

Terapia alternativa para la Epilepsia refractaria: Revisión Bibliográfica

Alternative therapy for refractory epilepsy: Bibliographic review

Eliana Alexandra Gamboa Sánchez ¹[0000-0002-6814-4006], Doris Vanesa Palacios Vargas ²[0000-0003-2560-2350]

^{1,2} Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina. 180108. Ambato, Tungurahua. Ecuador

¹{gamboa7949, dv.palacios}@uta.edu.ec

CITA EN APA:

Gamboa Sánchez, E. A., & Palacios Vargas, D. V. (2025). Terapia alternativa para la Epilepsia refractaria: Revisión Bibliográfica. *Tesla Revista Científica*, 5(1), e278. <https://doi.org/10.55204/trc.v5i1.e478>

Recibido: 2025-04-05

Revisado: 2025-04-07 al 2025-05-09

Corregido: 2025-05-12

Aceptado: 2025-05-15

Publicado: 2025-05-29

TESLA

Revista Científica
ISSN: 2796-9320



Los contenidos de este artículo están bajo una licencia de Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Los autores conservan los derechos morales y patrimoniales de sus obras.

The contents of this article are under a Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

The authors retain the moral and patrimonial rights of their works.

Resumen: La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica que afecta a más de 65 millones de personas en el mundo. Un tercio de los pacientes presenta epilepsia refractaria, resistente al tratamiento con al menos dos fármacos antiepilépticos, lo que representa un importante desafío clínico. Si bien se reconoce un fuerte componente genético, también influyen factores ambientales. Recientemente, ha cobrado relevancia el papel de la microbiota intestinal en la epileptogénesis, a través del eje intestino-cerebro. Alteraciones en la microbiota pueden incidir en procesos neuroquímicos e inflamatorios que favorecen la aparición de crisis epilépticas. Esta revisión bibliográfica, basada en la estrategia PICO y el protocolo PRISMA, analizó el impacto de la microbiota en la epilepsia refractaria y evaluó tres intervenciones complementarias: dieta cetogénica, probióticos y trasplante de microbiota fecal. La evidencia sugiere que estas estrategias pueden reducir significativamente la frecuencia de crisis, especialmente en niños. La dieta cetogénica logró reducciones de hasta el 75% y los probióticos entre el 60% y 65%. El trasplante fecal mostró un 60% de efectividad en adultos. La remodelación de la microbiota se perfila como una vía terapéutica prometedora, con potencial para mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir el impacto económico de la epilepsia refractaria.

Palabras Clave: Epilepsia refractaria, eje intestino-cerebro, dieta cetogénica, probióticos, trasplante de materia fecal.

Abstract: Epilepsy is a chronic neurological disease affecting over 65 million people worldwide. One-third of patients suffer from refractory epilepsy, which is resistant to treatment with at least two appropriate antiepileptic drugs, posing a major clinical challenge. While a strong genetic component is acknowledged, environmental factors also play a role. Recently, the role of gut microbiota in epileptogenesis has gained attention, particularly through the gut-brain axis. Alterations in the microbiota may influence neurochemical and inflammatory processes that contribute to seizure activity. This literature review, guided by the PICO strategy and PRISMA protocol, examined the impact of gut microbiota on refractory epilepsy and evaluated three complementary interventions: ketogenic diet, probiotics, and fecal microbiota transplantation. Evidence suggests these strategies can significantly reduce seizure frequency, particularly in children. The ketogenic diet achieved reductions of up to 75%, while probiotics reduced seizures by 60–65%. Fecal microbiota transplantation showed 60% effectiveness in adults. Microbiota remodeling emerges as a promising therapeutic pathway, with the potential to improve patients' quality of life and reduce the economic burden associated with refractory epilepsy.

Keywords: Refractory epilepsy, gut-brain axis, ketogenic diet, probiotics, fecal microbiota transplantation

1. INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una condición neurológica crónica caracterizada por episodios repetidos de disfunción cerebral paroxística que resultan de una actividad neuronal súbita, desordenada y desmedida. Según la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), esta puede definirse como: al menos dos convulsiones no provocadas (o reflejas) separadas por más de 24 horas; una convulsión no provocada con

probabilidad de nuevas convulsiones en los próximos 10 años, con el mismo riesgo general de recurrencia (al menos 60%), tras dos convulsiones no provocadas; o el diagnóstico de un síndrome epiléptico específico (San-Juan D, et al, 2023).

La ILAE define a la epilepsia refractaria, también conocida como epilepsia farmacorresistente, como la persistencia de crisis epilépticas tras al menos dos intentos terapéuticos con fármacos antiepilépticos bien seleccionados, adecuadamente administrados, y tolerados, ya sea en monoterapia o en combinación, que sean apropiados para el tipo de crisis y síndrome epiléptico del paciente (Benjumea-Cuartas V, et al, 2023).

La epilepsia afecta a más de 65 millones de personas globalmente, con 2,4 millones de nuevos casos cada año (Trinka E, et al, 2023). Esta enfermedad constituye una de las patologías neurológicas de mayor prevalencia a nivel mundial. Se estima que alrededor del 8% de la población general presentará al menos una crisis epiléptica aislada durante su vida, mientras que entre el 0,8% y el 1,7% desarrollará un diagnóstico clínico de epilepsia activa (Benjumea-Cuartas V, et al, 2023).

La incidencia y prevalencia global de la epilepsia es mayor en hombres que en mujeres. A nivel mundial, la incidencia aumenta durante los primeros meses de vida y en la edad adulta avanzada, con un valor estimado de 50 casos por cada 100.000 personas al año. Mientras que la prevalencia es de 700 por cada 100.000 habitantes, por lo que, la epilepsia, representa más del 0,5% de la carga mundial total de enfermedad (Trinka E, et al, 2023).

Alrededor del 80% de las personas que la padecen viven en países de ingresos bajos y medios, especialmente en el sudeste asiático, América Latina y África subsahariana, donde las tasas de prevalencia e incidencia son más elevadas. En estas regiones, la incidencia de nuevos casos puede llegar a duplicar la observada en países de ingresos altos. La tasa de prevalencia a lo largo de la vida en América Latina es de 17,8 por cada 1.000 habitantes (Trinka E, et al, 2023). Por otro lado, la incidencia activa en Latinoamérica y el Caribe es de 9.06 por cada 1000 habitantes y la incidencia acumulada es de 14.09 por cada 1000 habitantes (Alva-Díaz, C., et al, 2021).

En Ecuador, los datos epidemiológicos de la epilepsia son escasos, en un estudio realizado en el año 2001, se determinó que la incidencia de la epilepsia activa es de 7 a 12 por cada 1000 personas y que la incidencia acumulada es de 120 a 172 por cada 100.000 personas. A diferencia de lo que ocurre en países desarrollados, la mayor cantidad de casos se producen durante la infancia, adolescencia y la edad media de la vida (Carpio A, et al, 2001).

La incidencia y prevalencia de la epilepsia refractaria varía según el tipo de síndrome epiléptico, la etiología de la epilepsia, y diversos factores como la edad de inicio de las crisis y la existencia de déficits neurológicos asociados, por lo que esta puede aumentar.

La epilepsia refractaria representa un desafío clínico significativo debido a su escasa respuesta a los tratamientos antiepilépticos convencionales. Se estima que aproximadamente el 80% de los casos se atribuyen a factores genéticos, mientras que el resto resulta de una combinación entre predisposición

hereditaria, factores ambientales y adquiridos. Aunque ha sido posible identificar algunos agentes etiológicos, en la mitad de los casos, aún no se conoce su origen. Estudios clínicos recientes han comenzado a explorar el papel de la microbiota intestinal en la epileptogénesis, a través del eje intestino-cerebro, el cual parece incidir en diversos mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de epilepsia.

En este contexto, han surgido terapias innovadoras basadas en la modulación de la microbiota, como la dieta cetogénica, la administración de probióticos y el trasplante de microbiota fecal, con potencial para mejorar el control de las crisis en pacientes con epilepsia refractaria (Ding, M, et al, 2021) (Zhu, H, et al, 2024).

Esta enfermedad no solo genera un impacto en las funciones cognitivas y conductuales de quienes la padecen, sino que también es una etiqueta social que limita su autonomía y genera discriminación frente a sociedad. Sus efectos no solo recaen en los pacientes, sino que también afectan a su entorno familiar (Benjumea-Cuartas V, et al, 2023). Las personas con epilepsia refractaria presentan un mayor riesgo de morbimortalidad y de presentar lesiones físicas en comparación con aquellas que tienen la enfermedad controlada. Asimismo, presentan una alta carga de comorbilidades, puesto que, son más propensas a tener afecciones somáticas crónicas como úlceras estomacales o intestinales, enfermedades intestinales, enfermedad cerebrovascular, incontinencia urinaria, migraña, Alzheimer, infarto de miocardio y fatiga crónica, lo que complica aún más su manejo clínico integral (Trinka E, et al, 2023).

Además de los desafíos clínicos, esta patología impone una carga económica y social considerable a nivel global. Los costos médicos directos incluyen hospitalizaciones frecuentes, consultas especializadas y uso prolongado de medicamentos, mientras que los costos indirectos abarcan la pérdida de productividad laboral y la carga emocional en cuidadores y familiares. Esta situación se ve agravada en países de ingresos bajos y medios, donde el acceso a terapias especializadas es limitado, exacerbando las desigualdades en salud y calidad de vida. Por lo que, la exploración de terapias alternativas se presenta como una posible solución para mejorar el pronóstico y reducir el impacto socioeconómico de la epilepsia refractaria.

La revisión de la literatura científica disponible en este artículo, tiene como objetivo analizar el impacto de la microbiota intestinal en la epilepsia refractaria y evaluar el potencial terapéutico de intervenciones como la dieta cetogénica, los probióticos y el trasplante de microbiota fecal. Se busca examinar su efectividad y viabilidad como estrategias complementarias en el tratamiento de esta condición que afecta aproximadamente a un tercio de los pacientes epilépticos, con profundas consecuencias en su calidad de vida y en la de sus entornos sociales.

Además, se busca proporcionar información basada en estudios recientes y evidencia fundamentada para orientar a los profesionales de la salud en la implementación de enfoques terapéuticos alternativos, orientados a mejorar el pronóstico de los pacientes con epilepsia refractaria. Considerando que los pacientes con epilepsia farmacorresistente presentan un mayor riesgo de sufrir lesiones físicas, alteraciones psicosociales, muerte prematura y una notable disminución en su calidad de vida, se vuelve fundamental avanzar en el desarrollo de alternativas terapéuticas más seguras y efectivas.

2. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo un estudio descriptivo mediante una revisión bibliográfica con el propósito de examinar y analizar la evidencia científica disponible sobre las terapias alternativas para la epilepsia refractaria, utilizando la estrategia PICO como base metodológica para sustentar la revisión teórica y orientar la búsqueda de evidencia científica relevante. Se realizó una búsqueda exhaustiva en diferentes bases de datos como PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Redalyc, Google académico y ScienceDirect. Los artículos seleccionados fueron evaluados mediante el método PRISMA, asegurando la inclusión de estudios que cumplieran con rigurosos criterios metodológicos y estándares de calidad.

La estrategia de búsqueda se llevó a cabo utilizando términos DeCS/MeSH combinados con el operador booleano "AND" para asegurar una búsqueda específica de la literatura. Los términos utilizados incluyeron: ("Refractory Epilepsy") AND ("Intestinal microbiote"), ("Refractory epilepsy") AND ("Gut-brain axis"), ("Refractory epilepsy") AND ("Alternative treatment") AND ("Risk factor's"). Esta estrategia permitió la identificación de evidencia actual sobre las terapias alternativas para la epilepsia refractaria. Se incluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos controlados aleatorizados y estudios clínicos prospectivos o retrospectivos no aleatorizados publicados entre los años 2020 y 2025, en español e inglés.

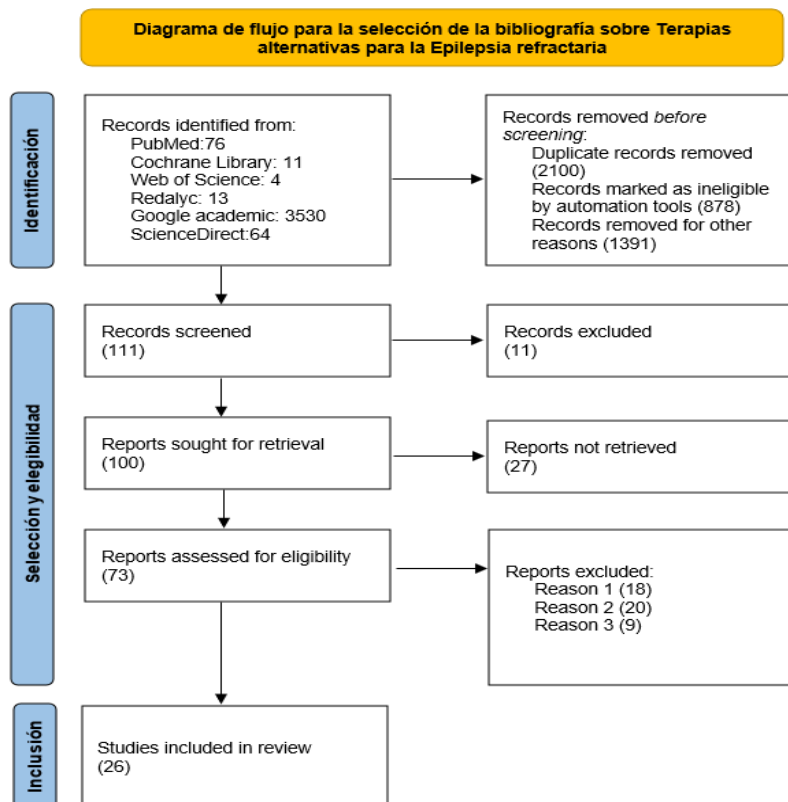
Se excluyeron artículos con una antigüedad superior a cinco años, estudios con metodologías deficientes, actas de conferencia, editoriales y tesis de grado. También se descartaron artículos duplicados y aquellos con acceso restringido. La selección definitiva de los estudios se realizó siguiendo las etapas del diagrama PRISMA, que incluyen la identificación, selección, elegibilidad e inclusión de los artículos relevantes para el análisis de la evidencia.

El proceso de inclusión y exclusión de estudios se llevó a cabo en varias etapas. Inicialmente, se identificaron un total de 3698 estudios relacionados con el tema. Luego de la eliminación de duplicados y la aplicación de criterios de selección, se revisaron 180 artículos a nivel de título y resumen. Posteriormente, tras una evaluación más detallada del texto completo, se excluyeron 130 artículos por no cumplir con los criterios de calidad metodológica o por no centrarse específicamente en la epilepsia refractaria. Finalmente, se incluyeron 50 estudios que cumplieran con los criterios de inclusión preestablecidos.

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados, se emplearon herramientas validadas como la escala de Jadad para ensayos clínicos aleatorizados y la herramienta ROBINS-I para estudios observacionales. Además, se utilizó el método GRADE para evaluar la certeza de la evidencia en revisiones sistemáticas y metaanálisis. Esta evaluación permitió garantizar la inclusión de estudios con un alto nivel de rigor científico y relevancia para el objetivo de esta revisión.

Figura 1

Flujograma PRISMA usado para la selección de la bibliografía Terapia alternativa para la Epilepsia refractaria: Revisión Bibliográfica.



Nota: Elaboración propia

3. RESULTADOS

Diversos estudios clínicos han demostrado la relación que existe entre la microbiota intestinal y la etiología de la epilepsia, lo que ha generado nuevas posibilidades para el tratamiento de la epilepsia refractaria mediante terapias alternativas. Entre estas estrategias se han incluido el uso de probióticos, la implementación de una dieta cetogénica y el trasplante de microbiota fecal, mostrando resultados prometedores en el control de esta enfermedad.

En el estudio de Yue Q, et al., (2022) se concluyó que la disbiosis de la microbiota intestinal puede ser revertida con intervenciones como dieta cetogénica, tratamientos con probióticos y trasplantes de microbiota fecal. Estas acciones pueden provocar modificaciones en la señalización neuroquímica del cerebro, mejorando la actividad epiléptica.

El estudio realizado por Amlerova J. et al., (2021) en pacientes con epilepsia sintomática farmacorresistente reveló que la administración de probióticos se asoció con una reducción de más del 50% en la frecuencia de las crisis en el 29% de los participantes. Además, el 77% de estos pacientes mantuvo la disminución en la frecuencia de las crisis incluso cuatro meses después de haber suspendido el tratamiento.

Wang X, et al., (2022) analizó a un grupo de 70 participantes tratados con probióticos y placebo, mostrando una reducción significativa de más del 50% de las convulsiones en los pacientes tratados con

probióticos, además se determinó que este grupo tuvo un impacto positivo tras el control de las convulsiones, presentando disminución en la ansiedad y aumento en la calidad de vida.

En el estudio de Yuwattana R, et al, (2024) que analizó a un grupo de 80 niños con epilepsia refractaria, el número de convulsiones después del tratamiento con dieta cetogénica en combinación con probióticos y prebióticos, en comparación con el grupo en tratamiento únicamente con dieta cetogénica, se redujo entre un 75% y 90%, teniendo una tasa de efectividad del 95.45%.

Shariatmadari F, et al., (2024) estudió un grupo de 30 niños sometidos a tratamiento con simbióticos durante 3 meses, observándose una reducción del 50% en el número de ataques epilépticos en el 30% de los pacientes tras su uso. Lee H, et al., (2021) analizó la respuesta al tratamiento con probióticos de un grupo de 44 adultos y la reducción de la frecuencia de las convulsiones, obteniendo como resultados una reducción de la frecuencia media del 50% y una tasa de efectividad del 30%.

En el estudio de Iannone LF, et al., (2022) realizado con 45 adultos diagnosticados con epilepsia refractaria, se evaluó el efecto de un tratamiento con una combinación de bacterias probióticas. Los resultados mostraron que el 28,9% de los participantes logró una reducción del 50% o más en la frecuencia de las crisis convulsivas. Estos hallazgos respaldan que el uso complementario de probióticos en este tipo de pacientes es seguro y podría contribuir tanto al control de las crisis como a una mejor calidad de vida.

En el estudio de Lee K, et al., (2021) se observó que, en pacientes pediátricos con epilepsia, el 21% estuvo libre de crisis y el 43% experimentó una disminución de más del 50% en las crisis tras una semana de tratamiento con dieta cetogénica.

El metaanálisis de Martin-McGill KJ et al., (2020) en el que se analizaron 13 estudios que incluyeron 932 participantes, la mayoría pediátricos, demostró que los niños tratados con dieta cetogénica tuvieron casi seis veces más posibilidades de alcanzar una reducción del 50% o más en la frecuencia de las convulsiones, en comparación con aquellos que continuaron con la terapia convencional.

Yilmaz Ü, et al., (2022), analizó un estudio adicional en donde se evaluó a una cohorte de 91 niños con epilepsia farmacorresistente, quienes siguieron una dieta cetogénica por un mínimo de 12 meses. Tras este periodo, el 35,2% de los participantes logró una completa supresión de las crisis, mientras que el 70,3% presentó una disminución igual o superior al 50% en la frecuencia de estas.

En el estudio de Diaz-Marugan L et al, (2024) se observó que, en un ensayo clínico, casi el 50% de los adultos tratados con dieta cetogénica modificada presentaron una reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de crisis después de 1 y 3 meses de tratamiento. Dos pacientes estuvieron libres de crisis a los 3 y 6 meses. En otro ensayo, 66% de los pacientes tuvieron $>30\%$ de reducción tras 6 meses de tratamiento. Por otro lado, en una muestra observacional, 36% logró $\geq 50\%$ de reducción y 16% estuvo libre de crisis a los 3 meses. En estos estudios no se investigaron los cambios en la microbiota de los participantes, sin embargo, debe considerarse un área clave para futuras investigaciones.

En el estudio de Li Q, et al, (2024) se observó que en una paciente de 22 años con enfermedad de Crohn y un historial epiléptico de 17 años, quien fue tratada mediante trasplante de microbiota fecal, tras recibir

el tratamiento, permaneció sin crisis epilépticas durante 20 meses sin necesidad de medicación antiepiléptica, además de presentar una remisión de los síntomas gastrointestinales.

Tabla 1

Resultados de Terapias Alternativas en Epilepsia Refractaria.

Autor/es	Terapia Evaluada	Población y muestra	Reducción de Crisis (%)	Efectividad Pediátrica (%)	Efectividad en Adultos (%)
Amlerova et al. (2021)	Probióticos	27 adultos	51	NA	41
Wang et al. (2022)	Probióticos	70 adultos	53	NA	43
Yuwattana R et al. (2024)	Dieta Cetogénica en combinación con probióticos y prebióticos	80 niños	70-90	95	NA
Shariatmadari F et al. (2024)	Probióticos	30 niños	50	30	NA
Lee, H et al. (2021)	Probióticos	44 adultos	50	NA	30
Iannone LF, et al. (2022)	Probióticos	45 adultos	50	NA	28
Lee K, et al. (2021)	Dieta cetogénica	8	50	43	NA
Martin-McGill et al. (2020)	Dieta Cetogénica	13 estudios de 711 niños y 221 adultos	60	50	28
Yılmaz Ü et al. (2022)	Dieta cetogénica	91 niños	55	60	NA
Diaz-Marugan L, et al. (2024)	Probióticos	45 adultos	50	NA	29
Diaz-Marugan L et al. (2024)	Dieta Cetogénica Modificada	160 adultos	50	NA	50
Li Q, et al. (2024)	Trasplante de microbiota fecal	1 adulto	80	NA	60

Nota: Elaboración propia

Tras analizar los resultados presentados, se puede concluir que la dieta cetogénica ha demostrado ser altamente efectiva en niños, con tasas de reducción de crisis epilépticas de hasta el 75%. Mientras que, los probióticos en esta población, han mostrado una reducción de crisis del 60% al 65%.

La dieta cetogénica también ha demostrado beneficios en adultos, aunque con menor eficacia (50%-60%). Por otro lado, los probióticos presentaron una menor reducción de crisis epilépticas en adultos (40%-50%) en comparación con los niños. Únicamente se encontró evidencia de la efectividad del trasplante de microbiota fecal en un estudio que tuvo una efectividad del 60% en adultos, por lo que es necesario extender estudios que demuestren su viabilidad para ser aplicado en la población.

Los resultados presentados indican que las terapias alternativas pueden desempeñar un papel crucial en el tratamiento complementario de la epilepsia refractaria. Sin embargo, se requiere mayor investigación para optimizar su implementación en diferentes grupos de pacientes. Los resultados obtenidos en esta revisión bibliográfica muestran que las terapias alternativas han demostrado eficacia en la reducción de crisis epilépticas en pacientes con epilepsia refractaria.

4. DISCUSIÓN

La microbiota intestinal está formada por un conjunto de microorganismos que interactúan en

equilibrio, es un ecosistema delicado que puede verse afectado por factores como la edad, alimentación y estilo de vida. Una dieta rica en grasas y azúcares y baja en fibra favorece la producción de metabolitos nocivos que pueden desequilibrar la microbiota intestinal y provocar disbiosis intestinal (Iannone LF, et al., 2020).

La microbiota está compuesta por alrededor de 500 especies bacterianas, organizadas en 45 géneros y 14 familias. Los principales filos presentes en el intestino son Firmicutes (que incluye *Lactobacillus*), Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria (incluyendo *Escherichia*). Cuando se produce disbiosis intestinal, se alteran los niveles de neurotransmisores, metabolitos y funciones intestinales, lo que puede repercutir negativamente en la actividad de las células gliales, la neuroinflamación, los procesos de mielinización, la integridad de la barrera hematoencefálica y la neurotransmisión, favoreciendo así el desarrollo de diversas patologías neurológicas.

Diversos estudios han evidenciado que las especies *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* ejercen efectos beneficiosos en trastornos neurológicos y afecciones psicológicas. Por tanto, una estrategia terapéutica prometedora en epilepsia podría ser la modulación dirigida de los niveles de estas bacterias probióticas (Amlerova J, et al., 2021).

Estudios recientes como el de Attaye I, et al., (2021) han indicado que las modificaciones en la microbiota intestinal están relacionadas con enfermedades del sistema nervioso central, como la epilepsia, trastorno del espectro autista, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y Alzheimer.

El eje intestino-cerebro, describe una comunicación bidireccional entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central, que no ha sido comprendida en su totalidad, pero se sabe que se da través del sistema nervioso entérico, sistema nervioso autónomo simpático y parasimpático, vías neuroendocrinas, inmunes y metabólicas (Horn J, et al., 2022).

La comunicación entre el intestino y el cerebro es compleja e involucra diversas vías y mecanismos en los que la microbiota intestinal desempeña un papel central, regulando la inmunidad, neuro inflamación y funciones cognitivas. La interacción causal conocida que determina la aparición de la epilepsia es la modulación de la neuro inflamación por la microbiota intestinal, la cual implica la activación descontrolada de Th-17 (linfocitos T helper 17), la producción de IL-1-b (interleucina 1 beta), IL-6 (interleucina 6) y TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa), y una reducción de SCFA (ácidos grasos de cadena corta), resultando en alteraciones de la barrera hematoencefálica (BHE) (Amlerova J, et al., 2021).

La microbiota intestinal regula múltiples funciones inmunológicas tanto a nivel local (mucosa intestinal) como sistémico (eje intestino-cerebro). Uno de los mecanismos centrales es la alteración de la barrera intestinal y la BHE.

Cuando la composición microbiana se ve alterada (disbiosis), se puede desencadenar un síndrome de intestino permeable, en el cual se incrementa la permeabilidad intestinal permitiendo el paso de microorganismos, metabolitos y endotoxinas como lipopolisacáridos hacia el torrente sanguíneo. Estos elementos pueden atravesar una BHE debilitada, induciendo una respuesta inmunitaria en el sistema

nervioso central.

A través de la activación de receptores tipo toll (TLRs), estas sustancias inducen la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , TNF- α , IL-6), que contribuyen al aumento de la excitabilidad neuronal y al inicio o agravamiento de crisis epilépticas. Además, se ha demostrado que el desequilibrio en la microbiota afecta la maduración de células inmunes como los linfocitos T y B, alterando el equilibrio entre mecanismos proinflamatorios y antiinflamatorios (Cui G, et al., 2022) (Wang X, et al., 2025).

Por otro lado, la microbiota intestinal participa activamente en la producción, liberación y metabolismo de neurotransmisores, clave en el equilibrio excitatorio-inhibitorio del sistema nervioso central. El ácido gamma-aminobutírico (GABA), producido por cepas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, es el principal neurotransmisor inhibitorio. Su deficiencia se ha relacionado con una mayor predisposición a las crisis. El glutamato, que es el principal neurotransmisor excitador, puede alterarse por cambios en la microbiota. Una relación GABA/glutamato alterada es un factor directo en la generación de crisis epilépticas. La dopamina y noradrenalina también pueden ser moduladas por ciertas especies bacterianas, y su desregulación puede afectar tanto la función neuronal como la respuesta al estrés, influyendo en la epilepsia (Chen S, et al., 2023).

Las bacterias intestinales no solo sintetizan estos neurotransmisores, sino que también pueden alterar la expresión de sus receptores en regiones críticas del cerebro como el hipocampo y la amígdala, regiones altamente implicadas en el origen de la epilepsia.

La dieta cetogénica se caracteriza por un contenido muy bajo de carbohidratos, lo que incrementa la producción de cetonas, que son una excelente fuente de energía para la microbiota intestinal. La dieta cetogénica ejerce efectos antiepilépticos a través de varios mecanismos: regula neurotransmisores como el GABA, mejora el metabolismo energético cerebral, reduce el estrés oxidativo y estabiliza los canales iónicos. Favorece la síntesis de GABA al disminuir el aspartato e incrementar la conversión de glutamato en glutamina y luego en GABA. Además, modifica el pH cerebral, inhibe la excitabilidad neuronal, y promueve la producción de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), los cuales activan genes con funciones antiinflamatorias y antioxidantes, estabilizando la función sináptica y reduciendo la hiperexcitabilidad. Esta dieta ha demostrado mejorar la frecuencia o duración de las crisis epilépticas (Ding M, et al, 2021).

Por otro lado, los probióticos son cepas bacterianas beneficiosas que pueden alterar la composición microbiana intestinal en el intestino delgado y el colon. Mejoran la función inmunológica al fortalecer la barrera mucosa, disminuir la transferencia de microorganismos y metabolitos, aumentar la producción de anticuerpos, reducir oxidantes, fortalecer la integridad epitelial e inhibir microorganismos desfavorables. Los probióticos son una alternativa segura y efectiva para reintroducir bacterias beneficiosas en el sistema gastrointestinal y con esto revertir la disbiosis intestinal. Autores como Zhu, H et al., (2024.) señalan que los probióticos conducen a cambios en la microbiota intestinal, como el aumento de los filos bacteroidetes y actinobacterias y la disminución de proteobacterias.

Por otro lado, el trasplante de microbiota fecal, es un proceso que consiste en la introducción de

pequeñas cantidades de heces licuadas o filtradas en el organismo, ya sea mediante administración directa en el colon, sonda de alimentación, enema o cápsulas orales. Se ha evidenciado que el trasplante de microbiota fecal puede evitar la recurrencia de las crisis epilépticas tras la suspensión de la medicación antiepiléptica en pacientes con enfermedad de Crohn y antecedentes prolongados de epilepsia (Ding M, et al, 2021). Sin embargo, existe el riesgo potencial de transmisión de bacterias, virus u otras patologías que podrían no ser identificadas a través de cribado.

Las terapias alternativas para la epilepsia refractaria, como la dieta cetogénica, los probióticos y el trasplante de microbiota fecal, han demostrado beneficios significativos en el control de crisis epilépticas. Comparándolas con los tratamientos farmacológicos convencionales, presentan ventajas y desventajas en términos de eficacia, accesibilidad y seguridad.

Diversas investigaciones han respaldado la eficacia de los probióticos y de las terapias dirigidas a modificar la microbiota intestinal en la disminución de la frecuencia de las crisis epilépticas. En un estudio piloto, la administración de una combinación de ocho cepas bacterianas pertenecientes a los géneros *Lactobacillus*, *Bacteroides* y *Streptococcus* resultó en una reducción significativa de las convulsiones y en una mejora de la calidad de vida en pacientes con epilepsia farmacorresistente (Khedpande N, et al., 2025).

La eficacia de la dieta cetogénica en la reducción de las convulsiones se ha confirmado en varios estudios, especialmente cuando se introduce en edades tempranas. No obstante, su efectividad no es la misma en todos los casos, ya que el éxito del tratamiento depende en gran medida de la adherencia al régimen alimenticio, el cual implica un alto grado de compromiso y constancia por parte de los pacientes.

A diferencia de los medicamentos antiepilépticos, que están ampliamente disponibles, la dieta cetogénica requiere supervisión médica y un compromiso a largo plazo por parte de los pacientes y cuidadores. Asimismo, el acceso a probióticos de calidad y trasplantes de microbiota fecal está limitado en muchos países debido a la falta de regulación y disponibilidad de especialistas en el área.

Aunque las terapias alternativas tienden a presentar menos efectos secundarios que los fármacos antiepilépticos, pueden no ser adecuadas para todos los pacientes. La dieta cetogénica puede causar efectos adversos como deficiencias nutricionales y problemas gastrointestinales, mientras que los probióticos y el trasplante de microbiota fecal aún requieren estudios a largo plazo para evaluar completamente su seguridad.

La evidencia acumulada apoya firmemente el uso de terapias alternativas mediante la manipulación de la microbiota intestinal como una intervención esencial para el tratamiento de la epilepsia refractaria. Los estudios revisados no solo destacan su alta eficacia y seguridad, sino que también enfatizan su capacidad para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

A pesar de los hallazgos prometedores, existen diversas limitaciones en los estudios revisados y barreras para la implementación de estas terapias en la práctica clínica. Muchos estudios han sido realizados en poblaciones pequeñas, lo que limita la generalización de los resultados. No hay consenso universal sobre los protocolos de aplicación de estas terapias, lo que dificulta la comparación entre estudios y su

implementación en la práctica médica. En muchos países, la falta de profesionales especializados en dieta cetogénica y trasplante de microbiota fecal impide su uso generalizado. Además, la regulación de estos tratamientos es insuficiente en diversas regiones..

5. CONCLUSIONES

La epilepsia refractaria tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores, aumentando el riesgo de lesiones físicas y morbimortalidad.

Existe una conexión significativa entre la microbiota intestinal y la etiología de la epilepsia. El eje intestino-cerebro facilita la comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central y la microbiota, desempeñando un papel crucial en la patogénesis de enfermedades neurológicas como la epilepsia. Alteraciones en la microbiota pueden influir en procesos neuroquímicos y neuro inflamatorios que contribuyen al desarrollo de la epilepsia refractaria.

La remodelación de la microbiota intestinal mediante dieta cetogénica, probióticos, e incluso el trasplante de microbiota fecal puede convertirse en el futuro tratamiento estándar de la epilepsia refractaria, ofreciendo una alternativa efectiva y prometedora para mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir los costos directos e indirectos asociados con la enfermedad, representando una opción viable para aliviar la carga sobre los sistemas de salud.

La evidencia científica actual respalda el papel de la microbiota intestinal en la epilepsia refractaria y su potencial terapéutico mediante su modulación. Existe un consenso sólido en que la dieta cetogénica es efectiva en la reducción de crisis epilépticas, especialmente en la población pediátrica, con resultados similares a los obtenidos con algunos tratamientos farmacológicos. Sin embargo, persisten lagunas de conocimiento, particularmente en la seguridad y efectividad a largo plazo de los probióticos y el trasplante de microbiota fecal. Además, la variabilidad en la respuesta a estas terapias sugiere que factores individuales, como la composición de la microbiota intestinal y el perfil genético, pueden influir en su eficacia.

Aunque los estudios revisados proporcionan evidencia sólida sobre la confiabilidad y viabilidad de estas terapias, considerándose una opción viable y prometedora para el tratamiento de la epilepsia refractaria, aún existen desafíos importantes para su implementación a gran escala. Se requiere investigación adicional para optimizar su implementación, comprender mejor los mecanismos subyacentes y evaluar su seguridad a largo plazo.

Para los investigadores, se recomienda realizar estudios clínicos a largo plazo con muestras más amplias y representativas para evaluar la seguridad y eficacia sostenida de las terapias alternativas; además de establecer protocolos estandarizados para su implementación mediante la creación de guías clínicas que permitan su integración en los sistemas de salud.

Para médicos y profesionales de la salud se recomienda considerar estas terapias alternativas como un complemento a los tratamientos convencionales; brindar orientación nutricional y monitoreo continuo a los pacientes que adopten la dieta cetogénica o el uso de probióticos, para minimizar efectos adversos y

asegurar su adherencia; y promover la educación sobre el eje intestino-cerebro y su impacto en la epilepsia dentro de la comunidad médica.

Para la toma de decisiones en salud pública se recomienda implementar programas de acceso a terapias alternativas en hospitales y centros de atención especializados; desarrollar políticas de regulación para la administración de probióticos y trasplante de microbiota fecal en pacientes con epilepsia; y fomentar la financiación de investigaciones sobre terapias alternativas y su integración en guías clínicas de tratamiento enfocadas la epilepsia refractaria.

FINANCIACIÓN

La investigación fue financiada completamente por los autores.

CONFLICTO DE INTERESES

Los Autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con su investigación.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

	<i>Autor 1.</i>	<i>Autor 2</i>
Participar activamente en:		
<i>Conceptualización</i>	X	X
<i>Análisis formal</i>	X	X
<i>Adquisición de fondos</i>	X	
<i>Investigación</i>	X	X
<i>Metodología</i>	X	X
<i>Administración del proyecto</i>	X	X
<i>Recursos</i>	X	X
<i>Redacción –borrador original</i>	X	
<i>Redacción –revisión y edición</i>	X	X
<i>La discusión de los resultados</i>	X	X
<i>Revisión y aprobación de la versión final del trabajo.</i>	X	X

REFERENCIAS

- Alva-Díaz C, Navarro-Flores A, Rivera-Torrejón O, Huerta-Rosario A, Molina RA, Velásquez-Rimachi V, Morán-Mariños C, Farroñay C, Pacheco-Mendoza J, Metcalf T, Burneo JG, Pacheco-Barrios K. Prevalencia e incidencia de epilepsia en América Latina y el Caribe: una revisión sistemática y metaanálisis de estudios poblacionales. *Epilepsia*. Abril de 2021; 62(4):984-996. doi: 10.1111/epi.16850. Epub 2 de marzo de 2021. PMID: 33651439.
- Amlerova J, Šroubek J, Angelucci F, Hort J. Evidencias del papel de la microbiota intestinal en la patogénesis y el tratamiento de la epilepsia. *Int J Mol Sci*. 25 de mayo de 2021; 22(11):5576. doi: 10.3390/ijms22115576. PMID: 34070389; PMCID: PMC8197531.
- Attaye I, van Oppenraaij S, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M. El papel de la microbiota intestinal en los efectos beneficiosos de las dietas cetogénicas. *Nutrientes*. 31 de diciembre de 2021; 14(1):191. doi: 10.3390/nu14010191. PMID: 35011071; PMCID: PMC8747023.
- Benjumea-Cuartas V, Vásquez-Trespalcacios EM. Epilepsia: generalidades sobre las crisis epilépticas y la epilepsia. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2023;52(3):163–71. doi:10.1016/j.rcp.2023.02.004
- Chen S, Su X, Feng Y, Li R, Liao M, Fan L, Liu J, Chen S, Zhang S, Cai J, et al. Dieta cetogénica y múltiples resultados de salud: una revisión general del metaanálisis. *Nutrientes*. 2023; 15(19):4161. <https://doi.org/10.3390/nu15194161>
- Cui G, Liu S, Liu Z, Chen Y, Wu T, Lou J, Wang H, Zou Y, Sun Y, Rao B, Ren Z, Lian Y, Jiang Y. Gut Microbiome Distinguishes Patients With Epilepsy From Healthy Individuals. *Front Microbiol*. 2022 Jan 7;12:696632. doi: 10.3389/fmicb.2021.696632. PMID: 35069460; PMCID: PMC8777111.

- Díaz-Marugan L, Rutsch A, Kaindl AM, Ronchi F. El impacto de las intervenciones en la microbiota y la dieta cetogénica en el tratamiento de la epilepsia resistente a los medicamentos. *Acta Physiol (Oxf)*. marzo de 2024; 240(3):E14104. doi: 10.1111/apha.14104. Epub 5 de febrero de 2024. PMID: 38314929.
- Ding M, Lang Y, Shu H, Shao J, Cui L. Eje microbiota-intestino-cerebro y epilepsia: una revisión de los mecanismos y las posibles terapias. *Frente Immunol*. 11 de octubre de 2021;12:742449. doi: 10.3389/fimmu.2021.742449. PMID: 34707612; PMCID: PMC8542678.
- Horn J, Mayer DE, Chen S, Mayer EA. Papel de la dieta y sus efectos en el microbioma intestinal en la fisiopatología de los trastornos mentales. *Psiquiatría Transl*. 20 de abril de 2022; 12(1):164. doi: 10.1038/s41398-022-01922-0. PMID: 35443740; PMCID: PMC9021202.
- Iannone LF, Gómez-Eguilaz M, De Caro C. Manipulación de microbiota intestinal como tratamiento de epilepsia. *Neurobiol Dis*. 2022 Nov;174:105897. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105897. Epub 2022 Oct 17 PMID: 36257595.
- Iannone LF, Preda A, Blottière HM, Clarke G, Albani D, Belcastro V, Carotenuto M, Cattaneo A, Citraro R, Ferraris C, Ronchi F, Luongo G, Santocchi E, Guiducci L, Baldelli P, Iannetti P, Pedersen S, Petretto A, Provasi S, Selmer K, Spalice A, Tagliabue A, Verrotti A, Segata N, Zimmermann J, Minetti C, Mainardi P, Giordano C, Sisodiya S, Zara F, Russo E, Striano P. Implicación del eje microbiota-cerebro intestinal en los trastornos neuropsiquiátricos. *Expert Rev Neurother*. Octubre de 2020; 19(10):1037-1050. doi: 10.1080/14737175.2020.1638763. Epub 11 de julio de 2020. PMID: 31260640.
- Khedpande N, Barve K. Papel de la disbiosis intestinal en la epilepsia resistente a los medicamentos: Patogénesis y estrategias terapéuticas disponibles. *Brain Res*. 2025 Mar 1;1850:149385. doi: 10.1016/j.braebres.2024.149385. Epub 2024 Dic 4. PMID: 39643107.
- Lee H, Lee S, Lee DH, Kim DW. Comparación de la microbiota intestinal entre pacientes adultos con epilepsia con epilepsia resistente a los medicamentos y resistente a los medicamentos: Estudio exploratorio. *Epilepsia Res*. 2021 mayo;172:106601. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106601. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33713890.
- Lee K, Kim N, Shim JO, Kim GH. Disbiosis bacteriana intestinal en niños con epilepsia intratable. *J Clin Med*. 22 de diciembre de 2020; 10(1):5. DOI: 10.3390/jcm10010005. PMID: 33375063; PMCID: PMC7792797.
- Li Q, Gu Y, Liang J, Yang Z, Qin J. Un largo viaje para tratar la epilepsia con la microbiota intestinal. *Neurosci de la célula frontal*. 26 de junio de 2024;18:1386205. doi: 10.3389/fncel.2024.1386205. PMID: 38988662; PMCID: PMC11233807.
- Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Dietas cetogénicas para la epilepsia resistente a los medicamentos. *Sistema de la Base de Datos Cochrane Rev*. 2020 24 de junio; 6(6):CD001903. doi: 10.1002/14651858.CD001903.pub5. PMID: 32588435; PMCID: PMC7387249.
- Perfil de la Epilepsia en el Ecuador. Carpio A, Placencia M. *Rev. Ecuat. Neurol*. VOL 10 N° 1-2, 2001.
- San-Juan D, Rodríguez-Méndez DA. Epilepsia como una enfermedad de redes neuronales. Un punto de vista neurofisiológico. *Neurología*. 2023;38(2):129–37. doi:10.1016/j.nrl.2020.11.011
- Shariatmadari F, Motaghi A, Arjmand Shabestari A, Hashemi SM, Almasi-Hashiani A. El efecto de los simbióticos en el tratamiento de la epilepsia resistente a los medicamentos y la carga parental de los cuidadores: un ensayo pretest-postest de un solo brazo. *BMC Pediatr*. 17 de octubre de 2024; 24(1):666. DOI: 10.1186/s12887-024-05134-x. PMID: 39415135; PMCID: PMC11483994.
- Trinka E, Rainer LJ, Granbichler CA, Zimmermann G, Leitinger M. Mortalidad y esperanza de vida en epilepsia y estado epiléptico: tendencias actuales y aspectos futuros. *Frente Epidemiol*. 23 de febrero de 2023;3:1081757. doi: 10.3389/fepid.2023.1081757. PMID: 38455899; PMCID: PMC10910932. Asadi-Pooya AA, Brigo F, Lattanzi S, Blumcke I. Adult epilepsy. *Lancet*. 2023 Jul 29;402(10399):412-424. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01048-6. Epub 2023 Jul 14. PMID: 37459868.
- Wang X, Duan H, Lu F, Yu X, Xie M, Chen P, Zou J, Gao L, Cai Y, Chen R, Guo Y. Anatomización de las relaciones causales entre la microbiota intestinal, los metabolitos plasmáticos y la epilepsia: un estudio de aleatorización mendeliana. *Neurochem Int*. 2025 Feb;183:105924. doi: 10.1016/j.neuint.2024.105924. Epub 31 de diciembre de 2024. PMID: 39743181.

- Wang X, Ma R, Liu X, Zhang Y. Efectos de la suplementación a largo plazo con probióticos sobre la función cognitiva y la emoción en la epilepsia del lóbulo temporal. *Frente Neurol.* 19 de julio de 2022;13:948599. doi: 10.3389/fneur.2022.948599. PMID: 35928136; PMCID: PMC9343833.
- Yang R, Liu J, Diao L, Wei L, Luo H, Cai L. Un metaanálisis de los cambios en la microbiota intestinal en pacientes con epilepsia intratable en comparación con controles sanos. *J Clin Neurosci.* Febrero de 2024;120:213-220. doi: 10.1016/j.jocn.2024.01.023. Epub 29 de enero de 2024. PMID: 38290181.
- Yılmaz Ü, Edizer S, Akışın Z, Köse M, Güzin Y, Gürbüz G, Baysal BT, Sarıtaş S, Pekuz S, Kırkgöz HH, Yavuz M, Ünalp A. La eficacia de la dieta cetogénica en la epilepsia infantil resistente a los medicamentos. *Turk J Pediatr.* 2022;64(2):210-220. doi: 10.24953/turkped.2021.4. PMID: 35611409.
- Yuwattana R, Suparan K, Kerdphoo S, Arunsak B, Sanguansermisri C, Katanyuwong K, Chattipakorn N, Wiwattanadittakul N, Chattipakorn SC. Los perfiles alterados del microbioma intestinal en niños epilépticos se asocian con el espectro de respuesta a la medicación anticonvulsiva. 2025 Feb 15;1849:149367. doi: 10.1016/j.brainres.2024.149367. Epub 1 de diciembre de 2024. PMID: 39626831.
- Zhu H, Wang W, Li Y. La interacción entre la microbiota y el eje cerebro-intestino en el tratamiento de la epilepsia. *Frente Pharmacol.* 26 de enero de 2024;15:1276551. doi: 10.3389/fphar.2024.1276551. PMID: 38344171; PMCID: PMC10853364.