mechanisms of action of the ketogenic diet and vagus nerve stimulation as complementary treatments in patients with refractory epilepsy. The aim is to determine the reduction in the frequency of epileptic seizures and improve the quality of life of patients.

**METHOD:** A literature review of scientific studies was carried out using the health sciences bibliographic database: MEDLINE (via PubMed), which is accessed via the Internet.

**RESULTS:** With the search equation employed and after applying inclusion and exclusion criteria, 19 articles were finally selected for review.

**CONCLUSIONS:** The ketogenic diet and vagus nerve stimulation are effective treatment options for seizure reduction in patients with refractory epilepsy. Although both treatments have different side-effect profiles, their benefits in reducing seizure frequency and improving quality of life are significant. In addition, individualisation of treatment may improve clinical outcomes.

**KEYWORDS:** Refractory Epilepsy, Ketogenic Diet, Vagus Nerve Stimulation.

## 1. INTRODUCCIÓN

La epilepsia se define como una enfermedad que se caracteriza por la aparición recurrente y continuada de crisis epilépticas, lo cual provoca una serie de consecuencias cognitivas, neurobiológicas, psicológicas y sociales.

Las crisis epilépticas se caracterizan por la manifestación de signos y síntomas resultantes de una actividad atípica y exagerada de las neuronas en el cerebro y que pueden producirse con o sin alteración de la consciencia.

Según la *International League Against Epilepsy* (ILAE) se puede definir la epilepsia por:

- 1) La aparición de como mínimo dos crisis que no hayan sido provocadas en un intervalo de tiempo superior a las 24h.
- 2) Una crisis no provocada y la posibilidad, de al menos un 60%, de padecer nuevas crisis en los 10 años posteriores a la aparición de dos crisis no provocadas.
- 3) Diagnóstico de un síndrome de epilepsia.

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más frecuentes y afecta a aproximadamente 6 millones de personas a nivel mundial, de los cuales entre 300 y 400 mil son españoles. Su prevalencia en Europa se sitúa en torno al 0,7% y cada año se diagnostican cerca de 400.000 casos nuevos.

En los pacientes con epilepsia, además de producirse una afectación en la calidad de vida, ocasionando una disminución de la misma, presentan una tasa de mortalidad entre 2 y 3 veces superior a la de la población general<sup>1</sup>.

### 1.2 Clasificación de crisis epilépticas y categoría de epilepsia.

La clasificación de una crisis epiléptica se realiza atendiendo a su origen, a la afectación de la consciencia y a la presencia o no de síntomas motores.

La manera más general de clasificar la crisis epiléptica sería crisis epiléptica focal, aquella cuyo inicio se limita a un hemisferio; crisis epiléptica generalizada,

se producen rápidamente en los dos hemisferios o crisis epiléptica de inicio desconocido.

Además de esta clasificación básica, en la Tabla 1 podemos observar una clasificación más detallada de las distintas crisis epilépticas según la ILAE<sup>1,2</sup>.

Tabla 1. Clasificación tipos de crisis epilépticas.

| Inicio focal   |                     | Inicio generalizado   | Inicio desconocido                                     |
|--|---------------------|---|--|
| Conciencia preservada  | Conciencia alterada |   |  |
| Inicio motor:<br>- Automatismos<br>- Atónica<br>- Clónica<br>- Espasmos epilépticos<br>- Hipercinética<br>- Mioclónica<br>- Tónica |                     | Motoras:<br>- Tónico-clónica<br>- Clónica<br>- Tónica<br>- Mioclónica<br>- Mioclónica-tónico-clónica<br>- Mioclónica-atónica<br>- Atónica<br>- Espasmos epilépticos | Motoras:<br>- Tónico-clónica<br>- Espasmos epilépticos |
| Inicio no motor:<br>- Automatismos<br>- Interrupción de actividad<br>- Cognitivo<br>- Emocional<br>- Sensorial                     |                     | No motoras (ausencias):<br>- Típica<br>- Atípica<br>- Mioclónica<br>- Mioclonía parpebral   | No motora:<br>- Interrupción de actividad              |
| Inicio focal con evolución a bilateral tónico-clónica  |                     |   |  |
|  |                     |   | Inclasificable   |

Una vez clasificado el tipo de crisis epiléptica, el siguiente paso es determinar la categoría de epilepsia y especificar el síndrome epiléptico en aquellos casos que cumplan determinados criterios.

La actual clasificación tiene en cuenta datos sobre la genética, test de laboratorio, edad del paciente, etiología, comorbilidades, etc.

## ETIOLOGÍA

- Estructural: causadas por anomalías o lesiones estructurales en el cerebro.
- Genética: aquellos casos en los que existe una predisposición genética como la existencia de historia familiar positiva.

- Metabólica: provocada por trastornos metabólicos o exposiciones tóxicas genéticas o adquiridas.
- Infecciosa: producida por una infección no aguda que ocasiona una lesión cerebral.
- Inmune: causada por la existencia de una enfermedad autoinmune como por ejemplo encefalitis límbica.
- Desconocida: producida por una causa no identificada.



Figura 1. Clasificación de la epilepsia.

### 1.3 Tratamiento farmacológico de la epilepsia.

El tratamiento de la epilepsia se basa principalmente en terapia farmacológica con fármacos antiepilépticos (FAEs). El objetivo de los fármacos antiepilépticos es controlar las convulsiones y prevenir la recurrencia de ataques epilépticos en las personas que sufren de epilepsia. Estos medicamentos funcionan principalmente al estabilizar la actividad eléctrica en el cerebro, lo que ayuda a reducir la excitabilidad neuronal y prevenir la propagación de las descargas eléctricas anormales que causan convulsiones. El efecto principal de los fármacos antiepilépticos es, por tanto, reducir la frecuencia y la gravedad de los ataques epilépticos, permitiendo así que las personas con epilepsia lleven una vida más normal y funcional.

Siguiendo un criterio histórico los fármacos antiepilépticos se pueden clasificar en fármacos de primera generación, de segunda generación o de tercera generación.

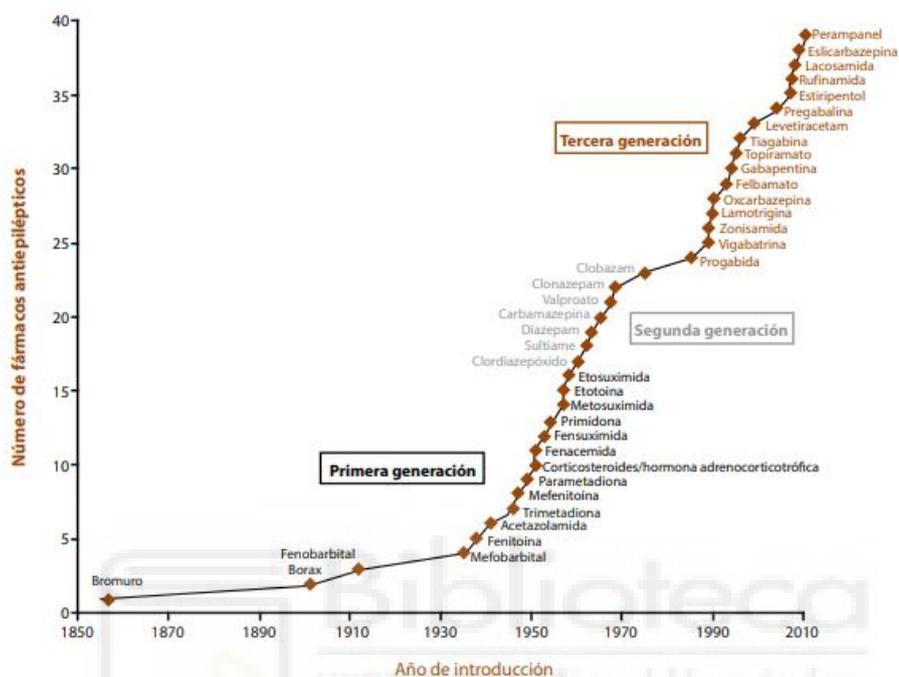


Figura 2. Gráfica fármacos antiepilépticos. ILAE

Atendiendo al mecanismo de acción de los FAEs, podemos clasificar los fármacos antiepilépticos en diferentes grupos:

- ❖ Moduladores de canales de sodio: estos fármacos afectan la actividad de los canales de sodio en las membranas neuronales, reduciendo la excitabilidad neuronal. Algunos ejemplos son la fenitoína, la carbamazepina y la lamotrigina.
- ❖ Potenciadores de los receptores GABA: aumentan la actividad del neurotransmisor inhibitor GABA (ácido gamma-aminobutírico) por diferentes mecanismos disminuyendo la excitabilidad neuronal. Ejemplos son el ácido valproico, el clonazepam y el diazepam.
- ❖ Inhibidores de la glutamato decarboxilasa (GAD): estos fármacos inhiben la enzima glutamato decarboxilasa, lo que reduce la síntesis de GABA,

que provoca que aumente la excitabilidad neuronal. Un ejemplo es la vigabatrina.

- ❖ Inhibidores de la recaptación de GABA: bloquean la recaptación de GABA después de su liberación, aumentando su concentración en la sinapsis y potenciando su efecto inhibitor. La tiagabina es un ejemplo de este tipo de fármaco.
- ❖ Moduladores de los canales de calcio: estos fármacos afectan a la entrada de calcio en las neuronas, lo que puede reducir la liberación de neurotransmisores excitadores. La gabapentina y la pregabalina pertenecen a este grupo.
- ❖ Moduladores de los receptores de glutamato: actúan sobre los receptores de glutamato, el principal neurotransmisor excitador en el cerebro, reduciendo su actividad. Un ejemplo es el topiramato.
- ❖ Otros mecanismos de acción: algunos fármacos antiepilépticos tienen mecanismos de acción menos comunes o presentan varios de ellos. El levetiracetam por ejemplo, actúa mediante la unión a una proteína llamada sinapsina II, lo que modula la liberación de neurotransmisores.

Para la elección de un antiepiléptico se tiene en cuenta la eficacia frente a un determinado tipo de crisis y de epilepsia, el espectro, el riesgo de reacciones adversas, las interacciones, las peculiaridades de su uso en condiciones especiales, la comodidad de la vía de administración, así como el coste del tratamiento<sup>1,2,3</sup>.

Más de la mitad de los pacientes, aproximadamente un 70%, presentan una respuesta adecuada al tratamiento con un único fármaco a dosis terapéuticas y puede llevar una vida normal, no obstante, el 30% restante de pacientes la monoterapia no resulta eficaz y es necesario recurrir a la politerapia.

Pese a la existencia de numerosos fármacos antiepilépticos, algunos de ellos de nueva generación, y a los avances en el manejo y el tratamiento de los pacientes epilépticos, existe un porcentaje de pacientes en los que con el tratamiento farmacológico no se consigue un adecuado control de las crisis epilépticas. Este tipo de pacientes representan un tercio (aproximadamente un 30-35%) de los pacientes con epilepsia. El no control de la enfermedad en estos pacientes

provoca una peor calidad de vida y un mayor riesgo de padecer accidentes o muerte prematura.

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) determina epilepsia refractaria a fármacos antiepilépticos o farmacorresistente a aquella en la que ha fracasado el tratamiento terapéutico con dos FAE, utilizados en monoterapia o combinación, que han sido bien tolerados y elegidos y empleados de forma adecuada con la finalidad de conseguir una ausencia de crisis que perdure en el tiempo<sup>1</sup>.

Ante los pacientes con este tipo de epilepsia existe la posibilidad de realizar una cirugía con el objetivo de suprimir o reducir la frecuencia o gravedad de las crisis. Para evaluar si el paciente es candidato a este tipo de intervención se tendrá en cuenta el tipo y la localización de las crisis.

Cuando los pacientes no reúnen las características para poder someterse a la cirugía de la epilepsia se deben de valorar otras opciones de tratamiento no farmacológico entre las que encontramos la utilización de la dieta cetogénica y la estimulación del nervio vago.

#### **1.4 Dieta Cetogénica**

La dieta cetogénica (DC) es un régimen alimenticio que se caracteriza por un alto contenido en grasas, una cantidad moderada de proteínas y un bajo contenido de carbohidratos. Su objetivo principal es inducir un estado metabólico llamado cetosis, en el cual el cuerpo utiliza las grasas como su principal fuente de energía en lugar de los carbohidratos. La DC sostiene un estado anabólico en una situación metabólica de ayuno.

La composición de la Dieta Cetogénica es la siguiente:

- ❖ Grasas: constituyen aproximadamente el 70-80% de las calorías diarias.
- ❖ Proteínas: constituyen alrededor del 20-25% de las calorías diarias.
- ❖ Carbohidratos: limitados a aproximadamente el 5-10% de las calorías diarias, generalmente menos de 50 gramos al día.

Los efectos que produce la dieta en el cuerpo son en primer lugar una reducción de carbohidratos, al limitar la ingesta de estos, se reduce significativamente la disponibilidad de glucosa, la principal fuente de energía del cuerpo. La producción de cuerpos cetónicos, en ausencia de glucosa suficiente, el hígado convierte las grasas en ácidos grasos y cuerpos cetónicos (beta-hidroxibutirato, acetoacetato y acetona). Estos cuerpos cetónicos se utilizan como una fuente alternativa de energía por el cerebro y otros tejidos. Y finalmente, cetosis, el cuerpo entra en un estado de cetosis, donde los niveles de cuerpos cetónicos en la sangre se elevan, proporcionando una fuente de energía estable y continua<sup>4</sup>.

Los cuerpos cetónicos además pueden generar un efecto que contrarresta la epilepsia al influir directamente en el potencial de acción de la membrana de las neuronas, debido a alteraciones en los canales de potasio dependientes de ATP. Se ha observado que en presencia de poca glucosa y beta-hidroxibutirato, los CC participan en el proceso de hiperpolarización de las neuronas cerebrales.

Por otra parte, la DC optimiza el funcionamiento del ciclo de Krebs al incrementar la actividad redox de la cadena respiratoria mitocondrial. Esto produce un aumento de los niveles de ATP cerebral estabilizando el potencial de membrana.

La señalización mediada por GABA también es uno de los mecanismos que permite entender la acción antiepiléptica de la DC. El aumento de este neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso podría contribuir a la efectividad en el control de las convulsiones<sup>4</sup>.

Los CC han demostrado tener propiedades antioxidantes debido a que pueden inhibir la producción de especies reactivas de oxígeno, que se generan cuando las células nerviosas están expuestas al glutamato.

Todos estos mecanismos combinados consiguen un efecto estabilizador de la función sináptica y mejoran la capacidad del cerebro para resistir las convulsiones.

La implementación de la dieta es un proceso estructurado y cuidadosamente supervisado por un equipo médico especializado, que generalmente incluye neurólogos, dietistas y otros profesionales de la salud.

En algunos casos, el tratamiento puede comenzar con un período de ayuno de 24-48 horas para inducir rápidamente la cetosis. Este ayuno se realiza en un entorno hospitalario y bajo supervisión médica. En otros casos, la dieta se inicia aumentando gradualmente el contenido de grasa y disminuyendo los carbohidratos durante varios días para evitar efectos secundarios brutos.

No obstante, la dieta cetogénica se personaliza para cada paciente calculando las necesidades calóricas y macronutrientes específicos según la edad, el peso, el nivel de actividad y las necesidades médicas del paciente.

Los efectos secundarios pueden incluir estreñimiento, hipoglucemia, aumento del ácido úrico, deficiencias de micronutrientes y en algunos casos, efectos adversos en los lípidos sanguíneos pero estos efectos suelen ser manejables con ajustes dietéticos y suplementos.

Para mejorar el cumplimiento de la dieta cetogénica y disminuir los efectos secundarios, se han desarrollado diferentes variantes de esta.

Tabla 2. Composición de los distintos tipos de DC.

| Tipo de dieta         | Grasa alimentos<br>% VCT | MCT<br>% VCT | Proteínas<br>% VCT | CHO<br>% VCT         | Relación<br>cetogénica |
|-----------------------|--------------------------|--------------|--------------------|----------------------|------------------------|
| Clásica 4:1           | 90                       | -            | 10                 |                      | 4:1                    |
| Clásica 3:1           | 87                       | -            | 13                 |                      | 3:1                    |
| MCT                   | 11                       | 60           | 10                 | 19                   | 1,2:1                  |
| Combinada MCT         | 41                       | 30           | 10                 | 19                   | 1,2:1                  |
| Atkins modificada     | 60-70                    | -            | 20-30              | 6                    | ~ 1:1                  |
| Bajo índice glucémico | 35-40                    | -            | 15-20              | Alimentos<br>IG < 50 |                        |

CHO: carbohidratos. IG: índice glucémico. MCT: triglicéridos de cadena media. VCT: valor calórico total de la dieta.

El uso de la dieta cetogénica debe de considerarse sobre todo en el síndrome de Dravet, espasmos epilépticos en niños, síndrome de West, síndrome de Doose, síndrome de Lennox-Gastaut y síndrome FIRES.

Este tipo de dieta es por lo general bien tolerada, aunque presenta algunas contraindicaciones como en aquellas enfermedades en las que existan problemas para metabolizar las grasas o en las que se necesiten grandes aportes de hidratos de carbono.

## 1.5 Estimulación del nervio vago

Desde mediados del siglo XX se conoce que la estimulación del nervio vago (ENV) puede provocar modificaciones en la actividad eléctrica del sistema nervioso central (SNC). La FDA aprobó su uso en 1997 como tratamiento coadyuvante para pacientes mayores de 12 años con epilepsia refractaria que no con candidatos a cirugía de la epilepsia<sup>5</sup>.

El nervio vago es el décimo par craneal (NC X) y es uno de los nervios más largos y complejos del cuerpo humano. Se extiende desde el cerebro, a través del cuello, y desciende por el pecho hasta el abdomen. Desempeña un papel crucial en la regulación de varias funciones involuntarias del cuerpo, incluyendo:

- Frecuencia cardíaca: regula el ritmo y la fuerza de los latidos del corazón.
- Digestión: controla los movimientos musculares del tracto digestivo y la secreción de jugos gástricos.
- Respiración: influye en la tasa respiratoria y la broncoconstricción.
- Funciones viscerales: involucra la regulación de los órganos internos, como el hígado, los riñones y el páncreas.

El nervio vago también tiene un papel en la modulación del sistema nervioso autónomo, afectando tanto al sistema nervioso simpático (lucha o huida) como el parasimpático (descanso y digestión).

El estimulador del nervio vago (ENV) es un dispositivo implantable diseñado para tratar la epilepsia refractaria. El dispositivo está compuesto por:

- Generador de Pulsos: un pequeño dispositivo, similar a un marcapasos, que se implanta debajo de la piel en la parte superior del pecho.
- Electrodo: Cables delgados que conectan el generador de pulsos con el nervio vago, generalmente en el lado izquierdo del cuello.

El procedimiento que se realiza para la implantación del ENV es una cirugía menor, mínimamente invasiva que se realiza bajo anestesia general. Se hace una incisión en el pecho para colocar el generador y otra pequeña incisión en el cuello para envolver los electrodos alrededor del nervio vago.

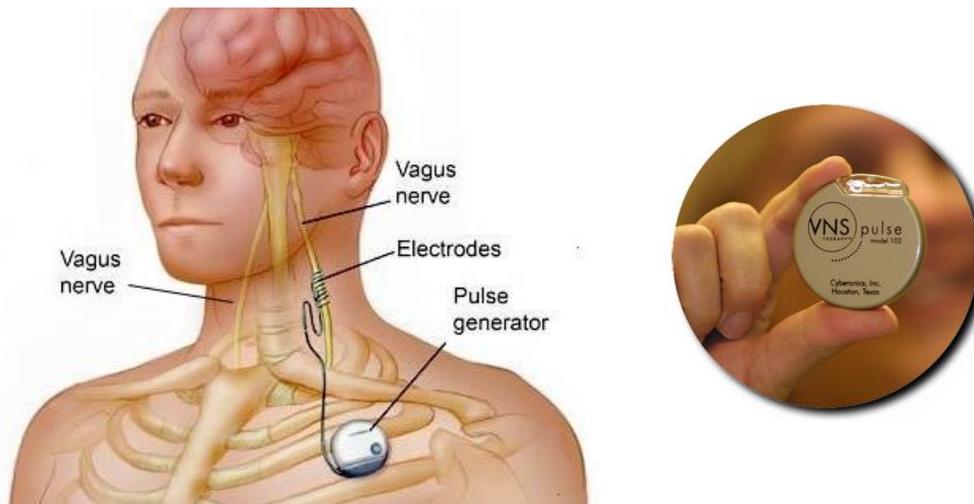


Figura 3. Ubicación del estimulador del nervio vago.

Después de la implantación, el dispositivo se programa para enviar impulsos eléctricos en intervalos regulares.

En cuanto al mecanismo de acción, en primer lugar, produce una estimulación eléctrica, el generador de pulsos envía impulsos eléctricos al nervio vago a través de los electrodos. Estos impulsos eléctricos se transmiten al cerebro, donde influyen en varias áreas involucradas en la regulación de la excitabilidad neuronal y finalmente se reduce la actividad convulsiva porque se cree que interrumpe los patrones de actividad eléctrica anormal en el cerebro que dan lugar a las convulsiones.

Los parámetros de estimulación (frecuencia, intensidad, duración del pulso) pueden ajustarse según la respuesta individual del paciente, lo que permite una personalización del tratamiento. Además, la eficacia de la ENV puede aumentar con el tiempo, con muchos pacientes viendo mejoras continuas durante meses o incluso años después de la implantación.

Los efectos secundarios producidos suelen ser leves y pueden incluir ronquera, debido a la estimulación que afecta las cuerdas vocales, dolor de garganta, tos, provocada por la misma estimulación del nervio y sensación de hormigueo o parestesia en el cuello.

## **2. OBJETIVOS**

El propósito principal de este trabajo es llevar a cabo una revisión de la literatura científica basada en estudios científicos con el fin de examinar la efectividad y la seguridad de la utilización de la dieta cetogénica y la estimulación del nervio vago en los pacientes que sufren epilepsia refractaria.

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3.1. Diseño**

Es un estudio transversal descriptivo que incluye un análisis crítico de los trabajos recuperados mediante una revisión bibliográfica.

### **3.2. Fuente de obtención de los datos.**

La obtención y la elaboración de los datos utilizados se consiguieron mediante la consulta a la base de datos bibliográfica del ámbito de las ciencias de la salud: MEDLINE (vía PubMed), a la que se accede vía Internet.

### **3.3. Tratamiento de la información.**

Para definir los términos más adecuados para la búsqueda se utilizaron los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) desarrollado a partir del MeSH (Medical Subject Headings) de la U.S. National Library of Medicine.

Se consideró adecuado el uso de los Términos “Drug Resistant Epilepsy”, “Diet, Ketogenic”, “Vagus Nerve Stimulation” y “Treatment Outcome”, tanto como Descriptores como texto en los campos de registro del título y el resumen.

La ecuación de búsqueda final fue:

("Drug Resistant Epilepsy"[MeSH Terms]) OR ("Drug Resistant Epilepsy"[Title/Abstract]) OR ("Drug Resistant Epilepsies"[Title/Abstract]) OR ("Medication Resistant Epilepsy"[Title/Abstract]) OR ("Medication Resistant Epilepsies"[Title/Abstract]) OR ("Intractable Epilepsy"[Title/Abstract]) OR ("Intractable Epilepsies"[Title/Abstract]) OR ("Refractory Epilepsy"[Title/Abstract]) OR ("Refractory Epilepsies"[Title/Abstract]) OR ("Drug Refractory Epilepsy"[Title/Abstract]) OR ("Drug Refractory Epilepsies"[Title/Abstract])) AND ("Diet, Ketogenic"[MeSH Terms]) OR ("Diet Ketogenic\*"[Title/Abstract]) OR ("Vagus Nerve Stimulation"[MeSH Terms]) OR ("Vagus Nerve Stimulation\*"[Title/Abstract])) AND ("Treatment Outcome"[MeSH Terms]) OR ("Treatment Outcome"[Title/Abstract]) OR ("Patient Relevant Outcome\*"[Title/Abstract]) OR ("Clinical Effectiveness"[Title/Abstract]) OR ("Treatment Effectiveness"[Title/Abstract]) OR ("Treatment Efficacy"[Title/Abstract]) OR ("Clinical Efficacy"[Title/Abstract]))

La ecuación de búsqueda final se desarrolló para su empleo en la base de datos MEDLINE, vía PubMed, utilizando los filtros: "Humans" y "Clinical Trials".

Para seleccionar artículos que se adaptaran a la búsqueda se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

Los criterios de inclusión fueron que los artículos fuesen ensayos clínicos originales, publicados en revistas revisadas por pares, que se adecuaran a los objetivos de la búsqueda y que el idioma utilizado para su redacción fuera castellano o inglés.

Se excluyeron aquellos artículos no realizados en humanos, que fuesen revisiones o revisiones sistemáticas y artículos en los que no se pudo recuperar el texto completo del trabajo.

## 4. RESULTADOS

Al aplicar en la base de datos la ecuación de búsqueda se obtuvieron 619 artículos, pero al aplicar los filtros denominados anteriormente, el número de artículos se redujo a 53. De estos 53 artículos, 30 fueron eliminados por no cumplir con el objetivo del trabajo y 4 por no poder acceder al texto completo. Por lo que finalmente se aceptaron 19 artículos para revisar y analizar.

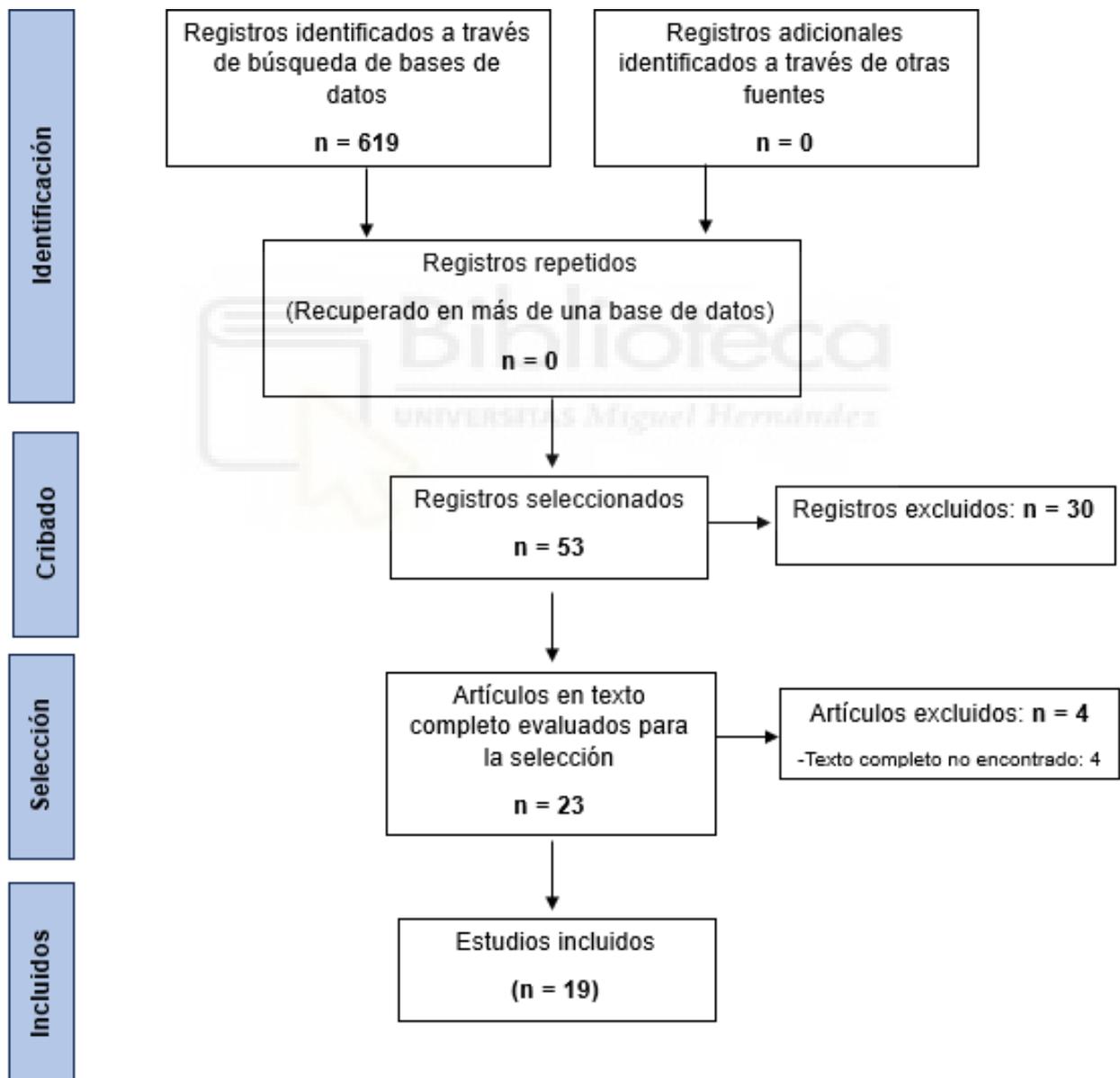


Figura 4. Identificación y selección de estudios.

Tabla 3. Características de los estudios incluidos.

| Primer autor, Año    | País del estudio | Pacientes (Edad, hombres, mujeres)  | Objetivo  | Conclusiones   |
|----------------------|------------------|---|---|--|
| Ben-Menachem<br>1994 | Estados Unidos   | 67 pacientes. 43 hombres y 24 mujeres. Edad media: 35 años.                         | Demostrar que la estimulación del nervio vago alta, es decir, la utilizada en parámetros terapéuticos es más efectiva en la disminución de convulsiones parciales que la estimulación del nervio vago baja. | Los resultados de este estudio confirman la eficacia de la estimulación como tratamiento para los casos de ataques epilépticos parciales refractarios. La terapia con estimulación del nervio vago fue bien tolerada.  |
| Lundgren<br>1998     | Suecia           | 16 pacientes. 10 niños y 6 niñas. Edad: entre 4 y 19 años.                          | Confirmar que la estimulación del nervio vago provoca una reducción >90% en el número de convulsiones en niños con epilepsia refractaria.   | Los resultados mostraron que 6 de los 16 niños con epilepsia refractaria tratados con estimulación del nervio vago mejoraron, con una reducción no solo en la frecuencia de las convulsiones sino también en la gravedad de las convulsiones y en la calidad de vida.  |
| Arun Paul<br>1999    | Estados Unidos   | 168 pacientes. Hombres: 47% de los pacientes y mujeres el 53%. Edad media: 34 años. | Fundamentar la eficacia y seguridad tras un periodo largo de tiempo de la estimulación del nervio vago en pacientes con epilepsia refractaria.  | La seguridad, eficacia y tolerabilidad de la estimulación del nervio vago se han confirmado. A diferencia de la terapia crónica con medicación antiepiléptica, la eficacia de la estimulación se mantiene durante tiempo prolongado y el control general de las convulsiones continúa mejorando con el tiempo. |
| Amar<br>1999         | California       | 17 pacientes. Edad media: 38,5 años.  | Estudiar el manejo de la epilepsia refractaria con estimulación del nervio vago.  | La estimulación del nervio vago ofrece varias ventajas sobre la farmacoterapia y otras modalidades quirúrgicas. La ENV ha demostrado ser una solución segura, factible y eficaz en pacientes con epilepsia farmacorresistente.   |
| DeGiorgio<br>2000    | Estados Unidos   | 195 pacientes. 91 hombres y 104 mujeres. Edad media: 34 años.                       | Determinar la eficacia a largo plazo de la estimulación del nervio vago para convulsiones refractarias.   | El estudio ha demostrado que el uso de la estimulación del nervio vago mejora durante 12 meses y muchos sujetos sufren reducciones mayores al 75% en las convulsiones.   |
| Frost<br>2001        | Estados Unidos   | 50 pacientes. 32 niños y 18 niñas. Edad media: 13 años.                             | Discutir la efectividad, tolerabilidad y seguridad de la terapia de estimulación del nervio vago en niños con epilepsia refractaria asociada a el síndrome de Lennox-Gastaut.                               | La estimulación del nervio vago es un tratamiento eficaz para la epilepsia refractaria en el síndrome de Lennox-Gastaut. El tratamiento es bien tolerado, seguro y puede mejorar la calidad de vida de los pacientes.  |
| Vonck<br>2004        | Bélgica          | 131 pacientes. 71 hombres y 60 mujeres. Edad media: 32 años.                        | Evaluar la eficacia y aceptación a largo plazo de la estimulación del nervio vago en pacientes con epilepsia refractaria, evaluando la frecuencia y el tipo de convulsiones.                                | En este estudio, la estimulación del nervio vago demostró ser un método eficaz y seguro durante el seguimiento a largo plazo en pacientes de dos centros de epilepsia geográficamente distintos.   |
| Neal<br>2008         | Reino Unido      | 145 niños. 76 niños y 69 niñas. Edad: 2 a 11 años.                                  | Estudiar las versiones clásicas y de triglicéridos de cadena media de la dieta cetogénica, examinando la eficacia y tolerabilidad en niños con epilepsia farmacorresistente.                                | Este estudio ha concluido que los protocolos de dieta cetogénica clásica y de triglicéridos de cadena media son comparables en eficacia y tolerabilidad.   |

|                     |                |  |   |   |
|---------------------|----------------|--|---|---|
| Shahwan<br>2008     | Australia      | 26 pacientes de 5 a 16 años. Edad media: 11,8 años             | Estudiar la eficacia de la estimulación del nervio vago en niños con epilepsia refractaria.   | La estimulación del nervio vago es particularmente eficaz para disminuir los ataques de caída en pacientes con LGS y con epilepsia generalizada sintomática, un efecto que produjo una marcada mejora en la vida de los pacientes.  |
| Sharma<br>2009      | India          | 27 niños. Edad: de 6 meses a 5 años.                           | Verificar la eficacia y tolerabilidad de la dieta cetogénica en niños indios con epilepsia refractaria.                                 | La dieta cetogénica es una opción terapéutica factible, bien tolerada y eficaz en niños con epilepsia refractaria, aunque no está exenta de posibles efectos secundarios y se justifica una supervisión médica cuidadosa.   |
| Klein<br>2010       | Estados Unidos | 12 pacientes. 8 mujeres y 4 hombres. Edad media: 39,5 años.    | Evaluar la eficacia, seguridad y adherencia del tratamiento complementario de la dieta cetogénica en adultos con epilepsia refractaria. | Este estudio resultó en una mejoría general de las convulsiones. El tratamiento fue bien tolerado y tuvo buenos resultados de cumplimiento. En el estudio se observa que el tratamiento de la dieta cetogénica es factible en adultos, aunque ha sido poco evaluada en estos.                                       |
| Müller<br>2010      | Hungría        | 26 pacientes. Edad Media: 19 años Proporción 1:1 hombre mujer. | Medir la eficacia básica de la estimulación del nervio vago en pacientes con epilepsia resistente a los medicamentos.                   | La tasa de respuesta fue del 50% en el primer año y del 30% en el segundo año. La ENV puede ser un tratamiento opcional principalmente en casos de síndrome de Lennox-Gastaut resistente a la terapia. Es un tratamiento neuromodulador seguro, pero se necesitan desarrollos futuros de enfoques neuromoduladores. |
| Thammongkol<br>2012 | Australia      | 61 pacientes. Edad media: 4,8 años.                            | Informar sobre la eficacia y tolerabilidad de la dieta cetogénica en niños y adultos reclutados durante 7 años.                         | El 48% de los pacientes tuvieron una reducción mayor del 50% en las convulsiones en comparación con el valor inicial.   |

|                     |              |   |  |  |
|---------------------|--------------|---|--|--|
| Klinkenberg<br>2014 | Países Bajos | 41 pacientes. 23 hombres y 18 mujeres. Edad media: 11 años. | Evaluar el efecto de la estimulación del nervio vago en la vía metabólica del triptófano en niños, evaluar si el efecto terapéutico de ENV está asociado con cambios en el triptófano. | La estimulación del nervio vago en niños aumento constantemente los niveles de ácido antranílico (AA). El AA es un metabolito neuroprotector y anticonvulsivo y su aumento se correlacionó con una mejora en el estado de ánimo y en la disminución de las convulsiones. |
|---------------------|--------------|---|--|--|

|                    |              |   |   |   |
|--------------------|--------------|---|---|---|
| M. IJff<br>2016    | Países Bajos | 50 pacientes. 29 hombres y 21 mujeres. Edad media: 7,6 (2,1-16,5) años. | Evaluar objetivamente la conducta y aspectos del comportamiento en niños con epilepsia refractaria tratados con dieta cetogénica.                         | El grupo de dieta cetogénica presentó menos ansiedad y un menor comportamiento alterado del estado de ánimo y fue calificado como más productivo. La dieta provocó un impacto positivo en el funcionamiento conductual y cognitivo en niños y adolescentes con epilepsia refractaria. |
| Lambrechts<br>2016 | Países Bajos | 48 pacientes. 27 hombres y 21 mujeres. Edad: entre 1 y 18 años.         | Estudiar la eficacia y tolerabilidad de la dieta cetogénica sobre la gravedad y la frecuencia de las convulsiones en pacientes con epilepsia refractaria. | Los pacientes tratados con dieta cetogénica tuvieron una reducción de las convulsiones de al menos el 50% y una reducción relevante en la gravedad de las convulsiones en comparación con los tratados con la atención habitual.  |

|                   |       |  |   |  |
|-------------------|-------|--|---|--|
| Baby<br>2018      | India | 74 pacientes. 48 hombres y 26 mujeres.<br>Edad media: 4,2 años.      | Estudiar la experiencia con dieta cetogénica en niños del sur de la india con epilepsia refractaria, evaluando la reducción de la frecuencia de las convulsiones. | La dieta cetogénica puede ser una opción segura y eficaz para los niños con epilepsias farmacorresistentes a pesar de seguir una dieta tradicional rica en carbohidratos.  |
| Poorshiri<br>2019 | Irán  | 45 pacientes.<br>Edad: 48,7±22,13 meses.<br>21 hombres y 24 mujeres. | Comparar la eficacia, tolerabilidad y cumplimiento de la dieta cetogénica clásica y la dieta Atkins modificada en niños con epilepsia refractaria.                | El 45,8% de los pacientes con dieta cetogénica y el 45,5% de los pacientes con dieta Atkins tenían una reducción de más del 50% en las convulsiones. La dieta Atkins tuvo menos efectos secundarios importantes. |

|                |       |   |  |  |
|----------------|-------|---|--|--|
| Manral<br>2023 | India | 160 pacientes<br>Edad: 19,5± 7,4 años<br>112 hombres y 48 mujeres | Investigar si la dieta Atkins modificada es más eficaz que la terapia farmacológica estándar sola para reducir la frecuencia de las convulsiones y determinar la calidad de vida en los pacientes. | La dieta Atkins modificada era más eficaz para reducir la frecuencia de las convulsiones que la terapia farmacológica estándar sola. La reducción de la frecuencia de las convulsiones también mejoró la calidad de vida de los pacientes. |
|----------------|-------|---|--|--|



## 5. DISCUSIÓN

Existen diferentes opciones terapéuticas para tratar la epilepsia resistente a fármacos, pero en esta revisión bibliográfica nos hemos centrado en la eficacia y seguridad de dos de estas alternativas: la dieta cetogénica y la estimulación del nervio vago.

### Dieta Cetogénica

De los 9 artículos revisados sobre dieta cetogénica, gran parte de ellos, 7 para ser concretos, se han realizado utilizando como población de estudio a la población pediátrica. Esto se debe a la mayor eficacia de la dieta cetogénica en niños que en adultos.

La eficacia de este tipo de dieta en niños se atribuye a diferentes factores como la mayor plasticidad del cerebro infantil lo que hace que tengan una mayor capacidad de adaptación, una menor probabilidad de efectos secundarios graves, un mayor cumplimiento de la dieta debido a que suelen depender de sus cuidadores, una menor presencia de comorbilidades y, además, en muchos casos la epilepsia refractaria en niños es de corta duración en comparación con la de los adultos.

En el estudio de **Sharma et al.**<sup>6</sup> se siguieron 27 niños durante un período de tiempo de 3, 6 y 12 meses y se les administró la dieta cetogénica en proporción 4:1 (proporción de grasa: proteínas y carbohidratos). El criterio de evaluación se fijó como niño libre de convulsiones aquel que tuviera una reducción mayor de estas del 90%, y disminución de las mismas el que se encontrara entre un 50-90% de convulsiones. Tras los 6 meses de estudio, 13 de los 27 niños habían reducido en más de un 50% el número de convulsiones y 4 niños habían quedado libres de convulsiones. Por otro lado, a los 12 meses de estudio, en el 37% de los niños se había reducido a más de la mitad el número de convulsiones y el 18,5% no tuvieron convulsiones. Los efectos adversos observados fueron estreñimiento (74%), disminución de peso (14,8%), edema por reducción de la albúmina (7,4%) y cálculos renales (3,7%).

El estudio realizado por **Thammongkol et al.** <sup>7</sup> evaluó a 61 pacientes, de los cuales sólo 4 eran mayores de 18 años, con este tipo de epilepsia a los que se les administro la dieta cetogénica en una proporción que variaba de 2:1 a 4:1 de grasa frente a carbohidratos y proteínas. En la tabla siguiente podemos observar los resultados obtenidos. En este estudio no se hace referencia a los efectos adversos.

Tabla 4. Resultados estudio Thammongkol et al.

| Time      | Patients with follow-up data (n = 61) | Patients remaining on diet | Discontinued diet (%) | Current seizure status |                             |                                |
|-----------|---------------------------------------|----------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
|           |                                       |                            |                       | Seizure-free           | Responders (>50% reduction) | Nonresponders (<50% reduction) |
| 3 months  | 61                                    | 48                         | 13 (21)               | 2                      | 29 (48)                     | 19 (31)                        |
| 6 months  | 57                                    | 37                         | 7 (12)                | 2                      | 24 (42)                     | 13 (23)                        |
| 12 months | 55                                    | 24                         | 11 (20)               | 2                      | 19 (35)                     | 5 (9)                          |
| 24 months | 49                                    | 11                         | 8 (16)                | 2                      | 7 (14)                      | 4 (8)                          |

Por otra parte, en el estudio de **M.IJff et al.** <sup>8</sup> el objetivo era evaluar el efecto que producía la dieta cetogénica sobre el estado de ánimo y la conducta de un grupo de 50 niños que padecían epilepsia refractaria. Para ello se dividieron a los pacientes en dos grupos. El grupo de intervención fue tratado con dieta cetogénica y el grupo control con tratamiento normal. Tras 4 meses de seguimiento se pudo observar como el grupo intervención presentaba menos ansiedad, era más productivo y tenía menos alteraciones en el estado de ánimo.

En el estudio realizado en Países Bajos por **Lambrechts et al.** <sup>9</sup> se siguió a 48 niños con epilepsia refractaria para evaluar la eficacia de la dieta cetogénica. Para ello, se formó un grupo control que fueron tratados con la atención habitual y el grupo de intervención, tratado con dieta cetogénica. Tras 4 meses de seguimiento se pudo observar como en el grupo tratado con dieta cetogénica, el 50% de los pacientes respondieron con una disminución del número de convulsiones >90% y algunos incluso estaban libres de convulsiones. En cambio, en el grupo control sólo un 18,2% fueron respondedores. Además, también se produjo una disminución relevante en la gravedad de las convulsiones en los niños tratados con dieta cetogénica. En cuanto a los efectos adversos, sólo fueron estadísticamente significativos síntomas gastrointestinales.

El estudio de **Baby et al.**<sup>10</sup> realizado en India, incluyó 74 niños que padecían epilepsia refractaria y se les inició la dieta cetogénica en proporción entre 2:1 y 4:1 (grasas frente a carbohidratos y proteínas) con la dificultad de que en el sur de la India seguían una dieta muy rica en carbohidratos, principalmente el arroz.

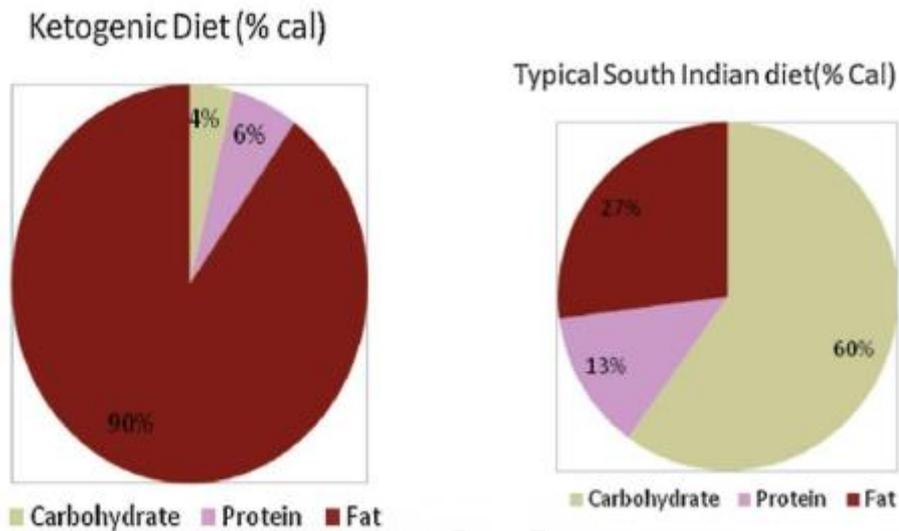


Figura 5. Diferencias aporte calorías dieta cetogénica frente dieta tradicional India.

En el gráfico siguiente podemos observar los resultados obtenidos a los 3 y 6 meses y tras haber pasado un año y un año y medio.

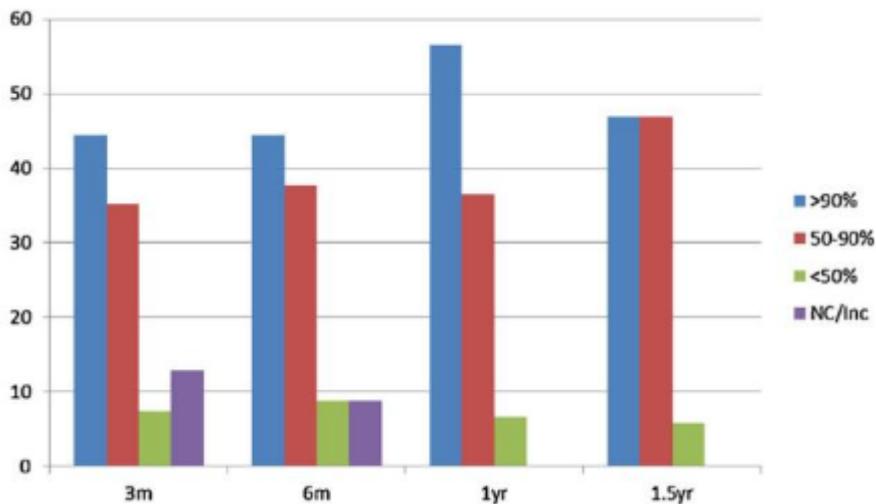


Figura 6. Reducción de las convulsiones a diferentes intervalos de tiempo.

Ante los resultados podemos decir que la dieta cetogénica es eficaz y puede utilizarse incluso en poblaciones con una ingesta muy rica en carbohidratos.

En cuanto a los efectos adversos, algunos requirieron la interrupción de la dieta como diarrea grave o hipoglucemia recurrente y otros en cambio fueron menores, como estreñimiento, vómitos, diarrea y cálculos renales.

El estudio de **Klein et al.**<sup>11</sup> evaluó la efectividad y seguridad de la dieta cetogénica en 12 pacientes adultos, debido a que la dieta ha sido poco estudiada en este rango de edad. La dieta se introdujo en una proporción 3:1 grasas frente a carbohidratos y proteínas seguida de una restricción calórica. A largo plazo, en el 25% de los pacientes se había producido una disminución del 75% de las convulsiones y en el 42% se produjo una disminución del 50%, por lo que el tratamiento en adultos tuvo buenos resultados y los efectos adversos fueron leves, incluyendo, náuseas, vómitos, pérdida de peso, estreñimiento y diarrea. El estudio muestra que el tratamiento con dieta cetogénica en adultos es factible, pero debería de ser más estudiado.

### **Dieta Cetogénica versión clásica y versión de Triglicéridos de Cadena Media (MCT).**

El estudio de **Neal et al.**<sup>12</sup> realizado en Reino Unido, comparó la eficacia y tolerabilidad de la versión clásica de la dieta cetogénica frente a la versión de triglicéridos de cadena media.

En la versión clásica, el componente graso lo aportan los triglicéridos de cadena larga y se basa en una relación entre 3:1 y 4:1 (grasa: carbohidratos y proteínas). En cambio, la versión MCT produce más cetonas por kilocaloría de energía, esto implica que se necesite menos cantidad de grasa total en la dieta y permite incluir más proteínas y carbohidratos.

Tabla 5. Resultados estudio Neal et al.

| Tiempo                                    | Número (%) de niños que alcanzaron los puntos de corte |                             | valor p |
|---|--|-----------------------------|---------|
|   | Grupo de dieta clásica (n = 73)                        | Grupo de dieta MCT (n = 72) |         |
| 3 meses                                   |  |                             |         |
| Reducción de convulsiones superior al 90% | 5 (6,8%)   | 2 (2,7%)                    | 0,442   |
| Reducción de convulsiones superior al 50% | 18 (24,7%)   | 21 (29,2%)                  | 0,578   |
| 6 meses                                   |  |                             |         |
| Reducción de convulsiones superior al 90% | 6 (8,2%)   | 4 (5,6%)                    | 0,745   |
| Reducción de convulsiones superior al 50% | 18 (24,7%)   | 14 (19,4%)                  | 0,549   |
| 12 meses                                  |  |                             |         |
| Reducción de convulsiones superior al 90% | 7 (9,6%)   | 7 (9,7%)                    | 1,000   |
| Reducción de convulsiones superior al 50% | 13 (17,8%)   | 16 (22,2%)                  | 0,539   |

Tabla 6. Efectos adversos observados estudio Neal et al.

| Efecto secundario  | Tiempo                    |                       |                           |                       |                           |                       |
|--------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|
|                    | 3 meses                   |                       | 6 meses                   |                       | 12 meses                  |                       |
|                    | dieta clasica<br>(n = 47) | dieta MCT<br>(n = 42) | dieta clasica<br>(n = 25) | dieta MCT<br>(n = 32) | dieta clasica<br>(n = 20) | dieta MCT<br>(n = 23) |
| Vómitos            | 13 (28%)                  | 11 (26%)              | 9 (36%)                   | 7 (22%)               | 9 (45%) <sup>a</sup>      | 3 (13%) <sup>a</sup>  |
| Diarrea            | 7 (15%)                   | 6 (14%)               | 1 (4%)                    | 4 (13%)               | 2 (10%)                   | 4 (17%)               |
| Dolor abdominal    | 5 (11%)                   | 8 (19%)               | 2 (8%)                    | 4 (13%)               | 2 (10%)                   | 4 (17%)               |
| Constipación       | 21 (45%)                  | 14 (33%)              | 12 (48%)                  | 13 (41%)              | 9 (45%)                   | 9 (39%)               |
| Falta de energía   | 17 (36%) <sup>a</sup>     | 6 (14%) <sup>a</sup>  | 2 (8%)                    | 5 (16%)               | 2 (10%)                   | 3 (13%)               |
| Hambre             | 12 (26%)                  | 14 (33%)              | 6 (24%)                   | 6 (19%)               | 5 (25%)                   | 4 (17%)               |
| Problemas de gusto | 10 (21%)                  | 7 (17%)               | 4 (16%)                   | 11 (34%)              | 3 (15%)                   | 5 (22%)               |

Tras observar ambas tablas se puede deducir que ambas versiones de la dieta presentan valores similares en cuanto a eficacia y seguridad, por lo que ambas pueden estar indicadas en el tratamiento de epilepsia refractaria infantil.

### **Dieta Cetogénica clásica y Dieta Atkins Modificada (MAD).**

En el siguiente estudio realizado en Irán por **Poorshiri et al.**<sup>13</sup> se comparó la eficacia de la dieta cetogénica en su versión clásica con la dieta Atkins modificada (MAD). Para ello se asignaron aleatoriamente a 45 niños en ambos grupos. La MAD se basaba en un aporte del 60% de grasa, 30% de proteína y 10% de carbohidratos por peso corporal. Por otra parte, la dieta cetogénica clásica siguió una proporción de grasas frente a no grasas de 4:1 durante los primeros 6 meses y posteriormente se fue reduciendo hasta 2:1 durante los últimos dos meses. Se consideraron pacientes respondedores a las dietas aquellos niños que consiguieron una reducción de las convulsiones mayor al 50% y no respondedores aquellos niños con una reducción de las convulsiones del 50% o menor de este valor.

Los resultados observados fueron que el 45,8% de los pacientes fueron respondedores en el grupo de la dieta cetogénica y el 45,5% lo fueron en el grupo de la MAD y sólo dos pacientes del grupo de la dieta cetogénica consiguieron una reducción de las convulsiones mayor al 90%, por lo que no existieron diferencias significativas en cuanto a la eficacia en ambos grupos.

En cambio, la MAD presentó menos efectos secundarios importantes frente a la versión clásica, que en algunos casos se informaron de efectos secundarios importantes como dislipemia, cálculos renales e infección.

El estudio realizado por **Manral et al.** <sup>14</sup> tenía también como objetivo evaluar si la MAD junto con la terapia farmacológica era más eficaz para el tratamiento de la epilepsia refractaria que la terapia farmacológica sola, pero en este caso el estudio se realizó en pacientes adultos. A continuación, en la tabla podemos observar los resultados obtenidos.

Tabla 7. Resultados estudio Manral et al. tras 6 meses de tratamiento.

| <b>Seizure reduction</b>  | <b>Intervention group</b> | <b>Control group</b> |
|---|---------------------------|----------------------|
| <b>A) ITT analysis [SDT plus MAD group (n = 80) and SDT group (n = 80)]</b> |                           |                      |
| <b>More than 50%</b>  | 21 (26.2%)                | 2 (2.5%)             |
| <b>More than 90%</b>  | 6 (7.5%)                  | 0                    |
| <b>Complete seizure-free</b>  | 4 (5%)                    | 0                    |
| <b>B) PP analysis [SDT plus MAD group (n = 46) and SDT group (n = 62)]</b>  |                           |                      |
| <b>More than 50%</b>  | 21 (45.7%)                | 2 (3.2%)             |
| <b>More than 90%</b>  | 6 (13%)                   | 0                    |
| <b>Complete seizure-free</b>  | 4 (8.7%)                  | 0                    |

Con los resultados obtenidos, se puede afirmar que la MAD resulta más eficaz para reducir el número de convulsiones que solamente la terapia con fármacos. Por el contrario que en algunos estudios realizados con niños, la utilización de la MAD en adultos en este estudio no presentó como reacciones adversas cambios en parámetros bioquímicos ni formación de cálculos renales. La reacción adversa más común en adultos fue la pérdida de peso.

## Estimulación del Nervio Vago

A continuación, se van a revisar una serie de artículos para estudiar la eficacia y seguridad de la inserción de un estimulador del nervio vago para el tratamiento de epilepsias refractarias tanto en niños como en adultos.

El estudio realizado por **Ben-Menachem et al.**<sup>15</sup> en Estados Unidos incluyó 67 pacientes adultos con epilepsia refractaria que fueron sometidos a cirugía para la implantación de un estimulador del nervio vago. Varias semanas después de la implantación, 31 pacientes recibieron estimulación a niveles altos, considerados niveles terapéuticos, y el resto de los pacientes recibieron una estimulación baja, simulando un efecto placebo. Tras 14 semanas, en el grupo de pacientes con estimulación alta, se produjo una disminución media en la frecuencia de las convulsiones de un 30,9% frente a una media de reducción del 3% en los pacientes que recibieron estimulación a niveles bajos. Estos valores son estadísticamente significativos por lo que se confirma que la estimulación del nervio vago es un tratamiento efectivo.

Tabla 8. Distribución eficacia.

| Patients with | High (%) | Low (%) |
|---------------|----------|---------|
| Reduction     |          |         |
| >50%          | 38.7     | 19.4    |
| 25-49         | 19.4     | 11.1    |
| 0-24%         | 22.6     | 27.8    |
| Increase      | 19.3     | 41.7    |

En el siguiente estudio realizado por **Lundgren et al.**<sup>16</sup>, dieciséis niños fueron tratados con un estimulador del nervio vago hecho a medida durante un periodo de 12 a 24 meses. Después de la implantación, la corriente programada fue incrementándose progresivamente para evitar que los niños padecieran sensaciones desagradables. Al año de tratamiento, disminuyó el número de convulsiones en seis pacientes, cinco o más pacientes informaron de una disminución en la gravedad de las convulsiones y, además, el tratamiento mejoró la calidad de vida de los pacientes. Los efectos adversos observados fueron ronquera, aumento de la salivación, dolor de garganta y cansancio. Estos efectos adversos fueron leves y transitorios.

El estudio de **Arun Paul et al.**<sup>17</sup> obtuvo datos de 164 pacientes adultos que presentaban una media de convulsiones de 1,27 al día a pesar de estar en tratamiento con fármacos antiepilépticos. Se les administró a estos pacientes una prótesis neuro cibernética implantable para la estimulación del nervio vago y se evaluaron los resultados cada cierto tiempo. La variable principal de estudio fue el cambio en la frecuencia de convulsiones. Después de 15 meses de tratamiento, el 39% de los pacientes tuvieron una reducción mayor al 50%, un 21% tuvo una reducción superior al 75% y el 2% de los pacientes lograron quedar libres de convulsiones. Además, se informaron de cambios positivos en la calidad de vida de los pacientes. Los eventos adversos fueron tos, ronquera y dolor muscular en algunos casos, pero en general estos efectos fueron disminuyendo a medida que los pacientes se adaptaban a la estimulación.

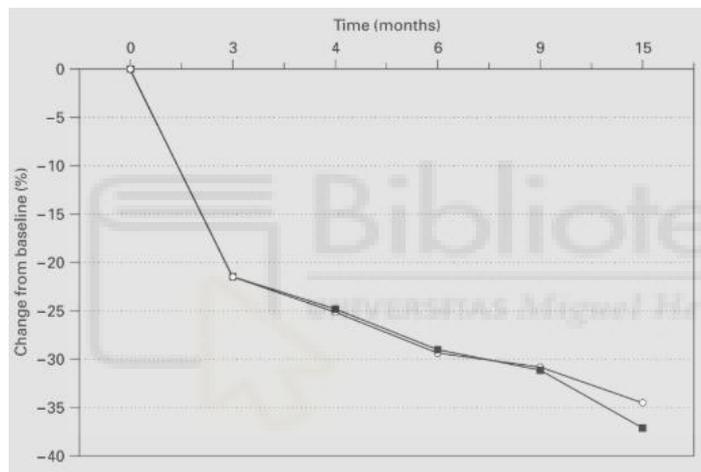
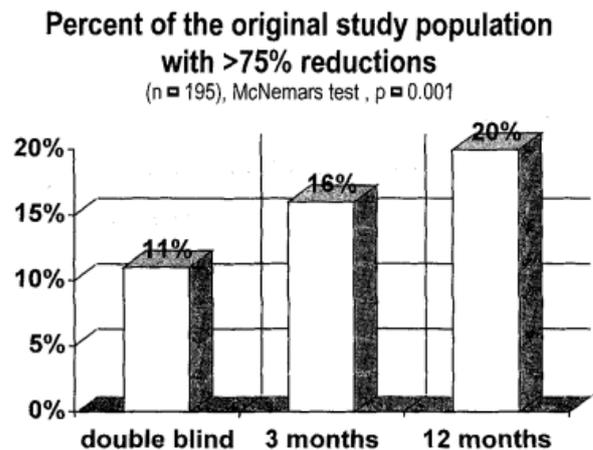
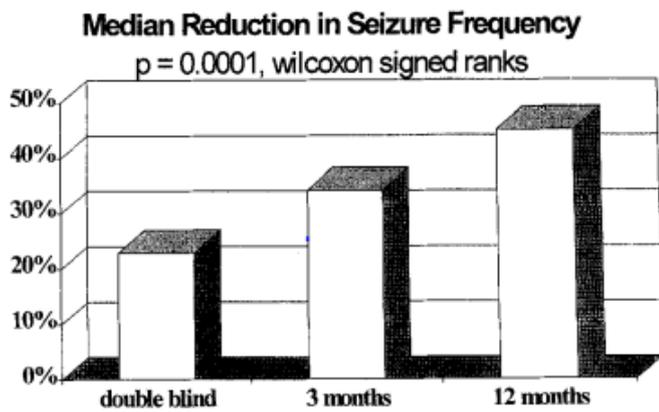


Figura 8. Eficacia ENV frente al tiempo.

En la gráfica anterior podemos observar como a diferencia de los fármacos antiepilépticos en terapia crónica, la eficacia del estimulador del nervio vago se mantiene y continúa mejorando a largo plazo.

Otro estudio realizado en Estados Unidos por **DeGiorgio et al.**<sup>18</sup> concluyó también como en el caso anterior que la eficacia de la estimulación del nervio vago mejora al cabo de un año y muchos pacientes mantienen reducciones mayores al 75% de las convulsiones. En las gráficas siguientes podemos ver los resultados.



La estimulación del nervio vago se utiliza principalmente para tratar convulsiones parciales refractarias, por ello, en el siguiente estudio realizado por **Frost et al.**<sup>19</sup> se analizó la efectividad y seguridad de la estimulación en niños con convulsiones refractarias asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut. A los 3 meses del estudio, en el 35% de los pacientes se había producido una disminución de las convulsiones mayor al 75% y una disminución mayor del 50% en el 56% de los pacientes. A los 6 meses de tratamiento, los resultados seguían similares a los anteriores. Además, la estimulación fue bien tolerada debido a que sólo se informaron efectos adversos leves como los relacionados con la cirugía de implantación, alteración de la voz o ronquera pero que en todo caso fueron disminuyendo con el ajuste de la estimulación.

Los artículos presentados por **Vonck et al.**<sup>20</sup> y **Müller et al.**<sup>21</sup> también demostraron que la estimulación del nervio vago es un método eficaz y seguro a largo plazo para aquellos pacientes que no son candidatos a una cirugía resectiva de la epilepsia.

Tabla 9. Comparación de resultados en dos centros diferentes.

| Epilepsy Center                             | Gender   |          | Age (y)    | Follow-up (mo) | Seizure Duration (y) | Seizure Type |          |    | Seizures/Mo Pre-VNS | % Seizure Frequency Reduction | Side Effects at Maximum Follow-up (No. of Patients) |
|---|----------|----------|------------|----------------|----------------------|--------------|----------|----|---------------------|-------------------------------|---|
|   | Female   | Male     |            |                |                      | SPS          | CPS ± SG | G  |                     |                               |   |
| Ghent University Hospital (n = 61)          | 29 (48%) | 32 (52%) | 29 (4-49)  | 40 (6-94)      | 19 (3-43)            | 0            | 60       | 1  | 32 (2-200)          | 50 (0-100)                    | Hoarseness (8)                                      |
| Dartmouth-Hitchcock Medical Center (n = 57) | 24 (42%) | 33 (58%) | 35 (12-59) | 27 (6-53)      | 26 (4-49)            | 5            | 35       | 17 | 25 (1-450)          | 61 (0-100)                    | Hoarseness (5), gagging (2)                         |

SPS, simple partial seizures; CPS ± SG, complex seizures with or without secondary generalization; G, general; VNS, vagus nerve stimulation.

Por último, en el estudio de **Klinkenberg et al.** <sup>22</sup> el objetivo era evaluar los efectos que producía el estimulador del nervio vago sobre los metabolitos del triptófano.

El mecanismo de acción del estimulador del nervio vago no está del todo claro pero algunas investigaciones sugieren que esta estimulación puede aumentar la liberación de neurotransmisores y puede llevar a un equilibrio entre la liberación de metabolitos del triptófano neurotóxicos y neuroprotectores. El ácido quinurénico (KYNA) y el ácido antranílico (AA) son metabolitos del triptófano anticonvulsivos.

Para llevar a cabo el estudio se incluyeron 41 niños con epilepsia refractaria a los que se les implantó un estimulador del nervio vago y fueron asignados al azar a un grupo de estimulación terapéutica o a un grupo de estimulación de bajo rendimiento (grupo control). Se realizaron cromatografías líquidas en tándem y espectrometría de masas para medir las concentraciones de metabolitos en plasma y en el líquido cefalorraquídeo. Durante el estudio se evaluó tanto la frecuencia de las convulsiones como el estado de ánimo mediante cuestionarios.

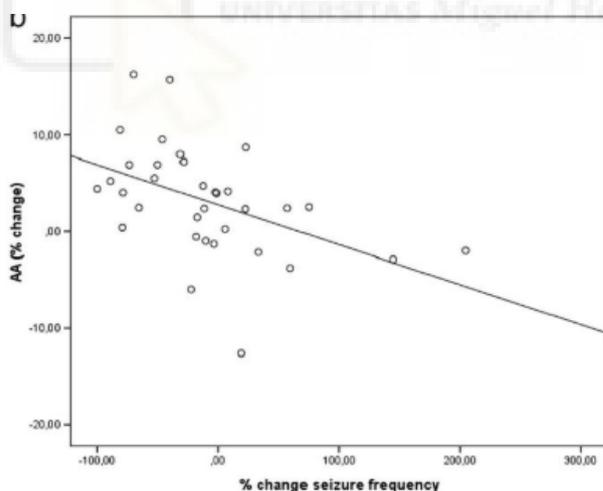


Figura 9. Correlación cambio en el nivel de AA y cambios en las convulsiones.

Finalmente, se pudo comprobar que la estimulación del nervio vago en niños aumentó los niveles de AA, metabolito neuroprotector y anticonvulsivo, y su aumento se correlacionó con una disminución de la frecuencia de las convulsiones y una mejora en el estado de ánimo.

## 6. CONCLUSIONES

La epilepsia refractaria representa un desafío significativo en el campo de la neurología, debido a que los pacientes continúan experimentando convulsiones a pesar de recibir tratamientos farmacológicos.

Su manejo requiere un enfoque multidisciplinario que incluya opciones terapéuticas avanzadas como la cirugía, la estimulación cerebral profunda o la terapia génica.

La dieta cetogénica y la estimulación del nervio vago han demostrado ser alternativas viables y efectivas en el tratamiento de la epilepsia refractaria. Ambos métodos presentan mecanismos de acción distintos: la dieta cetogénica induce un estado de cetosis que estabiliza las membranas neuronales y reduce la excitabilidad neuronal, mientras que la ENV modula la actividad cerebral a través de impulsos eléctricos.

En resumen, tanto la dieta cetogénica como la estimulación del nervio vago, aunque requieran una evaluación cuidadosa del paciente y un seguimiento continuo, han demostrado ser una herramienta valiosa en el manejo de la epilepsia refractaria, ofreciendo una mejor calidad de vida y un mayor control sobre la enfermedad.

No obstante, es fundamental una investigación continua para avanzar en la atención médica y mejorar los resultados de los pacientes con epilepsia refractaria.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Definition & Classification // International League against Epilepsy [Internet]. Disponible en: <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification>
2. Web del Grupo de Estudio de la Epilepsia [Internet]. Disponible en: <http://epilepsia.sen.es/>
3. Cerdá JMM, Argani MT, Llerda JÁM, González FSM, Puig XS, Rieger JS. Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología de práctica clínica en epilepsia. Neurología (Barcelona Ed Impresa) [Internet]. 2016 Mar 1;31(2):121–9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-guia-oficial-sociedad-espanola-neurologia-S0213485314000103>
4. User S. Manual de la práctica de la Dieta Cetogénica [Internet]. Asociación Nacional De Personas Con Epilepsia-ANPE. Disponible en: <https://www.anpepilepsia.org/recursos/materiales-para-descargar/item/manual-de-la-practica-de-la-dieta-cetogenica>
5. Martorell-Llobregat C, González-López P, Luna E, Asensio-Asensio M, Jadraque-Rodríguez R, García-March G, et al. Papel de la estimulación del nervio vago en el tratamiento de la epilepsia refractaria. Resultados clínicos e impacto en la calidad de vida. Neurología [Internet]. 1 de julio de 2022;37(6):450-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.04.002>
6. Sharma S, Gulati S, Kalra V, Agarwala A, Kabra M. Seizure control and biochemical profile on the ketogenic diet in young children with refractory epilepsy—Indian experience. Seizure [Internet]. 1 de julio de 2009;18(6):446-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2009.04.001>

7. Thammongkol S, Vears DF, Bicknell-Royle J, Nation J, Draffin K, Stewart K, et al. Efficacy of the ketogenic diet: Which epilepsies respond? *Epilepsia* [Internet]. 6 de febrero de 2012;53(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03394.x>
8. IJff DM, Postulart D, Lambrechts DAJE, Majoie M, De Kinderen RJA, Hendriksen JGM, et al. Cognitive and behavioral impact of the ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsy & Behavior* [Internet]. 1 de julio de 2016;60:153-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.04.033>
9. Lambrechts DAJE, De Kinderen RJA, Vles JSH, De Louw AJA, Aldenkamp AP, Majoie M. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica* [Internet]. 29 de marzo de 2016;135(2):231-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ane.12592>
10. Baby N, Vinayan KP, Pavithran N, Roy AG. A pragmatic study on efficacy, tolerability and long term acceptance of ketogenic diet therapy in 74 South Indian children with pharmaco-resistant epilepsy. *Seizure* [Internet]. 1 de mayo de 2018;58:41-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.03.020>
11. Klein P, Janousek J, Barber A, Weissberger R. Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior* [Internet]. 1 de diciembre de 2010;19(4):575-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.09.016>
12. Neal E, Chaffe H, Schwartz R, Lawson M, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 1 de mayo de 2009;50(5):1109-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01870.x>

13. Poorshiri B, Barzegar M, Tahmasebi S, Shiva S, Raeisi S, Ebadi Z. The efficacy comparison of classic ketogenic diet and modified Atkins diet in children with refractory epilepsy: a clinical trial. *Acta Neurologica Belgica/Acta Neurologica Belgica* [Internet]. 1 de noviembre de 2019;121(2):483-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13760-019-01225-0>
14. Manral M, Dwivedi R, Gulati S, Kaur T, Nehra A, Pandey RM, et al. Safety, Efficacy, and Tolerability of Modified Atkins Diet in Persons With Drug-Resistant Epilepsy. *Neurology* [Internet]. 28 de marzo de 2023;100(13). Disponible en: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000206776>
15. Ben-Menachem E, Mañon-Espaillet R, Ristanovic R, Wilder BJ, Stefan H, Mirza W, et al. Vagus Nerve Stimulation for Treatment of Partial Seizures: 1. A Controlled Study of Effect on Seizures. *Epilepsia* [Internet]. 1 de mayo de 1994;35(3):616-26. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02482.x>
16. Lundgren J, Åmark P, Blennow G, Strömblad LG, Wallstedt L. Vagus Nerve Stimulation in 16 Children with Refractory Epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 1 de agosto de 1998;39(8):809-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01173.x>
17. Amar AP, DeGiorgio CM, Tarver WB, Apuzzo MLJ. Long-Term Multicenter Experience with Vagus Nerve Stimulation for Intractable Partial Seizures. *Stereotactic And Functional Neurosurgery* [Internet]. 1 de enero de 1999;73(1-4):104-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000029764>
18. DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, Salinsky M, Thompson JD, Uthman BM, et al. Prospective Long-Term Study of Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Refractory Seizures. *Epilepsia* [Internet]. 1 de septiembre de 2000;41(9):1195-200. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00325.x>
19. Frost M, Gates JR, Helmers SL, Wheless JW, Levisohn PM, Tardo C, et al. Vagus Nerve Stimulation in Children with Refractory Seizures

- Associated with Lennox–Gastaut Syndrome. *Epilepsia* [Internet]. 1 de septiembre de 2001;42(9):1148-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.23900.x>
20. Vonck K, Thadani VM, Gilbert K, Dedeurwaerdere S, De Groote L, De Herdt V, et al. Vagus Nerve Stimulation for Refractory Epilepsy: A Transatlantic Experience. *Journal Of Clinical Neurophysiology* [Internet]. 1 de julio de 2004;21(4):283-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/01.wnp.0000139654.32974.4e>
21. Müller KE, Fabó D, Entz L, Kelemen A, Halász P, Rásonyi G, et al. Outcome of vagus nerve stimulation for epilepsy in Budapest. *Epilepsia* [Internet]. 1 de julio de 2010;51:98-101. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02620.x>
22. Klinkenberg S, Van Den Borne CJH, Aalbers MW, Verschuure P, Kessels AGH, Leenen L, et al. The effects of vagus nerve stimulation on tryptophan metabolites in children with intractable epilepsy. *Epilepsy & Behavior* [Internet]. 1 de agosto de 2014;37:133-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.06.001>
23. Shahwan A, Bailey C, Maxiner W, Harvey AS. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: More to VNS than seizure frequency reduction. *Epilepsia* [Internet]. 1 de mayo de 2009;50(5):1220-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01940.x>

