

Informe técnico de lineamientos de uso APME de tipo fórmula con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos para uso en población pediátrica

Informe final: Documento que contiene la formulación de lineamientos preliminares. Mapeo de los actores, contacto con partes interesadas, convocatoria y conformación del momento de socialización. Consulta de lineamientos preliminares con expertos. Desarrollo del panel de consenso de expertos. Ajuste lineamientos consensuados.



**Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud**
Evidencia que promueve confianza

Adriana María Robayo García
Directora Ejecutiva

Luz Mery Barragán González
Subdirectora General y de Operaciones

Sandra Johanna Echeverry Coral
Líder del proyecto
Unidad de Síntesis y Gestión de
Tecnologías Sanitarias

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, producidas con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social (MINSALUD), el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (MINCIENCIAS, antes Colciencias), el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), el Instituto Nacional de Salud (INS), la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (ASCOFAME) y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas (ACSC).

Autores

Betancourt Rodríguez, Adriana Paulina. Química farmacéutica MSc (c) en farmacología clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Bohórquez Jiménez, Lesly Alexandra. Nutricionista dietista. Especialista en gerencia de la calidad en salud. Especialista en gerencia financiera. Diplomada en nutrición en el manejo integral del paciente adulto.

Botero López, Jorge Eliécer. Médico cirujano. Magíster en nutrición clínica. Docente de medicina en la Universidad EIA. Investigador asociado del Grupo de Investigación en Ciencias Médicas de la Escuela de Ciencias de la Vida, Universidad EIA. Asociación Colombiana de Nutrición Clínica.

Domínguez López Sindy Marcela. Nutricionista dietista. Diplomada en nutrición clínica del adulto. Diplomada en nutrición avanzada-terapia médica nutricional en malnutrición y patologías crónicas. Asociación Colombiana de Nutrición Clínica. Delegada del Colegio Colombiano de Nutricionistas y Dietistas (COLNUD)

Echeverry Coral, Sandra Johanna. Bacterióloga y laboratorista clínico. Especialista en Bioquímica Clínica. Magister en Epidemiología. Instituto de Evaluación tecnológica de Salud (IETS).

Chávez Bejarano, Diana Rocío. Bacterióloga y laboratorista clínico. Especialista en epidemiología. Estudiante máster en metodología de la investigación en ciencias de la salud. Instituto de Evaluación tecnológica de Salud (IETS).

Herrera Ramírez, Milton David. Médico cirujano. Especialista en neurología pediátrica. Especialista en epileptología. Especialista en docencia universitaria. Especialista en epidemiología. Asociación Colombiana de Pediatría. Delegado de Asociación Colombiana de Neurología Infantil (ASCONI).



López Orozco, Diana Marcela, Odontóloga, Especialista en epidemiología, Maestrante en estadística aplicada y ciencia de datos. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Mesa Rubio, María Lucía. Médica cirujana. Especialista en pediatría. Magíster en género, sociedad y política. Asociación Colombiana de Pediatría.

Vargas González, Juan Camilo. Médico. Especialista en neurología. Magister en epidemiología clínica. Doctor en epidemiología y bioestadística. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Revisión por pares

Garay Quintero, Luis Carlos. Nutricionista. Dirección de Promoción y Prevención. Ministerio de Salud y Protección Social.

Morán Cortina, Gustavo Adolfo. Químico farmacéutico. Especialista en gerencia de gobierno y gestión pública. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Valderrama Báez, Dolores Amparo. Médica. Especialista en administración hospitalaria y especialista en alta gerencia del sistema de seguridad social. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Agradecimientos

Aguirre Marulanda, Erika. Nutricionista dietista. Especialista en docencia universitaria. Candidata a magíster en gerencia de organizaciones en salud. Delegada de la Asociación Colombiana de Nutrición Clínica (ACNC).

Barbosa Barbosa, Janeth. Nutricionista dietista. Magíster en epidemiología. Miembro de la Junta Directiva de ACNC. Delegada de la Asociación Colombiana de Nutrición Clínica (ACNC).

Cárdenas Sterling, Claudia Verónica. Nutricionista dietista. Diplomada en nutrición clínica pediátrica y neonatal. Experta independiente.

Castillejo Padilla, Nelly Patricia. Nutricionista dietista. Magíster en gastroenterología y nutrición pediátrica. Delegada de la Asociación Colombiana de Nutrición Clínica (ACNC).

García Hernández, María de los Ángeles. Nutricionista dietista. Formación en manejo de la desnutrición aguda, moderada y severa en población pediátrica. Delegada de Asociación Colombiana de Clínicas y Hospitales



Guio Mahecha, Laura Victoria. Médica cirujana. Especialista en neurología pediátrica. Fellowship de epileptología. Delegada de Asociación Colombiana de Neurología Infantil (ASCONI).

Heredia Ochoa, Gina María. Enfermera. Garante de la prestación efectiva del servicio de salud financiados y no financiados, responsable de las herramientas tecnológicas que permiten articulación entre la red prestadora y la EPS. Delegada de Mutual Ser EPS.

Melo Porras, Diana Carolina. Química farmacéutica. Especialista y magíster en economía de salud. Delegada de EPS Familiar de Colombia.

Pinzón Espitia, Olga Lucía. Nutricionista dietista. Especialista en promoción de la salud y desarrollo humano. Magíster en administración en salud. Magíster en dirección. Doctora en ciencias de la dirección. Docente de la Universidad Nacional de Colombia. Secretaria ejecutiva de ACNC. Delegada de la Asociación Colombiana de Nutrición Clínica (ACNC).

Quiñones Caicedo, Laura Marcela. Nutricionista dietista. Experiencia clínica en atención de pacientes con terapia nutricional enteral y parenteral. Delegada de Cosmitet IPS.

Restrepo Restrepo, María Inés. Médica cirujana. Especialista en pediatría. Especialista en gerencia de la calidad y auditoría en salud. Delegada Capital Salud EPS.

Vega Ospina, Karen Yuritza. Nutricionista dietista. Formación en tamizaje nutricional adultos y pediátrico. Delegada de Asociación Colombiana de Clínicas y Hospitales.

Profesional de participación

Lara Sánchez Andrea. Politóloga. Especialista en Estado, políticas públicas y desarrollo. Candidata a Magíster en gestión pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS.

Conflictos de interés

Los autores de este documento declaran que no existe ningún tipo de conflicto financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte las recomendaciones incluidas en el presente documento técnico-científico.



Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Ministerio de Salud y Protección Social (financiador). Informe técnico de lineamientos de uso de APME de tipo fórmula con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos para uso en población pediátrica. 1 edición. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS); 2023.

Derechos de autor

Los derechos patrimoniales¹ del contenido de este documento son de propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales de los colaboradores del IETS, reconocer al IETS como entidad ejecutora, las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, Comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Ministerio de Salud y Protección Social. Sin embargo, el Ministerio de Salud y Protección Social, autoriza de manera previa la publicación de las creaciones que surjan de la ejecución del contrato únicamente para fines educativos o de investigación.

Confidencialidad

El presente documento contiene información confidencial que sólo podrá ser utilizada con el propósito de realizar una debida ejecución de lo propuesto en este documento, quedando prohibido a quien la recibe compartirla con terceros. Cualquier trasgresión a la presente obligación de confidencialidad dará lugar a las acciones judiciales y la indemnización por perjuicios a que haya lugar.

Fuente de financiación

El presente documento fue financiado por Ministerio de Salud y Protección Social, mediante el contrato MSPS-827-2023, el cual fue suscrito entre Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud y el IETS.

¹ <https://www.wipo.int/copyright/es/>





Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
Bogotá, D.C., Colombia.
<http://www.iets.org.co>
contacto@iets.org.co
© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2023.



Contenido

Abreviaciones	10
Glosario.....	11
1. Introducción	13
Antecedentes.....	14
Justificación del lineamiento.....	16
Objetivos.....	17
1.3.1. Objetivo general	17
1.3.2. Objetivos específicos.....	17
1.1. Alcance	17
1.2. Descripción de la condición de salud.....	18
1.3. Definición	18
1.4. Clasificación.....	20
Epidemiología.....	21
2.1. Tratamiento.....	22
2.2. 2.4.1. APME de tipo fórmula polimérica con alto contenido de grasas y bajo	
2.3. contenido de carbohidratos para uso en población pediátrica	25
2.4. Otras patologías en donde se puede emplear la fórmula con alto contenido en	
2.5. grasas y bajo contenido en carbohidratos	29
3. Identificación de los APME comercializados en el país	32
4. Metodología.....	35
Conformación del grupo desarrollador.....	35
4.1. Construcción de las preguntas de investigación orientadoras	35
4.2. 4.2.1. Preguntas de investigación orientadoras iniciales.....	37
4.2.2. Refinamiento de las preguntas de investigación orientadoras.....	37
4.3. 4.2.3. Preguntas de investigación orientadoras definitivas	38
Búsqueda y síntesis de la literatura	39
4.3.1. Métodos de búsqueda sistemática.....	39
4.3.2. Criterios de elegibilidad de la literatura	39
4.3.3. Tamización y selección de documentos	39
4.4. 4.3.4. Evaluación de la calidad metodológica de los documentos incluidos.....	40
4.3.5. Extracción de información	40
Consenso de expertos.....	40
4.4.1. Metodología del consenso	40
5.1. 4.4.2. Desarrollo del consenso de expertos.....	41
4.4.3. Criterios de votación.....	41
5. Resultados.....	42
Búsqueda y síntesis de la literatura	42
5.2. 5.1.1. Tamización y selección de documentos	42
5.1.2. Evaluación de la calidad metodológica de los documentos incluidos.....	43
5.1.3. Extracción de información	43
5.1.4. Síntesis de evidencia.....	44
Consenso de expertos y definición de lineamientos	67
5.2.1. Resultados de votación para lineamientos de pregunta 1.	68
5.2.2. Resultados de votación para lineamientos de pregunta 2	68
5.2.3. Resultados de votación para lineamientos de pregunta 3	70
5.2.4. Resultados de votación para lineamientos de pregunta 4	70



6.	Lineamientos	73
	Lineamientos pregunta 1	74
	Lineamientos pregunta 2	74
	Lineamientos pregunta 3	76
	Lineamientos pregunta 4	77
7.	Referencias	80
6.18.	Anexos	92
6.2.	Anexo 1. Informe de conformación del grupo desarrollador, mapeo de actores y	
6.3.	convocatoria a espacios de participación	92
6.4.	Anexo 2. Clasificación de APME comercializadas en Colombia de acuerdo con	
	población en la que se usa, densidad calórica y distribución proteica	108
8.1.	Anexo 3. Diccionario de términos	108
8.2.	Anexo 4. Diagrama PRISMA	109
	Anexo 5. Búsqueda de GPC en repositorios y estrategias de búsqueda de RSL	
8.3.	111	
8.4.	Anexo 6. Lista de estudios incluidos y estudios excluidos	114
8.5.	Anexo 7. Sistema de calificación de los niveles de evidencia y grados de	
8.6.	recomendación empleadas en las GPC incluidas en el cuerpo de evidencia	117
8.7.		



Listado de tablas

Tabla 1 Resultado de la intervención terapéutica según control sobre las crisis	19
Tabla 2 Clasificación de las crisis epilépticas ILAE 2017	20
Tabla 3. Composición de la fórmula polimérica	24
Tabla 4 Poli terapia con fármacos anticrisis	25
Tabla 5 Tipos de fórmula con alto contenidos en grasas y bajo en carbohidratos (Dieta cetogénica)	27
Tabla 6. Otras condiciones de salud donde se emplea la fórmula con alto en grasas y bajo en carbohidratos (Dieta cetogénica)	29
Tabla 7. Lista de fórmulas poliméricas con alto contenido en grasas y bajo contenido en 33	
Tabla 8. Resultados valoración AGREE-II	43
Tabla 9. Documentos incluidos en la síntesis de evidencia	44
Tabla 10. Síndromes y afecciones con beneficio de la fórmula con alto contenido en grasas y bajo en carbohidratos (Dieta cetogénica)	53
Tabla 11. Condiciones donde la fórmula con alto contenido en grasas y bajo en carbohidratos	53
Tabla 12. Contraindicaciones para uso de fórmula con alto contenido en grasas y bajo en carbohidratos (Dieta cetogénica)	54
Tabla 13. Evaluación previa al inicio de la fórmula con alto contenido en grasas y bajo en carbohidratos (Dieta cetogénica)	56
Tabla 14. Evaluación para el seguimiento de la fórmula con alto contenido en grasas y bajo en carbohidratos (Dieta cetogénica)	59
Tabla 15. Evaluación previa al inicio de la fórmula con alto contenido en grasas y bajo en carbohidratos (Dieta cetogénica)	76
Tabla 16. Evaluación para el seguimiento de la fórmula con alto contenido en grasas y bajo en carbohidratos (Dieta cetogénica)	79
Tabla 17. Expertos del grupo desarrollador	95
Tabla 18. Delegados del Ministerio de Salud y Protección Social	95
Tabla 19. Actores identificados en el mapeo	96
Tabla 20. Actores identificados para proceso de socialización	97
Tabla 21. Expertos participantes delegados	99
Tabla 22. Trazabilidad de asistencia de primer espacio participativo	100
Tabla 23. Trazabilidad de asistencia de segundo espacio participativo	101
Tabla 24. Categorías de participación.	102
Tabla 25. Matriz síntesis de declaración y análisis de conflictos de interés	103



Listado de ilustraciones

Ilustración 1. Etapas de mapeo de actores	94
---	----

Abreviaciones

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ANDI	Asociación Nacional de Empresarios de Colombia
APME	Alimentos para Propósitos Médicos Especiales
CI	Calorimetría indirecta
DAM	Dieta Atkins modificada
DBIG	Bajo índice glicémico
DC	Dieta cetogénica
DCC	Dieta cetónica clásica
EA	Eventos adversos
EEG	Electroencefalograma
EM	Enfermedad mitocondrial
ER	Epilepsia refractaria
FDA	Food & Drugs Administration (por su sigla en inglés)
CTC	Comité Técnico Científico
EKG	Electroencefalograma
ER	Epilepsia refractaria
ERF	Epilepsia refractaria o resistente a FAE
EPS	Entidad Promotora de Salud
FAE	Fármacos antiepilépticos
FE	Fórmulas estándar
GI	Tracto gastrointestinal
GLUT 1	Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa
GPC	Guía de práctica clínica
ILAE	International League Against Epilepsy (por su sigla en inglés)
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
NE	Nutrición Enteral
MA	Metaanálisis
MAR	Metaanálisis en red
MAE	Myoclonic atonic epilepsy (por su sigla en inglés)
POS	Plan Obligatorio de Salud
RM	Resonancia magnética
RSL	Revisión sistemática de la literatura
SNC	Sistema Nervioso Central
SEAB	Sala Especializada de Alimentos y Bebidas
SPEN	Scottish Pediatric Epilepsy Network (por su sigla en inglés)
TCL	Triglicéridos de cadena larga
TCM	Triglicéridos de cadena media
VCT	Valor Calórico Total

Glosario

Atención ambulatoria: conjunto de procesos, procedimientos y actividades, a través de los cuales, se materializa la prestación de servicios de salud a una persona, sin que su permanencia en la infraestructura donde se realiza la atención requiera más de 24 horas continuas. La atención ambulatoria incluye la provisión de servicios y tecnologías de salud relacionados con el grupo de servicios de apoyo diagnóstico y complementación terapéutica, y con el servicio de cirugía ambulatoria. De acuerdo con el cumplimiento de las condiciones mínimas de habilitación definidas en la norma vigente, se podrán prestar a través de las modalidades intramural, extramural y telemedicina, según el tipo de servicio (1).

Atención con internación: conjunto de procesos, procedimientos y actividades, a través de los cuales, se materializa la prestación de servicios de salud a una persona, que requiere su permanencia por más de 24 horas continuas en la infraestructura donde se realiza la atención. La atención con internación incluye la provisión de servicios y tecnologías de salud relacionados con los servicios del grupo de internación y las modalidades de prestación de servicios intramural, extramural y telemedicina, definidos en la norma de habilitación vigente. Para la utilización de estos servicios debe existir la respectiva remisión u orden del profesional tratante (1).

Atención domiciliaria: conjunto de procesos a través de los cuales se materializa la prestación de servicios de salud a una persona en su domicilio o residencia, correspondiendo a una modalidad de prestación de servicios de salud extramural (1).

Atención en salud: conjunto de procesos, procedimientos y actividades, mediante los cuales, se materializan la provisión de prestación de servicios de salud y tecnologías de la salud a una persona, familia, comunidad o población (1).

Convulsión (crisis) no provocada: es una convulsión (crisis) que ocurre en ausencia de factores precipitantes. Las convulsiones (crisis) no provocadas incluyen eventos que ocurren en ausencia de factores etiológicos o de riesgo reconocidos, en pacientes con antecedentes de lesiones estables (no progresivas) del SNC [convulsiones (crisis) sintomáticas remotas] o en aquellos con anomalías progresivas del SNC, como tumores cerebrales o enfermedades degenerativas. condiciones [convulsiones (crisis)sintomáticas progresivas] (2).

Estatus Epiléptico (EE): la Liga Internacional Contra la Epilepsia (International League Against Epilepsy, ILAE), el EE incorpora dos dimensiones operacionales: fallo en los mecanismos de terminación o inicio de mecanismos que ocasionan actividad convulsiva anormalmente prolongada (t1: ≥ 5 minutos), que de sobrepasar un umbral (t2: ≥ 30 minutos) pueden ocasionar consecuencias a largo plazo incluyendo lesión y muerte neuronal, alteraciones de redes neuronales y déficit funcional acorde al tipo y duración de la actividad convulsiva (3).

Soporte nutricional enteral: Es el aporte de nutrientes por vía enteral, necesarios para mantener las funciones vitales de un individuo dada su enfermedad o condición médica. Está indicado cuando no es posible o aconsejado alimentarlo mediante la nutrición convencional (4).

Población pediátrica: La edad pediátrica comprende desde el nacimiento hasta los 18 años, abarcando un variado surtido de pacientes -desde el neonato pretérmino hasta el adolescente- con muy diferentes características. Los pacientes pediátricos se pueden clasificar fácilmente según la edad, así se distingue: Neonato: Desde el nacimiento hasta el mes de vida. Lactante: Entre 1 hasta los 23 meses. Niño: De 1 a 12 años. Adolescente: De los 12 a los 18 años (5). El Ministerio de Salud y Protección Social define el ciclo de vida en menores de 18 años como in útero y nacimiento, primera infancia (0-5 años), infancia (6 - 11 años) y adolescencia (12-18 años) (6).

1. Introducción

En la atención médica es vital asegurar el adecuado estado nutricional del paciente tanto a nivel intrahospitalario como ambulatorio y domiciliario para lo cual se requiere de un adecuado tamizaje y valoración nutricional de los pacientes con el objeto de poder identificar aquellos con desnutrición o que estén en riesgo de desarrollarla y proporcionar una nutrición adecuada a su situación particular, ya sea modificando la dieta normal o su textura con alimentación básica adaptada o, cuando sea necesario, mediante alimentos para propósitos médicos especiales por vía enteral (oral o por sonda) (7). Por otro lado, la nutrición enteral (NE) se distingue como una posibilidad de apoyo terapéutico para mantenimiento y/o recuperación del estado nutricional tanto en el ámbito hospitalario como en el domiciliario, y se emplea como una medida de terapia nutricional cuando existe algún tipo de dificultad para la ingestión oral de alimentos con el objetivo de prevenir la malnutrición y corregir problemas nutricionales (8).

Las formulaciones enterales han evolucionado progresivamente en los últimos 50 años y van desde la simple mezcla de alimentos hospitalarios lo suficientemente diluidos como para pasar a través de una sonda de alimentación, pasando por el desarrollo de fórmulas estándar, seguidas de fórmulas especializadas con cualidades inmunomoduladoras y específicas de enfermedades, hasta llegar a la más preparaciones más reciente a base de alimentos o licuados compuestos de alimentos naturales e integrales con beneficios percibidos para la salud (9).

Dentro del ámbito de la NE, encontramos los alimentos para propósitos médicos especiales (APME), los cuales se emplean como tratamiento nutricional y se caracterizan por la modificación de los regímenes de alimentación normales de una población con una condición clínica particular o con un rango de edad específico. El empleo de APME tiene por objeto poder adecuar los requerimientos de energía y nutrientes según la situación particular el paciente, de modo que puedan ofrecer los nutrientes en concentraciones y presentaciones específicas que les permitan suplir la necesidad dentro del contexto de su condición clínica (10). La nutrición enteral con APME no solo se ha recomendado en pacientes que se encuentran dentro de un ámbito hospitalario, sino también en pacientes que reciben nutrición enteral domiciliaria.

Por otro lado, aunque existen pautas específicas para el suministro de energía, proteínas y micronutrientes de acuerdo a la enfermedad con la que el paciente cursa (11), la gran cantidad de formulaciones enterales disponibles en el mercado, puede hacer que los prescriptores y ordenadores se sientan abrumados al intentar determinar el perfil específico de APME a emplear (9). Adicionalmente, algunas condiciones propias de los APME hacen que la tarea de diseño, producción, comercialización y prescripción de manera correcta sea desafiante (10).

Teniendo en cuenta lo anterior, el conocimiento adecuado de las composiciones disponibles de APME, de los perfiles de las dietas específicas en donde estos se emplean, así como de las necesidades y requisitos de los pacientes puede conducir a la implementación de

recomendaciones para uso de la NE con el objeto de proporcionar un apoyo nutricional más personalizado (11).

El Análisis de impacto normativo en la temática de alimentos para propósitos médicos especiales publicado en el año 2020 por Minsalud señaló como principales desafíos en el uso correcto de los APME en Colombia, el desconocimiento en nutrición y/o en el proceso de prescripción por parte de algunos profesionales, seguido de las dificultades en el proceso de direccionamiento, suministro y/o recobro de APME, así como las dificultades en el otorgamiento de registros sanitarios o evaluación por parte de la Sala Especializada de Alimentos y Bebidas (SEAB) del INVIMA (12).

Y el análisis de impacto normativo publicado en noviembre de 2022 menciona como problema central de los APME en Colombia la dificultad para garantizar la eficacia², acceso³ e inocuidad de los APME, de manera que cumplan su función de soporte nutricional en los casos requeridos, cuyas causas directas de la problemática relacionadas han sido 1) barreras de acceso a los APME por parte de los diferentes actores del sistema; 2) asimetría en la información de APME con respecto a su definición, composición, condiciones de uso y costos; 3) falta de control en publicidad de APME; 4) falta de prescripción o supervisión para el uso de APME en el ámbito domiciliario, por ser productos de venta libre; y 5) desconocimiento por parte de los prescriptores de las diferentes opciones de APME disponibles en el mercado; generando como consecuencias 1) falta de oportunidad en el suministro efectivo de APME para los pacientes que requieren soporte nutricional; 2) consumo de APME por parte de la población general sin tener en cuenta las condiciones de uso; y 3) prescripción de APME sin tener en cuenta la condición clínica y necesidades nutricionales de los pacientes (13).

La prescripción de los APME debe estar orientada por guías y lineamientos científicos, que identifiquen las características necesarias en un producto que vaya a ser administrado a un paciente con una condición específica, teniendo en cuenta las variedades disponibles para la formulación por profesionales idóneos y entrenados (10).

1.1.

Antecedentes

Las definiciones de alimentos para uso médico se desarrollaron antes de la Segunda Guerra Mundial y se referían simplemente a alimentos que proporcionaban una mejor nutrición que la proporcionada por la dieta ordinaria (14). La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, del inglés Food & Drugs Administration) en 1972 reconoció que el concepto de alimentos médicos es distinto al de los medicamentos, y en 1977 la Federación de Sociedades Estadounidenses de Biología Experimental en una revisión planteó la siguiente definición propuesta: "*Los alimentos medicinales son alimentos que son productos especialmente formulados o preparados que se consumen o se administran por vía enteral bajo supervisión médica directa o indirecta en el proceso dietético para el manejo de*

2 Implica que la utilización se encuentra acorde a la condición clínica y necesidades nutricionales de los pacientes.

3 Corresponde al suministro efectivo y oportuno de un APME requerido por un paciente.

individuos con enfermedades, trastornos o condiciones médicas específicas en las que la existencia de requisitos nutricionales especiales asociados se establece mediante evaluación médica” (14).

Por su parte, el Comité del Codex sobre Nutrición y Alimentos para Regímenes Especiales continua perfeccionando la definición de estos productos indicando que los APME son productos *“elaborados o formulados especialmente y presentados para el tratamiento dietético de pacientes, que deberán utilizarse exclusivamente bajo supervisión médica; se destinan a la alimentación exclusiva o parcial de pacientes con capacidad limitada o deteriorada para tomar, digerir, absorber o metabolizar alimentos ordinarios o ciertos nutrientes contenidos en ellos o que tienen necesidad de otros nutrientes especiales contenidos en ellos o que tienen necesidad de otros nutrientes especiales determinados medicinalmente, y cuyo tratamiento alimentario no puede realizarse solo por la modificación de la dieta normal, por otros alimentos para regímenes especiales o por la combinación de ambas cosas” (12,15).*

En Colombia, a partir de la Ley 100 de 1993 y sus decretos reglamentarios, se estableció que las fórmulas utilizadas en nutrición enteral no formaban parte del Plan Obligatorio de Salud (POS) y pasaron a considerarse medicamentos no POS. Posteriormente, mediante la Ley 1438 de 2011 se dispuso que *“para acceder a la provisión de servicios por condiciones particulares, extraordinarias y que se requieran con necesidad, la prescripción del profesional de la salud tratante deberá someterse al Comité Técnico Científico (CTC) de la Entidad Promotora de Salud” (12,16).*

En el año 2017 el Ministerio de Salud y Protección Social, en coordinación con el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) definió los criterios técnicos que deben cumplir los fabricantes para que sus formulaciones obtengan registro sanitario como APME (4,12), un documento de recomendaciones técnicas para la industria de alimentos interesada en la distribución y venta de APME, teniendo en cuenta la obligatoriedad del requerimiento previo del registro sanitario, con el fin de homogenizar las características de evaluación que permitieran tener unas “reglas claras” para su prescripción e indicación (10).

Posteriormente, la Resolución 1139 de 2022 (17), definió los APME como: *“productos de soporte nutricional diseñados y elaborados para ser administrados por vía oral o por sonda, con el fin de brindar soporte nutricional total o parcial a personas que presentan enfermedades o condiciones médicas con requerimientos nutricionales especiales, y capacidad limitada, deficiente o alterada para ingerir, digerir, absorber, metabolizar o excretar alimentos normales o determinados nutrientes o metabolitos de los mismos, o que por sus condiciones médicas necesiten otros nutrientes específicos; y cuyo manejo nutricional no puede atenderse únicamente modificando la alimentación convencional (17).* El título II menciona que los *“Los recursos del presupuesto máximo transferido a cada EPS o entidad adaptada financiarán los medicamentos, APME, procedimientos y servicios complementarios siempre que estén asociados a una condición de salud, se prescriban por*

*un profesional de la salud o se ordenen mediante un fallo de tutela, se encuentren autorizados por la autoridad competente del país, no se encuentren financiados con recursos de la UPC ni por otra fuente de financiación, no se encuentren excluidos de acuerdo a lo establecido en el artículo 15 de la Ley 1751 de 2015 *y cumplan las condiciones establecidas en el presente acto administrativo” (17).*

Por otro lado, en el año 2022 el Ministerio de Salud y Protección Social publicó la Resolución 1318 “*Por la cual se adopta la metodología para definir el presupuesto máximo a asignar a las Entidades Promotoras de Salud (EPS) de los regímenes Contributivo y Subsidiado y entidades adaptadas para la vigencia 2022 y el procedimiento para la revisión pormenorizada*” la cual en su anexo técnico literal w indica los criterios de agrupación tenidos en cuenta para definir los grupos relevantes de alimentos para propósitos médicos especiales (APME), dentro de la cual se encuentra descrita la fórmula especial para enfermedades neurológicas caracterizada por su alto contenido en lípidos, con un aporte medio de proteínas y baja en carbohidratos, dentro de la cual se encuentra la fórmula polimérica con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos para uso en población pediátrica, sobre la cual se darán lineamientos de uso en este documento (18).

Justificación del lineamiento

1.2.

Los APME de tipo fórmula polimérica con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos para uso en población pediátrica son herramientas de soporte nutricional disponibles para la atención de los colombianos con diferentes condiciones de salud con requerimientos nutricionales especiales. En los últimos años se ha observado un aumento progresivo en la frecuencia de formulación de los APME, adicionalmente, estos constituyen un grupo heterogéneo de productos con recomendaciones de uso generales y amplios pero que no siempre focalizan e informan las condiciones específicas en las cuales cada formulación unitaria debe considerarse (10).

Dado lo anterior se hace conveniente establecer lineamientos específicos que puedan guiar a los prescriptores y ordenadores para racionalizar su prescripción y optimizar el uso de los recursos, focalizando su formulación a aquellos colombianos con condiciones de alteración de la salud donde la evidencia muestre resultados de efectividad y seguridad para la atención en salud de los usuarios. El propósito será la generación de lineamientos técnicos con recomendaciones de prescripción, que incluyan las características de los pacientes, condiciones clínicas y sugerencias adicionales para la utilización de APME de tipo fórmula polimérica con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos para uso en población pediátrica, tanto de administración a nivel intrahospitalario como ambulatorio y domiciliario.

Objetivos

1.3.1. Objetivo general

- 1.3. Desarrollar un [1] lineamiento técnico de uso de alimentos de propósito médico especial – APME– de tipo fórmula con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos para uso en población pediátrica.

1.3.2. Objetivos específicos

- Construir preguntas orientadoras de investigación para la elaboración del lineamiento.
- Recopilar la evidencia científica disponible para dar respuesta a cada una de las preguntas orientadoras.
- Consensuar con expertos sobre la evidencia encontrada y a partir de esta, formular los lineamientos para el desarrollo de una estrategia de uso adecuado de APME tipo fórmula polimérica con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos para uso en población pediátrica.

Alcance

1.4.

Aspectos abordados en este lineamiento

Población objeto: Población pediátrica con epilepsia refractaria que sea candidato a múltiples intervenciones cuyo objetivo sea buscar una reducción de al menos el 50% de las crisis, así como también pacientes con errores innatos del metabolismo que requieran fórmula polimérica con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos.

Cabe aclarar que esta población objeto se definió con base en lo que reporta la literatura y a la opinión de expertos, sobre el uso de fórmulas poliméricas con alto contenido en grasas y bajo contenido de carbohidratos (denominada dieta cetogénica (DC)) y que han sido empleadas desde 1921 principalmente en el manejo de la epilepsia refractaria (51), así como también en el manejo de algunos síndromes metabólicos (51). Por ello es importante tener en cuenta que el uso de esta fórmula está focalizado en una población con condiciones de salud específicas.

Usuarios de los lineamientos: Los usuarios de los lineamientos presentados en este documento serán profesionales de la salud (nutricionistas y dietista, médicos, médicos especialistas, médicos pediatras, médicos pediatras neurólogos expertos en el manejo de la epilepsia) que pertenezcan al equipo interdisciplinario encargado de la prescripción, suministro y seguimiento de APME tipo fórmula polimérica con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos para uso en población pediátrica.

La información presentada también podrá ser de utilidad para entidades o actores que garantizan el acceso (EPS, EOC - Entidades obligadas a compensar, Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud - IPS)⁴ al uso de APME tipo polimérica con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidrato para uso en población pediátrica, y para el equipo de enfermería como parte del soporte en la administración de este e incluso para químicos farmacéuticos, encargados de la dispensación de fórmulas dentro del ámbito hospitalario, ambulatorio y domiciliario.

Este lineamiento no tratará los siguientes aspectos:

Los lineamientos presentados en este documento no abordarán aspectos relacionados con:

- Eficacia y seguridad de los APME.
- Costos de los APME.
- Aspectos relacionados con la aprobación de APME por la autoridad competente para ser comercializados.
- Indicaciones dirigidas a pacientes usuarios de APME.
- Manejo de complicaciones derivadas de la administración de APME.

2. Descripción de la condición de salud

Teniendo en cuenta lo mencionado en el alcance de este documento con respecto a la población objeto y a lo reportado por la evidencia consultada, a continuación, se realiza una descripción amplia de la principal condición de salud en la cual la fórmula con alto contenido en grasa y bajo contenido de carbohidratos es empleada y posteriormente se realiza una breve descripción de otras condiciones de salud en donde también ha mostrado beneficios.

2.1.

Definición

La epilepsia es una enfermedad crónica del cerebro caracterizada por una predisposición duradera (es decir, persistente) a presentar crisis epilépticas no provocadas por ningún daño inmediato al sistema nervioso central, y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de la recurrencia de las crisis (2).

Según la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, International League Against Epilepsy, por su sigla en inglés), la epilepsia se define por cualquiera de las siguientes condiciones: (1) al menos 2 crisis no provocadas (o reflejas) que ocurren con >24 h de diferencia; (2) una crisis epiléptica no provocada (o refleja) y una probabilidad recurrencia mayor a la población general (al menos 60%) después de 2 convulsiones no provocadas, que ocurran durante los próximos 10 años; y (3) diagnóstico de un síndrome electro-clínico (19).

⁴ Según lo descrito en la Resolución 1885 de 2018, artículo 2 (Ámbito de aplicación) y artículo 4 (Responsabilidades de los actores).

El diagnóstico diferencial de la epilepsia abarca una serie de condiciones clínicas caracterizadas por una alteración transitoria de la conciencia y/o el comportamiento. En la mayoría de los casos, la enfermedad se puede diagnosticar mediante una anamnesis cuidadosa o mediante la observación de una convulsión y aunque se puede identificar un agente etiológico, en aproximadamente la mitad de los casos se desconoce la causa (20). Según la definición de la ILAE, la epilepsia refractaria (ER) es una enfermedad en la que se han empleado dos medicamentos anti-crisis (MAC), ya sea en monoterapia o en combinación, de uso regular, bien tolerada y llevado a dosis terapéutica adecuada, para conseguir la ausencia mantenida (12 meses) de crisis y (21):

1. Todos los datos acerca de cómo han sido tomados esos dos FAE, sean conocidos.
2. Se considera «evolución libre de crisis convulsivas» la ausencia de cualquier tipo de crisis, durante un período mínimo al menos tres veces de intervalo, entre la crisis más larga antes del tratamiento, eligiendo el mayor de ambos períodos (22).

La definición incluye dos niveles jerárquicos: Nivel 1, hace referencia al resultado de la intervención terapéutica, (ver Tabla 1), según el control sobre las crisis. Así, se clasificaría al paciente como libre de crisis o con fallo del tratamiento. Posteriormente, se subdivide en A, B o C en función de la aparición de efectos adversos, en el Nivel 2, se proporciona una definición de la epilepsia refractaria basada en el número de intervenciones que resultaron en un fracaso del tratamiento (23).

Tabla 1 Resultado de la intervención terapéutica según control sobre las crisis

Control de la crisis	Definición	Aparición efectos adversos	Categoría
Paciente libre de crisis	Ausencia de crisis durante al menos tres veces, el intervalo libre de crisis previo a la intervención. o durante 12 meses, considerando el intervalo que sea más largo de los dos.	a No b Sí c Indeterminado	1A 1B 1C
Fallo del tratamiento	Nueva crisis antes del periodo de 12 meses, aunque la frecuencia de las crisis se haya reducido con respecto a la situación previa.	a No b Sí c Indeterminado	2A 2B 2C
Indeterminado	Paciente permanece libre de crisis durante tres veces el intervalo entre crisis previo al tratamiento, pero menos de 12 meses	a No b Sí c Indeterminado	3A 3B 3C

Fuente: elaboración propia GD con base a la referencia (23)

Los factores de riesgo varían según la edad del paciente, para niños menores de 1 año, se incluyen la presencia de epilepsia sintomática, retraso en el desarrollo, imágenes cerebrales anormales, alta frecuencia de convulsiones antes del diagnóstico de epilepsia refractaria y aparición de convulsiones semanales durante el primer año de vida (24).

Clasificación

La ILAE en 2017 realizó una clasificación dividida en tres categorías: a) según los síntomas iniciales del paciente: a) crisis de inicio focal, que tienen su origen en una zona limitada a un hemisferio cerebral. b) crisis generalizadas que comienzan en un punto y afectan inmediatamente a ambos hemisferios del cerebro y c) Las convulsiones de origen desconocido no pueden determinarse con un nivel de confianza del 80% como localizadas o generalizadas (25).

Tabla 2 Clasificación de las crisis epilépticas ILAE 2017

Clasificación ampliada de tipos de convulsiones	Detalles
INICIO FOCAL	<p>Inicio motor: Automatismo, atónica*, clónica, espasmo epiléptico*, hipercinética, mioclónica, tónica</p> <p>Inicio no motor: detener conducta, autonómica, sensorial, emocional, cognitiva</p> <p>* Pueden ser focales o generalizados con o sin alteración de la consciencia.</p>
INICIO GENERALIZADO	<p>Motor: Tónico-clónico, Clónico, mioclónico Mioclónico-tónico-clónico Mioclónico-atónico Atónico</p> <p>Ausencia: Típica Atípica Mioclónica Mioclónica palpebral</p>
INICIO DESCONOCIDO	<p>Motor: Tónico-clónico Espasmo epiléptico</p> <p>No motor: Detener conducta</p>

Fuente: elaboración propia tomando como base (26).

Se consideran tres tipos de refractariedad asociados a la epilepsia: la biológica, la farmacológica y la psicológica y social.

Refractariedad biológica: epilepsia de desfavorable pronóstico en cuanto a control de crisis, desarrollo cognitivo y habilidades sociales, el pronóstico viene determinado principalmente por el tipo de síndrome de epilepsia que la caracteriza. Ejemplos de estos síndromes refractarios incluyen el síndrome de West, el síndrome de Lennox-Gastaut, la epilepsia mioclónica grave de la infancia y la epilepsia asociada con la esclerosis mesial del hipocampo (27).

Los principales predictores son la edad de inicio antes de los 2 años de edad, presencia de una causa sintomática, ciertos tipos de convulsiones (los espasmos masivos, las crisis atónicas o las crisis mioclónicas), presencia de varios tipos de convulsiones, electroencefalograma anormal, retraso en el desarrollo intelectual y anomalías físicas (28).

Refractariedad farmacológica: implica conocer los síndromes epilépticos, los tipos de crisis epilépticas y necesariamente los fármacos apropiados para cada tipo de síndrome y de crisis (27).

Refractariedad psicosocial y social: la persistencia de crisis epilépticas o incluso de los efectos secundarios de los medicamentos, así no haya crisis, interfiere en la vida diaria social y psicológica de la persona con epilepsia (27).

Epidemiología

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más comunes y afecta a personas de todas las edades, razas, clases sociales y ubicaciones geográficas (2).

Según Global Burden of Disease Collaborators de 2016 la epilepsia representa una fracción relevante de la carga mundial de enfermedades y la padecen alrededor de 50 millones de personas en todo el mundo (2,29). La proporción estimada de la población general con epilepsia activa (es decir, convulsiones continuas o con necesidad de tratamiento) en un momento dado es de entre 0,4 a 1% personas. A nivel mundial, se estima que cada año se diagnostica epilepsia a 5 millones de personas. En los países de ingresos altos, se estima que cada año se diagnostica epilepsia a 49 de cada 100 000 personas. En los países de ingresos bajos y medianos, esta cifra puede llegar a 139 por 100 000 (29). Cerca del 80% de las personas con epilepsia viven en países de ingresos bajos y medios donde las tasas de prevalencia e incidencia de la epilepsia son más altas que en los países de ingresos altos (2,29). Es probable que las diferencias se deban a distintas causas, una mayor incidencia de lesiones y la falta de acceso a la atención médica (2); se estima que tres cuartas partes de las personas con epilepsia que viven en países de bajos ingresos no reciben el tratamiento que necesitan (29).

En una revisión sistemática y metaanálisis de estudios internacionales la tasa de incidencia combinada de epilepsia fue de 61,4 por 100 000 personas-año (IC del 95%: 50,7 a 74,4). La incidencia fue mayor en los países de ingresos bajos/medianos que en los países de ingresos altos, 139,0 (IC del 95 %: 69,4–278,2) frente a 48,9 (IC del 95 %: 39,0–61,1), puede explicarse a causa de la diferente estructura de las poblaciones en riesgo y una mayor exposición a factores de riesgo perinatales, tasas más altas de infecciones del SNC y traumatismo cerebral en los países de ingresos bajos y medianos (30).

Un estudio nacional en Colombia para determinar la prevalencia general y regional de la epilepsia con base en el Estudio Epidemiológico Nacional de Enfermedades Neurológicas (EPINEURO) encontró que la prevalencia general fue de 1,13 por 100, la prevalencia de epilepsia activa fue de 1,01 por 100. La mayoría de las convulsiones son focales (parciales), frecuentemente con generalización secundaria. El inicio de la epilepsia en Colombia ocurre con mayor frecuencia en la infancia. Las tasas de prevalencia de epilepsia en Colombia son similares a las reportadas en países con un nivel de desarrollo comparable (31).

El estudio de carga de epilepsia en Colombia encontró que la epilepsia fue responsable del 0,88% del total de muertes en Colombia. Un total de 5,25 AVAD por cada 1000 personas-año se pierden debido a la epilepsia, el 75% de los cuales (3,91 AVAD) se deben a mortalidad prematura, con una carga mayor en los hombres (6,12 AVAD) que en las mujeres (4,41 AVAD) (32).

Un estudio que describe las características sociodemográficas y clínicas de una cohorte de pacientes con epilepsia de un centro de referencia (Neurocentro) en Colombia concluyó que alrededor del 40% (tamaño de la muestra 354 pacientes) refirió reacciones adversas a fármacos antiepilépticos en algún momento durante el tratamiento. Adicionalmente se estableció que la farmacorresistencia se presentó en el 37% de los estudiados (33). La epilepsia refractaria afecta aproximadamente a una cuarta parte de los pacientes con epilepsia y debido a mal control de las crisis, estos pacientes tienen aumentado el riesgo de muerte prematura, traumatismos y/o alteraciones psicosociales, así como una calidad de vida reducida (21).

Los criterios a tener en cuenta para la epilepsia refractaria en población pediátrica comprende 3 tipos: biológicos, farmacológicos y psicosociales, en la parte biológica, es importante considerar los avances recientes en fisiopatología, inmunología y genética, estos pueden influir significativamente en la manifestación de esta condición, en los factores farmacológicos aquellos que influyen en la respuesta al tratamiento y los psicosociales, los que ayuden a reconocer el impacto emocional y social en la vida de los pacientes y sus familias, puede ser una enfermedad muy limitante y en algunos casos los padres se enfrentan a un futuro incierto (27).

2.4. Una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales que evaluó la incidencia y prevalencia de la epilepsia resistente (ER) a medicamentos, identificó una incidencia acumulada del 25,0% (IC del 95%: 16,8 a 34,3) en estudios infantiles. La prevalencia de ER fue del 13,7 % (IC del 95%: 9,2 a 19,0) en poblaciones poblacionales/comunitarias, pero del 36,3% (IC del 95%: 30,4 a 42,4) en cohortes clínicas. Adicionalmente, se identificaron múltiples predictores dentro de los cuales, los más reportados fueron déficit neurológico, electroencefalograma (EEG) anormal y epilepsia sintomática. Estos hallazgos son importantes para planificar los servicios para la epilepsia, incluida una opción de tratamiento para las personas con convulsiones incapacitantes y epilepsia refractaria (34).

Tratamiento

Alimentos para propósitos médicos especiales – APME

La Resolución 1139 de 2022 define los Alimentos para Propósitos Médicos Especiales como productos de soporte nutricional diseñados y elaborados para ser administrados por vía oral o por sonda, con el fin de brindar soporte nutricional total o parcial a personas que presentan enfermedades o condiciones médicas con requerimientos nutricionales especiales, y capacidad limitada, deficiente o alterada para ingerir, digerir, absorber,

metabolizar o excretar alimentos normales o determinados nutrientes o metabolitos de los mismos, o que por sus condiciones médicas necesiten otros nutrientes específicos; y cuyo manejo nutricional no puede atenderse únicamente modificando la alimentación convencional (17).

Según el INVIMA y el Ministerio de Salud y Protección Social (Minsalud) los Alimentos para Propósitos Médicos Especiales - APME, se clasifican en diferentes fórmulas teniendo en cuenta sus características nutricionales, una de ellas son fórmulas poliméricas (4). En las fórmulas poliméricas las proteínas se encuentran en su forma molecular intacta y conformadas por mezclas compuestas de proteína entera y/o aislada de diferentes fuentes, hidratos de carbono y lípidos, con vitaminas y minerales (4). Se clasifican en normoproteicas e hiperproteicas y su utilización requiere intestino funcionando, capacidad digestiva adecuada y absorción suficiente (35).

Las fórmulas poliméricas deben atender las necesidades nutricionales diarias, teniendo como base las recomendaciones de ingesta de energía y nutrientes para la población colombiana establecidas en la Resolución 3803 de 2016. Las vitaminas y minerales deben estar presentes en las fórmulas poliméricas de manera que cubran las necesidades nutricionales diarias, cuando son utilizadas como única fuente de alimento (4).

De acuerdo con los criterios técnicos para la presentación de solicitudes de alimentos para propósitos médicos especiales diseñados y divulgados por MinSalud e Invima las fórmulas poliméricas deben estar compuestas por (4):

- **Proteína:** Utiliza proteína entera o aislada de origen animal y/o vegetal. Puede ser adicionada con aminoácidos específicos en forma L, como Taurina, L-carnitina, L-Glutamina, L-Arginina, entre otros.
- **Carbohidratos:** Utiliza carbohidratos de forma completa o hidrolizada en forma de oligosacáridos, maltodextrinas y almidones. Puede adicionarse fibra dietaria soluble o insoluble.
- **Grasas:** Utiliza lípidos en forma de triglicéridos de cadena larga (TCL) o media (TCM), cumpliendo con el aporte de ácidos grasos esenciales.

La fórmula polimérica estándar hace referencia a que los alimentos constituidos en su mayoría por nutrientes intactos y conformadas por mezclas compuestas de proteína entera y/o aislada de diferentes fuentes, hidratos de carbono y lípidos, con vitaminas y minerales dentro de un volumen que normalmente de 1000 a 1500 ml, para uso en pacientes con tracto gastrointestinal funcional como las personas sanas o parcialmente funcional para apoyo nutricional en pacientes hospitalizados con enfermedad aguda o crítica, así como también en pacientes que reciben NE a largo plazo en el hogar y en donde el aporte proteico supone entre el 18 y el 30% del aporte energético total, con un aporte calórico de 1,5 o 2 kcal/ml (5,1,65). Adicionalmente, por lo general, entre 1 y 1,5 litros de la fórmula proporcionan el 100% de la dosis diaria recomendada de vitaminas y minerales, así mismo eventualmente podría contener prebióticos y/o probióticos (36). Las formulaciones estándar

requieren que las personas tengan niveles normales de enzimas para la digestión y absorción pancreática debido al contenido de proteína intacta, y debe existir ausencia de alergia a las proteínas de la leche de vaca (37). Las formulaciones estándar pueden incluir o no fibra (9). Generalmente, no contienen lactosa ni gluten (36).

En situaciones clínicas donde se requiera un aporte mayor a estos o cuando el paciente no tolera la administración de este volumen, se debe considerar la suplementación de micronutrientes con medicamentos por la vía que sea más adecuada; además, se recomienda revisar la ficha técnica de cada producto para conocer exactamente el aporte que recibe el paciente y poder así, calcular la diferencia (38).

La mayoría de las fórmulas pediátricas contienen el 12-15% del valor calórico total en forma de proteínas, mientras que las de adultos, contienen alrededor del 16-18%. Sus fuentes más habituales son: caseinato cálcico y sódico, lactoalbúmina, lactosuero (37), también pueden ser adicionadas con aminoácidos específicos en forma L, como taurina, L carnitina, L glutamina, o L arginina; entre otros (4). De acuerdo con la cantidad de contenido graso, las fórmulas pueden subclasificarse en: estándar (>20%), baja en grasa (5-20%) y libre de grasa (<5%). La fuente utilizada, generalmente es el aceite vegetal (4).

Los hidratos de carbono constituyen el 44-53% de las calorías totales. Generalmente son el almidón y dextrinomaltosa de baja osmolaridad, fácil digestión y/o absorción. Puede contener lactosa en cantidades muy mínimas, ya que no es fácil de tolerar para los pacientes críticos o desnutridos, y la mayoría de las veces no contienen gluten (37).

En todas las fórmulas el contenido de electrolitos y minerales es similar; las recomendaciones para los niños de 1-6 años es de 1100 mL y para los niños de 7-10 años en 1300 mL (37).

En la Tabla 3 se muestra la composición de una fórmula de tipo polimérica.

Tabla 3. Composición de la fórmula polimérica

Composición de la fórmula polimérica		
Proteínas	Utiliza proteína entera o aislada de origen animal y/o vegetal en forma de caseína o aislados de soya, pero también pueden incluir concentrado de proteína de suero, lactoalbúmina, concentrado de proteína de leche, y caseinato sodio. Puede ser adicionada con aminoácidos específicos en forma L, como Taurina, L-carnitina, L-Glutamina, L-Arginina, entre otros y electrolitos como calcio, magnesio y potasio (5).	Constituyen aproximadamente el 15% a 20% de la composición de macronutrientes (8).
Carbohidratos	Utiliza carbohidratos de forma completa o hidrolizada en forma de oligosacáridos, maltodextrinas y almidones. Puede adicionarse fibra dietaria soluble o insoluble (5).	3-10 unidades de glucosa) o polisacáridos (> 10 unidades de glucosa (8) Constituyen el 40% a 70% de la composición energética (8).
Grasa	Utiliza lípidos en forma de triglicéridos de cadena larga (TCL) o media (TCM) y/o grasas estructuradas que consisten principalmente en ácidos grasos omega-3 (ácido alfa linoleico), ácido	Generalmente del 15% al 30% de las calorías totales de la fórmula (4,9)

Composición de la fórmula polimérica	
	eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico, que se cree tienen efectos antiinflamatorios, cumpliendo con el aporte de ácidos grasos esenciales como los ácidos linoleico y linolénico (4,9).

Fuente: Elaboración propia con información tomada de (4,5,7).

2.4.1. APME de tipo fórmula polimérica con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos para uso en población pediátrica

Los pacientes con epilepsia refractaria necesitan generalmente una combinación de varios medicamentos anticrisis (MAC), para lograr un objetivo terapéutico con poli terapia (ver tabla 4). Podemos definir la poli terapia racional como una combinación de fármacos anticrisis basada en su mecanismo de acción, espectro terapéutico, eficacia, tolerabilidad e interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas para obtener una mayor eficacia y menor toxicidad. En el caso de los pacientes pediátricos, también es necesario considerar el síndrome electro-clínico y los efectos sobre el crecimiento y la cognición (23).

Tabla 4 Poli terapia con fármacos anticrisis

1.	Asegurarse de dar dosis óptima del FAE de base
2.	Añadir segundo FAE con mecanismo de acción distinto
3.	Evitar combinar FAE con mismo mecanismo de acción
4.	Titular el nuevo FAE lento y con cuidado
5.	Valorar reducir dosis del primer FAE
6.	Reemplazar el FAE menos efectivo si la respuesta es mala para intentar bioterapia
7.	Si fracaso, añadir un tercer FAE con distinto mecanismo de acción
8.	Si existe fracaso, plantear otras terapias

Fuente: elaboración propia GD con base en la publicación (23).

En las últimas décadas, la dieta cetogénica ha tenido éxito en el tratamiento de la epilepsia resistente a los medicamentos, en lugar de depender únicamente de la terapia farmacológica convencional. La dieta cetogénica y sus variaciones han demostrado ser efectivas para prevenir las convulsiones porque desencadenan una serie de eventos cuando el cuerpo se encuentra en el estado fisiológico de cetosis (39).

En los pacientes con ER se plantea adicionar dieta cetogénica (DC) al tratamiento farmacológico, la cual consiste en una alimentación alta en grasas, baja en carbohidratos y adecuada en proteínas (1gm/Kg) (40). Una serie prospectiva de 13 pacientes de entre 1 y 19 años portadores de distintos tipos de ER según la puntuación de Schmidt modificada por Aicardi, ingresados en dieta cetogénica con un tiempo promedio de seguimiento de 22 meses, indicó que el 84,5% de los niños mostraron una reducción del número de crisis superior al 50%, y se logró el control completo en el 30,8%. Los trazados electroencefalográficos mostraron mejorías en el 100% de los niños, confirmando que la DC es beneficiosa al tratamiento de la ER infantiles (41).

Un enfoque nutricional, como el mencionado puede proteger el sistema nervioso y, por tanto, tener efectos beneficiosos en el tratamiento de la ER a las terapias convencionales. Se cree que una comprensión más profunda de los procesos bioquímicos celulares y moleculares implicados en los efectos anticonvulsivos de la terapia nutricional puede conducir al desarrollo de protocolos de intervención nutricional personalizados (39).

Este tratamiento se utiliza desde 1924 y está respaldado por evidencia científica que demuestra su seguridad y eficacia desempeñando un importante papel en el manejo de los niños con ER (41). Si seguimos una dieta normal, los carbohidratos son la principal fuente de energía que el cuerpo necesita para funcionar. Sin embargo, en una dieta cetogénica, el cuerpo cambia su principal fuente de energía de los carbohidratos a las grasas. Cuando el cuerpo metaboliza la grasa, produce un subproducto llamado cetonas o cuerpos cetónicos, que se utilizan como energía en lugar de carbohidratos (42).

Existen diferentes tipos de dietas cetogénicas (ver Tabla 5), estas varían según el porcentaje de grasas, carbohidratos y proteínas que contienen, pero todos funcionan de forma similar y tienen en común la producción de cetonas:

La **DC clásica (DCC)**, proporciona el 90% de las calorías como grasa con uso de triglicéridos de cadena larga (TCL) y el 10% de las calorías restantes como proteínas e hidratos de carbono, siendo una relación calórica entre lípidos y la suma de proteínas más carbohidratos de 3:1 (40), contiene 3 gramos de grasa por cada 1 gramo de proteína y carbohidratos combinados o grasa 75% por peso en gramos ($3 / 4 = 75\%$) o 4:1 contiene 4 gramos de grasa por cada 1 gramo de proteína y carbohidratos combinados o grasa 80% por peso en gramos ($4 / 5 = 80\%$) (43).

Atkins modificada (AMD), indicada en pacientes entre los 2 y los 6 años, tiene una distribución específica de macronutrientes, con un alto porcentaje de calorías 60%, provenientes de grasas, un aporte moderado de proteínas 20-30% y una restricción de carbohidratos del 10%. (10-15 g/d en niños). Además, no hay restricciones en la ingesta de proteínas, lo que la hace más fácil de seguir y mejor tolerada por las personas (43).

Triglicéridos de cadena media (TCDM), se basa en el consumo de triglicéridos de cadena media (TCM) en lugar de triglicéridos de cadena larga (TCL), los TCM tienen la capacidad de generar más cuerpos cetónicos en comparación con los TCL. Esta dieta permite un mayor consumo de proteínas y carbohidratos en comparación con la dieta cetogénica tradicional debido a la predominancia de TCM en la ingesta de grasas (44), produce mayor cantidad de cetonas por gramo de grasa y proporciona 60% de las calorías como grasas, manteniendo relación calórica de 3:1 (40).

Bajo índice glucémico (BIG), la restricción diaria de carbohidratos tiene un rango de 40 a 60 gramos y aporte de 50%-60% de las calorías como grasa (40). El objetivo es mantener

un nivel bajo de glucosa en sangre y se recomienda consumir carbohidratos con un índice glucémico de 50 o menos (44).

Tabla 5 Tipos de fórmula con alto contenidos en grasas y bajo en carbohidratos (Dieta cetogénica)

Tipo de dieta	(VCT)* %Grasa de alimentos	(VCT) TCM %	(VCT) Proteínas %	(VCT) % Carbohidratos	Relación cetogénica
Clásica 4:1	90	-	10	10	4: 1
Clásica 3:1	87	-	13	13	3.1
Atkins modificada (AMD)	41	30	10	19	1,2: 1
Combinada Triglicéridos Cadena Media (TCM)	11	60	10	19	1,2: 1
Bajo índice glucémico (BIG)	35 - 40	-	15 - 20	Alimento bajo índice	

* Valor Calórico Total

Fuente: elaboración propia GD con base en la publicación (12,13).

Al inducir al cuerpo a utilizar la grasa como su fuente principal de energía, la dieta cetogénica, simula los efectos bioquímicos del ayuno (40). Se cree que los cuerpos cetónicos producidos en el hígado a partir de ácidos grasos pueden tener propiedades anticonvulsivas al atravesar la barrera hematoencefálica y servir como la principal fuente de energía cerebral. Sin embargo, su mecanismo exacto como tratamiento anti-crisis aún está siendo investigado. Esto podría reducir el glutamato y aumentar la conversión a ácido gamma-aminobutírico, un neurotransmisor inhibitorio lo que explica su eficacia en el control de las convulsiones al cambiar cómo el cerebro usa la cetosis (45) y mejora la calidad de vida del niño mientras reduce el riesgo de convulsiones (46).

La efectividad de la DC en el manejo de la ER en niños se traduce en un éxito terapéutico del 82,8%. Este éxito se define por la notable reducción del 50% o más en el número de crisis epilépticas observadas después de 3 meses de implementar la dieta. Asimismo, el 20% de los casos experimentaron la remisión total de las crisis, destacando aún más la eficacia de la DC en este contexto. Estos resultados respaldan la eficacia de la DC como una herramienta valiosa y bien tolerada para el tratamiento de las epilepsias refractarias en la población pediátrica, validando su inclusión como parte integral del abordaje terapéutico (40).

La dieta cetogénica (DC) ha demostrado ser muy efectiva para tratar la epilepsia refractaria en niños. En estudios retrospectivos, el 80% de los pacientes experimentaron una disminución de los síntomas y una buena tolerancia después de comenzar la DC. En un estudio prospectivo, la dieta resultó en una reducción promedio del 56% en las convulsiones después de 6 meses, con una reducción del 80% en aquellos que la mantuvieron durante 12 meses. Además, una revisión de 41 casos encontró que el 10,5% experimentó una reducción de más del 90 % en las crisis y el 5,6 % experimentó una ausencia total de crisis. Los efectos secundarios, como aumento de colesterol y estreñimiento, fueron tolerables,

con menos del 10,5% experimentó una reducción de más del 90 % en las crisis y el 5,6 % experimentó una ausencia total de crisis. Los efectos secundarios, como aumento de colesterol y estreñimiento, fueron tolerables, con menos del 4% de los casos (45).

La evidencia respalda la eficacia de la DC en el control de crisis epilépticas, especialmente en enfermedades como la esclerosis tuberosa y síndromes como el de Dravet. A pesar de que se ha demostrado que es útil en algunos problemas, como la enfermedad de Lafora y la lipofuscinosis infantil tardía, está contraindicada en trastornos específicos del metabolismo, como la deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 1 o 2, la deficiencia de carnitina translocasa, los defectos de β -oxidación, la deficiencia de piruvato carboxilasa y la porfiria. Estos trastornos impiden la adaptación metabólica necesaria para la dieta cetogénica y podrían llevar a consecuencias graves, como acidosis y riesgo de coma. Se sugiere un enfoque cuidadoso en la selección de pacientes y se menciona la posibilidad de beneficios adicionales al combinar la DC con la estimulación vagal (46).

En cuanto a la seguridad de la DC, se destaca, que, aunque no es un tratamiento inocuo, los efectos secundarios suelen ser tolerables y rara vez requieren interrupción. Se describen posibles complicaciones, que incluyen problemas metabólicos y gastrointestinales, así como problemas de conducta alimentaria. Se enfatiza que una monitorización rigurosa y suplementación adecuada son esenciales para prevenir estas complicaciones. Se señala que cuando el paciente experimenta problemas en su evolución clínica, el seguimiento especializado es esencial (46).

Las contraindicaciones de la DC se dividen en absolutas, transporte de los ácidos grasos, trastornos de la oxidación de los ácidos grasos (beta oxidación), deficiencia de piruvato carboxilasa, porfiria, desnutrición moderada o grave y relativas, estructura psicológica familiar inestable, epilepsias con claro foco quirúrgico determinado con neuroimagen y monitoreo video electroencefalográfico (46).

Es indispensable la suplementación con vitaminas, minerales con calcio, vitamina D y citrato de potasio, dado el aporte deficiente de micronutrientes que implica la DC y considerando que utiliza grasa como principal fuente de energía, cualquier error innato que comprometa el metabolismo de los lípidos constituye una contraindicación para su prescripción (40).

Se pueden desarrollar síntomas gastrointestinales, dislipidemia, hipoglucemia, hiperuricemia y otros problemas a corto plazo. A largo plazo, pueden surgir problemas de crecimiento, deficiencia de carnitina, formación de cálculos renales y enfermedades óseas como la osteopenia y la osteoporosis. Los efectos secundarios menos comunes, como la pancreatitis, la insuficiencia de hierro y las complicaciones cardiovasculares y vasculares, también se han registrado (47).

Para garantizar los mejores resultados en el control de las convulsiones y la salud general del niño, es esencial la supervisión médica y la adaptación de la dieta a las necesidades

individuales, con un equipo médico especializado que incluya a un nutricionista y un neurólogo (46).

Otras patologías en donde se puede emplear la fórmula con alto contenido en grasas y bajo contenido en carbohidratos

- 2.5. La fórmula con alto contenido en grasa y baja contenido de carbohidratos, se ha convertido en una herramienta versátil para abordar una variedad de patologías neurológicas. Esta estrategia se presenta como una herramienta útil, despertando el interés científico al desafiar las creencias tradicionales sobre cómo la dieta afecta la salud cerebral. Su aplicación en contextos más amplios que la epilepsia refractaria abre nuevas posibilidades de manejo de la enfermedad, brindando esperanza a quienes buscan alternativas para enfrentar condiciones neurológicas difíciles. En la Tabla 6 se listan y definen otras condiciones de salud en las cuales la fórmula polimérica con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos se emplea.

Tabla 6. Otras condiciones de salud donde se emplea la fórmula con alto en grasas y bajo en carbohidratos (Dieta cetogénica)

Condición de Salud	Definición adaptada del Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos
Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa GLUT1	El síndrome GLUT1 se presenta con epilepsia infantil resistente al tratamiento, microcefalia debido a la desaceleración del crecimiento craneal, retraso psicomotor, espasticidad, ataxia, disartria y otras anomalías neurológicas paroxísticas que suelen presentarse antes de las comidas. Tras un embarazo y nacimiento normal, los síntomas aparecen entre el primer y cuarto mes de vida, La prevalencia es desconocida (48).
Déficit de piruvato deshidrogenasa (PDHD)	El déficit de piruvato deshidrogenasa (PDHD), un trastorno neurometabólico poco común, tiene una amplia gama de signos clínicos con componentes metabólicos y neurológicos de gravedad variable. Desde una acidosis láctica neonatal grave, que a veces resulta mortal, hasta trastornos neurológicos que surgen en etapas tardías, se desconoce la prevalencia exacta, pero han sido documentados cientos de casos (48).
Epilepsia Mioclónica Atónica (EMA) o Síndrome de Dosse	En pacientes con un desarrollo y estado neurológico normal, las crisis mioclónicas son la característica del síndrome epiléptico del lactante, un trastorno poco frecuente. Estas sacudidas pueden ser de diversa intensidad, ocurriendo individualmente o en grupos, de forma espontánea o provocadas por estímulos sensibles. Las crisis son controladas por el individuo y suelen recuperarse tras meses o años, aunque en ocasiones pueden llegar a crisis más graves. Los retrasos psicomotores, así como los problemas cognitivos y de conducta, pueden presentarse en algunos pacientes, Se estima que la prevalencia es del 1-2% de todas las epilepsias infantiles, con una proporción de hombres a mujeres de 2,7:3,1 (48).
Síndrome de espasmos infantiles o síndrome de West	El síndrome de West es un trastorno epiléptico poco común que se manifiesta con espasmos epilépticos en lactantes de 2 a 12 meses, ocasionalmente hasta los 24 meses. La triada clásica de espasmos, hipsarritmia y regresión del desarrollo definen este síndrome, su incidencia al nacimiento se estima en

Condición de Salud	Definición adaptada del Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos
	1/1.650-20.000. Afecta a personas de ambos sexos, aunque en varones es mayor (48).
Síndrome de Dravet	La razón detrás de la aparición de convulsiones intratables, generalmente febriles, durante el período de lactancia es una encefalopatía epiléptica poco común de origen genético. Este trastorno está relacionado con una disminución tanto cognitiva como motora, Se cree que la prevalencia mundial al nacimiento es de 1/15.000-40.000 (48).
Síndrome de Lennox-Gastaut	Se trata de una encefalopatía epiléptica poco común, de inicio temprano y gravedad significativa. Su característica distintiva es la tríada de deficiencia intelectual, múltiples tipos de crisis epilépticas y anomalías particulares en el EEG, La incidencia se estima en 0,1-0,28 por cada 100.000 personas al año, con una prevalencia de supervivientes a los diez años de 0,26 por cada 1.000 niños. Aunque es poco común, constituye entre el 1% y el 10% de las epilepsias infantiles y representa entre el 1% y el 2% del total de pacientes con epilepsia. Se observa una incidencia ligeramente mayor en varones (48).
Síndrome de Angelman	Es un trastorno neurogenético caracterizado por una discapacidad intelectual profunda y rasgos dismórficos faciales distintivos, Se estima que la prevalencia mundial del síndrome está entre 1/10.000 y 1/20.000 (48).
Desordenes del Complejo 1 Complex mitocondrial	Error congénito del metabolismo poco común causado por mutaciones en genes nucleares o mitocondriales que codifican subunidades o factores de ensamblaje del complejo mitocondrial humano (NADH: ubiquinona oxidoreductasa). Una amplia gama de síntomas caracteriza este trastorno, incluida una acidosis láctica pronunciada, con frecuencia fatal, miocardiopatía, leucoencefalopatía, miopatía pura y hepatopatía con tubulopatía, no reportan la epidemiología (48).
Encefalopatía epiléptica de la infancia temprana o síndrome de Ohtahara	Este es uno de los tipos más graves de encefalopatías epilépticas asociadas con la edad. En los primeros tres meses de vida, se caracteriza por la aparición de espasmos tónicos. Estos espasmos pueden ser generalizados o lateralizados, independientemente del ciclo del sueño, y pueden ocurrir con frecuencia elevada, causando deterioro psicomotor e incluso fallecimiento, La incidencia se ha estimado en 1/100.000 nacimientos en Japón y 1/50.000 nacimientos en el Reino Unido (48).
Síndrome epiléptico por infección febril (estado epiléptico refractario)	El síndrome FIRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome) es una encefalopatía epiléptica poco común y potencialmente mortal. Se caracteriza por la aparición abrupta de crisis tónico-clónicas recurrentes, multifocales y bilaterales, desencadenadas por una enfermedad febril inespecífica. Este síndrome se desarrolla en pacientes sin historial previo de epilepsia y sin una causa estructural, tóxica o metabólica aguda evidente. FIRES es un subtipo del estado epiléptico refractario de nueva aparición (NORSE) y se presenta en aquellos con una infección febril precedente. En Alemania, se ha estimado que la prevalencia en niños y adolescentes es de 1/100.000 mientras que la incidencia anual es de 1/1.000.000 (48).
Esclerosis Tuberosa	La esclerosis tuberosa (ET) es un trastorno neurocutáneo que se caracteriza por la presencia de hamartomas multisistémicos y está asociado con manifestaciones neuropsiquiátricas. Se estima que la prevalencia de la esclerosis tuberosa varía entre 1/25.000 y 1/11.300 en Europa (48).

Condición de Salud	Definición adaptada del Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos
Deficiencia de adenilosuccinato liasa	Se trata de un trastorno del metabolismo de las purinas que tiene convulsiones, discapacidad intelectual, retraso y/o regresión psicomotora y características autistas. Este trastorno es desconocido en cuanto a su prevalencia e incidencia. Hasta el momento, se han registrado más de 80 casos, en su mayoría en Europa y el área del Mediterráneo (48).
Encefalopatía CDKL5	Se trata de un trastorno del neurodesarrollo genético poco común que se caracteriza por crisis epilépticas farmacorresistentes que comienzan en edades tempranas y una marcada afectación del neurodesarrollo con un significativo retraso motor. En el Reino Unido (Escocia), la tasa estimada de nacimiento es de 1 por cada 42,400, con una proporción entre sexos de 12 a 1 (48).
Epilepsia de ausencias en la infancia (mioclonía perioral con ausencias).	Un síndrome de epilepsia rara que se destaca por sus episodios de ausencia, la principal manifestación de la cual se llama mioclonía perioral, acompañadas ocasionalmente de convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Además, se observan con frecuencia episodios prolongados de ausencia, respuesta limitada a los medicamentos antiepilépticos y persistencia de la crisis hasta la edad adulta. La prevalencia de este síndrome es extremadamente baja, con menos de un caso por cada millón de personas, la proporción de personas con la enfermedad o condición en la población es tan baja que es menor que 1 entre 1.000.000 (48).
Malformación cortical	Trastorno genético poco común del neurodesarrollo que se manifiesta como discapacidad intelectual de leve a moderada, regresión global del desarrollo y microcefalia primitiva asociado con malformaciones cerebrales variables, que van desde patrones de contorno circular simplificados hasta paquigiria y polimicrogiria. Se han identificado alrededor de 30 casos con mutaciones en el gen RTTN. Afecta por igual a hombres y mujeres, la proporción de personas con la enfermedad o condición en la población es tan baja que es menor que 1 entre 1.000.000 (48).
Epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias	Encefalopatía epiléptica de desarrollo esporádico, caracterizada por inicio en los primeros meses de vida, crisis focales que surgen de forma independiente en ambos hemisferios, marcada por deterioro cognitivo severo a largo plazo y comportamiento farmacorresistente. La prevalencia es de aproximadamente 1/900.000 niños, afecta por igual a ambos sexos (48).
Epilepsia mioclónica juvenil	La forma más común de epilepsia idiopática generalizada se llama síndrome mioclónico juvenil. Se caracteriza por sacudidas mioclónicas de las extremidades superiores al despertar, crisis tónico-clónicas generalizadas que se manifiestan en la adolescencia y son provocadas por la falta de sueño, el consumo de alcohol y las actividades cognitivas, así como crisis de ausencia típicas (30% de los casos), no reportan la epidemiología (48).
Enfermedad de cuerpos de Lafora	Es una forma genéticamente rara y leve de epilepsia mioclónica progresiva que se manifiesta en la infancia con síntomas como ataxia, disartria, mioclonía, crisis epilépticas y deterioro cognitivo y episodios de areñilla, espasticidad, hiperreflexia, confusión, mutismo e incontinencia. La prevalencia es inferior a un caso por 1.000.000 de personas. Con el tiempo, los pacientes experimentan un curso prolongado de la enfermedad y sobreviven hasta la edad adulta. Los síntomas incluyen psicosis con de agitación (48).

Condición de Salud	Definición adaptada del Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos
Síndrome de Landau-Kleffner	La encefalopatía epiléptica Landau-Kleffner (SLK) se conecta con la edad y se distingue por una regresión en el desarrollo, sobre todo en el campo del lenguaje. Las regiones temporales del electroencefalograma son principalmente donde se encuentran las anomalías. Otro nombre para esta afección es "afasia epiléptica adquirida". La prevalencia es difícil de estimar debido a definiciones heterogéneas, pero la proporción de hombres y mujeres es de 2:1 (48).
Deficiencia de fosfofructoquinasa	Una forma rara de enfermedad por almacenamiento de glucosa conocida como enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo 7 (GSD7) se caracteriza por fatiga por el esfuerzo e intolerancia a la actividad física. En todo el mundo se han encontrado cien casos, prevalencia: <1 / 1 000 000 (48).
Síndrome de Rett	Es un problema grave y raro en el desarrollo neurológico relacionado al cromosoma X. la marcha, desaceleración del crecimiento craneal, discapacidad intelectual grave, crisis epilépticas y problemas respiratorios. El proceso clínico es progresivo, puesto que pueden acompañarse en trastornos de conducta, escoliosis y enfermedades gastrointestinales. 1 de cada 10.000 nacidos vivos, siendo varones la excepción. Suele manifestarse como un embarazo letal durante los primeros años de vida, prevalencia: 1-9 / 100 000 (48).
Panencefalitis esclerosante subaguda	El córtex cerebral se caracteriza por la desmielinización en una encefalitis crónica progresiva que se desarrolla pocos años después de la infección por sarampión. La panencefalitis subaguda (también conocida como esclerodermia subaguda o SPE) es actualmente poco común debido a la inmunidad sarampinoide como esclerodermia subaguda o SPE) es actualmente poco común debido a la inmunidad sarampinoide. En algunos países (como la India), cada año se diagnostican más de 20 casos por millón de habitantes más comunes que los casos femeninos (3:1), Prevalencia: <1 / 1 000 000 (48).

Fuente: elaboración adaptada de Orphanet

3. Identificación de los APME comercializados en el país

Para realizar la identificación y clasificación de los diferentes APME comercializados en el país se llevaron a cabo una serie de etapas, las cuales se describen a continuación:

En primer lugar, se procedió a realizar una búsqueda en la base de datos del INVIMA a través de la página Sistema de Trámites en Línea⁵ filtrando por el grupo de alimentos y empleando como buscador principio activo, haciendo uso de términos definidos previamente como alimento con propósitos médicos, alimento para propósitos, cetogénico, alimento, APME, estos fueron aplicados con tilde y sin tilde.

Paralelamente se realizó búsqueda en la página web de los laboratorios que comercializan estos productos en Colombia. Complementario a lo anterior y como medio para corroborar la información obtenida se estableció comunicación con la Asociación Nacional de Empresarios de Colombia (ANDI) mediante un oficio enviado, en el cual se solicitó su

⁵ https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp

colaboración para la identificación de los preparados que los integrantes de esta asociación tuvieran registrados y comercializados en el país, así como fichas técnicas. De este proceso 3 laboratorios dieron respuesta y proporcionaron la información solicitada.

Por otro lado, mediante comunicación con una de las expertas clínicas del grupo desarrollador se obtuvo una base de datos la cual se cruzó con la información obtenida previamente.

Adicionalmente se obtuvo la tabla de códigos MIPRES de los productos clasificados como APME (corte agosto de 2023), y con dichos códigos se procedió a realizar búsqueda en MIPRES de las prescripciones de este tipo de preparados desde el año 2016.

Para finalizar, el Ministerio de Salud y Protección Social, mediante la Subdirección de Salud Nutricional, Alimentos y Bebidas; remitió al grupo desarrollador una base de registros sanitarios de APME con corte a 30 de septiembre de 2023; la cual se procedió a cruzar con la información obtenida en todos los pasos anteriores y, de esta forma generar el listado definitivo de APME comercializados en el país.

Con todo lo anterior se procedió a construir una base de datos, en la cual, adicional a la información dada en el registro sanitario identificado, se procedió a complementar la información de aporte calórico, proteico y población a la cual se encuentra destinado; y de esta forma realizar la clasificación en los diferentes grupos de evaluación de los APME, teniendo en cuenta la información del registro sanitario y adicionalmente la información sobre grupos relevantes APME establecidos en la Resolución 1318 del 2022; al completar esta información se realizaron una serie de filtros para cada uno de los lineamientos, seleccionando en primer lugar solo las fórmulas poliméricas y posteriormente seleccionando las características de aporte calórico, contenido de proteína y población de interés. En el **Anexo 2**: “Clasificación de APME comercializados en Colombia de acuerdo con: población en la que se usa, densidad calórica y distribución proteica” se encuentra la base de datos con información detallada.

En la Tabla 7 se describen los productos de dieta cetogénica disponibles en Colombia con fecha de corte a 7 de noviembre de 2023.

Tabla 7. Lista de fórmulas poliméricas con alto contenido en grasas y bajo contenido en carbohidratos (Dietas Cetogénicas) disponibles en Colombia.

Producto (Registro sanitario)	Vía de administración / presentación	Edad	Densidad calórica (Kcal/mL)	Distribución calórica		
				% Proteína	% Carbohidratos	% Lípidos
Ketovie peptide (RSA-0008743-2019)	Enteral líquida Lista para consumir	Pacientes mayores de 1 año	1,5	8,7	3,8	95
Ketovie 3:1 (RSA-0011830-2021)	No especificada Líquida lista para consumir	Mayores de 1 año	1	10,8	3,5	91,3

Producto (Registro sanitario)	Vía de administración / presentación	Edad	Densidad calórica (Kcal/mL)	Distribución calórica		
				% Proteína	% Carbohidratos	% Lípidos
Ketovie 4:1 (RSA-0024003-2023)	No especificada Lista para consumir	Mayores de 1 año	1,56	8,7	6,5	92,6
Ketolance® (RSA-0026817-2023)	Oral o por sonda	Mayores de 1 año	1,5	9,6	2	88,4
Ketocal 2,5:1, Ketocal, nutricia (RSA-0009917-2020)	No especificada Líquida	Mayores de 8 años	1,59	13,2	2,9	83,9
Ketocal 4:1 (RSA-002803-2017)	Oral o por sonda	Mayores de 1 año	1	8,1	1,9	88,5
Ketovolve, Ketovolve nk RSA-0027015-2023 (El anterior registro sanitario era RSiA02I64913) ^a	No especificada	Pacientes mayores de 1 año	1,54	8	1,4	90,6
Ketovolve mkd liquido® RSA-0020515-2022	No especificada	Pacientes mayores de 1 año	1,54	8	1,4	90,6
Ketocomplete® (RSA-0021230-2022)	No especificada	Pacientes mayores de 3 años	1,54	8	1,4	90,6

Nota:

- a. El registro sanitario RSiA02I64913 "Alimento para propósitos médicos especiales, (Ketovolve, Ketovolve NK), mediante consulta en base de datos de INVIMA se encuentra reclasificado según riesgo, siendo su nuevo registro sanitario RSA-0027015-2023, expediente 20260699. Para este APME se dejan ambos registros sanitarios relacionados en el Anexo 2 (general y específico para la fórmula), debido a la

Producto	Vía de administración / presentación	Edad	Densidad calórica (Kcal/mL)	Distribución calórica		
(Registro sanitario)				% Proteína	% Carbohidratos	% Lípidos
aclaración que hace Minsalud respecto a que “cuando hay reclasificación por riesgo, los dos registros sanitarios siguen vigentes hasta que se cumpla el agotamiento de etiquetas del registro original”.						

Fuente: elaboración propia con datos tomados del Anexo 2 (Clasificación de APME comercializados en Colombia con fecha de actualización a 7 de noviembre de 2023).

4. Metodología

Conformación del grupo desarrollador

4.1. Se conformó un grupo desarrollador con profesionales metodólogos cuantitativos y cualitativos del IETS y delegados expertos clínicos del Colegio Colombiano de Nutricionistas y Dietistas (Colnud), de la Asociación Colombiana de Nutrición Clínica (ACNC), Asociación Colombiana de Neurología Infantil (ASCONI) y de la Sociedad Colombiana de Pediatría, regional Bogotá, quienes formularán las preguntas orientadoras preliminares para orientar este lineamiento. El detalle del proceso de conformación del grupo desarrollador se presenta en el **Anexo 1**. Una vez realizado este proceso, se validarán dichas preguntas mediante sesiones de trabajo con los expertos delegados de las sociedades y organizaciones que tienen competencia en el tema. Ellos definirán las preguntas orientadoras de interés en la práctica clínica para generar los lineamientos.

4.2. Construcción de las preguntas de investigación orientadoras

El proceso de construcción de las preguntas orientadoras preliminares para los lineamientos se desarrolló en varias fases. En la primera, se realizó una búsqueda de información general por parte del equipo técnico del IETS (epidemiólogos – metodólogos) con el objeto de conocer aspectos relevantes de la NE y la importancia de ésta como parte del manejo integral que debe recibir un paciente con déficit nutricional candidato a recibir APME para restablecer su estado de salud. Esta primera fase permitió identificar tópicos relevantes para el adecuado uso de APME tipo fórmula polimérica con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos para uso en población pediátrica. Los tópicos considerados para la construcción de las preguntas se basaron en los siguientes aspectos:

- Criterios para definir epilepsia refractaria.
- Criterios para el requerimiento de la fórmula.
- Criterios de uso y seguimiento de la fórmula.
- Otras condiciones clínicas en las que se pueda emplear el APME tipo fórmula polimérica con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos para uso en población pediátrica.

Teniendo en cuenta lo anterior, en una segunda fase se procedió a presentar a los expertos del grupo desarrollador (mediante reunión virtual) los tópicos de interés previamente identificados hacia donde podrían ir enfocadas las preguntas de investigación orientadoras; al final de la sesión los expertos estuvieron de acuerdo con los tópicos propuestos.

Posteriormente, en la tercera fase, el grupo técnico del IETS estructuró cuatro preguntas de investigación orientadoras y se realizó una consulta vía correo electrónico a los seis (6) expertos del grupo desarrollador mediante un formulario en Excel, donde se preguntó si estaban de acuerdo o no con la pregunta y se dio espacio para realizar comentarios.

Finalmente, en una reunión virtual donde participó todo el grupo desarrollador, se presentaron los resultados de dicho proceso, se realizó discusión y ajuste a las preguntas preliminares que se presentarán para refinamiento en una mesa de trabajo con expertos delegados de las sociedades y organizaciones que tienen competencia en el tema.

4.2.1. Preguntas de investigación orientadoras iniciales

Se configuraron y estructuraron cuatro [4] preguntas de investigación orientadoras para que, a partir de sus respuestas, se puedan construir los lineamientos para el uso racional de APME tipo fórmula polimérica con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos para uso en población pediátrica.

Las preguntas preliminares planteadas son:

1. *¿Cuáles son los criterios para definir el diagnóstico de epilepsia refractaria de un paciente pediátrico candidato para manejo con APME tipo fórmula con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos, como parte de una dieta cetogénica?*
2. *¿En qué otra condición de salud está indicada la fórmula con alto contenido en grasas y bajo contenido de carbohidratos a partir de la evidencia clínica?*
3. *¿Cuáles son los criterios para iniciar la administración de un APME tipo fórmula con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos en pacientes con epilepsia refractaria?*
4. *¿Cuáles son los criterios para la prescripción, administración y seguimiento del APME tipo fórmula con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos para optimizar su uso en población pediátrica?*

4.2.2. Refinamiento de las preguntas de investigación orientadoras

El refinamiento de las preguntas de investigación orientadoras se realizó mediante una mesa de trabajo desarrollada de manera virtual a través de la plataforma ZOOM el día 27 de septiembre de 2023 y contó con la asistencia de 12 expertos en nutrición, pediatría, neurología pediátrica delegados por diferentes sociedades científicas, así como, representantes de entidades aseguradoras, miembros de la Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud de Minsalud y miembros del grupo desarrollador. El proceso de convocatoria de expertos se describe en detalle en el **Anexo 1**.

La sesión comenzó con una breve presentación de los asistentes, seguido de esto la líder del grupo desarrollador del IETS realizó una presentación donde se informó a los asistentes que es un lineamiento, qué busca, a quién va dirigido y como se desarrolla el proceso metodológico. Posteriormente, se presentó la lista de lineamientos a desarrollar en población pediátrica, así como las preguntas de investigación orientadoras iniciales (ver ítem **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) y se abrió el espacio de discusión para que los expertos asistentes a la mesa de trabajo dieran su opinión sobre la pertinencia de la pregunta, realizaran comentarios, y se pudiera realizar el refinamiento de cada una de las cuatro preguntas presentadas. Las inquietudes de los expertos y de los

demás asistentes fueron resueltas por miembros del grupo desarrollador y las observaciones sugeridos para las preguntas fueron discutidos y realizados si había lugar a ello. Después de realizar los ajustes, la moderadora de la reunión (miembro del equipo de Participación del IETS) preguntó a los asistentes si estaban de acuerdo con las preguntas, para tener la aprobación de los asistentes para cada una de ellas.

4.2.3. Preguntas de investigación orientadoras definitivas

Una vez revisadas y refinadas las preguntas orientadoras con los expertos temáticos asistentes a la mesa de trabajo, se generaron cuatro (4) preguntas, para que a partir de la evidencia se construyan los lineamientos técnicos para uso del APME tipo fórmula polimérica con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos.

1. *¿Cuáles son los criterios para definir el diagnóstico de epilepsia refractaria de un paciente pediátrico candidato para manejo con APME tipo fórmula con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos, como parte de una dieta cetogénica?*
2. *¿En qué otras condiciones de salud están indicada la fórmula con alto contenido en grasas y bajo contenido de carbohidratos a partir de la evidencia clínica?*
3. *¿Cuáles son los criterios para iniciar la administración de un APME tipo fórmula con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos en pacientes con epilepsia refractaria y con otras condiciones clínicas?*
4. *¿Cuáles son los criterios para la prescripción, administración, seguimiento y suspensión del APME tipo fórmula con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos para optimizar su uso en población pediátrica, cuando aplique según la condición clínica?*

Algunas de las preguntas que fueron refinadas sufrieron un proceso de ajuste solicitado por el Ministerio de Salud y Protección Social el 29 de noviembre de 2023 después de realizar la síntesis de evidencia y se presentan a continuación:

1. La pregunta no sufrió modificación.
2. *¿Qué condiciones o situaciones conducen a que un paciente pediátrico presente requerimiento de una fórmula con alto contenido en grasas y bajo contenido de carbohidratos?*
3. La pregunta no sufrió modificación
4. La pregunta no sufrió modificación

Búsqueda y síntesis de la literatura

4.3.1. Métodos de búsqueda sistemática

4.3. Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de guías de práctica clínica (GPC) en diferentes repositorios, así como en la página de la ILAE⁶ para identificar GPC o documentos de relevancia en temas de nutrición para manejo de epilepsia o de condiciones similares donde la DC (de la cual hacer parte la fórmula con alto contenido en grasas y bajo contenido de carbohidratos en población pediátrica) sea empleada. Para la búsqueda en cada uno de los repositorios dos revisores realizaron exploración en cada uno de ellos empleando términos clave validados que permitieran identificar GPC que dieran respuesta a las preguntas planteadas en este lineamiento. En caso de no encontrar información en la GPC para responder las preguntas, se tenía previsto realizar una búsqueda de revisiones sistemáticas de literatura (RSL).

4.3.2. Criterios de elegibilidad de la literatura

4.3.2.1. Criterios de inclusión

- Se incluyeron GPC que tuvieran recomendaciones que contestaran las preguntas abordadas en este lineamiento.
- Se seleccionaron las GPC publicadas con fecha más reciente.
- Las GPC incluidas debían tener preferiblemente un criterio de calidad mayor o igual a 60 % en los dominios 3 (Rigor en la elaboración) y 6 (Independencia editorial) de la herramienta AGREE-II.
- Se tenía previsto que las RSL incluidas debían tener un bajo riesgo de sesgo evaluado con la herramienta ROBIS.

4.3.2.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron documentos que no dieran respuesta a las preguntas de investigación orientadoras, objeto de este lineamiento, así como, documentos que no estuvieran publicados en texto completo.

4.3.3. Tamización y selección de documentos

Las GPC identificadas en las búsquedas y que contenían información que permitiera responder de forma parcial o completa a las preguntas de investigación previamente descritas, así como las recomendadas por expertos clínicos fueron incluidas. Ante la presencia de dos o más GPC del mismo tema o población, se priorizó la GPC con fecha de publicación más reciente. Dos revisores de manera independiente y en duplicado revisaron a profundidad cada GPC para verificar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad; las

6 <https://www.ilae.org>

discrepancias se resolvieron por discusión y cuando no fue posible se recurrió a un tercer revisor o a un experto clínico.

4.3.4. Evaluación de la calidad metodológica de los documentos incluidos

La evaluación de la calidad de las GPC se realizó de manera independiente y en duplicado por dos revisores con el instrumento AGREE-II, las discrepancias se discutieron entre ellos y cuando no fue posible llegar a un acuerdo se recurrió a un tercer revisor. La evaluación de las RSL se realizó mediante el instrumento ROBIS por un solo revisor, y un chequeo cruzado de verificación de aplicación de las valoraciones de los dominios fue realizada por un segundo revisor.

4.3.5. Extracción de información

Dos revisores de manera independiente y en duplicado realizaron la extracción de la información a partir de las GPC seleccionadas. Este proceso se enfocó en los contenidos presentados como recomendaciones, en consonancia con cada una de las preguntas orientadoras y con el alcance del lineamiento.

Para la extracción de la información se tuvo en cuenta el nombre de la GPC, su año de publicación, la calificación de la recomendación, el ámbito de aplicación (hospitalario, ambulatorio o domiciliario), las características poblacionales, así como información clave que respaldará la recomendación (siempre y cuando la GPC lo especificará).

Este proceso contó con el acompañamiento de expertos en nutrición miembros del grupo desarrollador, quienes brindaron soporte al grupo técnico en caso de interrogantes relacionados con temas propios de su experticia.

4.4.

Consenso de expertos

4.4.1. Metodología del consenso

El proceso de formulación de los lineamientos del APME de tipo fórmula con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos para uso en población pediátrica se desarrolló mediante las siguientes fases:

Fase I: Formulación de los lineamientos preliminares por parte del equipo técnico del grupo desarrollador con base en la evidencia seleccionada y sintetizada.

Fase II: Presentación de la evidencia seleccionada y revisión y ajustes por parte del equipo de expertos clínicos del grupo desarrollador de los lineamientos propuestos fase I tras socialización en reunión virtual y lectura de documento de síntesis.

Fase III: Bajo la metodología Delphi modificada se procedió a realizar el envío de la síntesis de la evidencia acompañada de un video donde se realizó la socialización del proceso metodológico llevado a cabo para la búsqueda, selección, valoración y síntesis de la evidencia con la cual se formularon los lineamientos. Seguido de esto envió de formulario para la votación de los lineamientos propuestos.

Fase IV: Reunión virtual para discusión de los resultados de votación y resolución de dudas.

4.4.2. Desarrollo del consenso de expertos

Para la fase II, se realizó una mesa de trabajo virtual vía Google Meet entre los miembros del grupo desarrollador en la que se presentaron los lineamientos preliminares propuestos para cada una de las preguntas orientadoras como resultado de la síntesis de evidencia seleccionada, se hicieron los ajustes pertinentes de acuerdo al concepto de los expertos clínicos y se generaron los lineamientos propuestos, los cuales fueron enviados a expertos clínicos externos identificados por el grupo de participación del IETS, (ver proceso de convocatoria en Anexo 1) a votación mediante un formulario en Google forms con opciones de respuesta de acuerdo a la escala de Likert, la cual permitió evaluar el grado de acuerdo del grupo frente a los lineamientos para cada pregunta.

Para la fase III, un formulario con los lineamientos para fórmula polimérica con alto contenido en grasas y bajo contenido de carbohidratos fue enviado a cada participante habilitado para votar mediante correo electrónico para votación de manera asincrónica y anónima, con una disponibilidad para cierre de votación de 4 días. Posteriormente, tras al cierre de la votación se llevó a cabo una sesión virtual vía Microsoft Teams (fase IV) para socialización de los resultados obtenidos en la votación, y estaba previsto un espacio de discusión en caso de no lograr consenso en la votación.

El día 5 de diciembre de 2023 siendo las 6:00 pm se dio inicio a la sesión virtual, en la cual se hizo una ronda de presentación de los asistentes y se procedió a socializar los resultados de la votación obtenidos para los lineamientos. Después de verificar que los puntajes de votación alcanzaron una 80% o más de votos con puntuación entre 7 y 9 en la escala de Likert (según lo establecido en el numeral 4.4.3), se procedió a informar a los asistentes que todos los lineamientos habían sido aprobados.

Los lineamientos preliminares propuestos se pueden ver en el siguiente enlace <https://bit.ly/S-IETS2>, los puntajes de votación obtenidos se pueden observar en los numerales 5.2.1 a 5.2.4 y los lineamientos definitivos en el numeral 6.

4.4.3. Criterios de votación

La escala tipo Likert aplicada para votación corresponde a:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Totalmente en desacuerdo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Totalmente de acuerdo

Con 9 opciones de votación: 1-3 desacuerdo total, 4-6 acuerdo relativo y 7-9 de acuerdo total.

Tras la votación se determinó la frecuencia de votos para los rangos 1 a 3, 4 a 6 y 7 a 9 y se calculó la mediana. A partir de estos resultados se consideraron las siguientes acciones:

- Incluir la directriz: si el 80% votó entre 7 y 9 o la mediana.
- No incluir la directriz: si el 80% votó entre 1 y 3 o la mediana
- Realizar una nueva discusión y ronda de votación si no se alcanza una votación del 80% en los rangos 1 a 3 o 7 a 9.

5. Resultados

5.1. Búsqueda y síntesis de la literatura

Para la búsqueda en repositorios de GPC, y bases de datos se consideraron términos naturales y términos específicos como MeSH y DeCS según el repositorio o base consultada, adicionalmente, se revisó la página de la ILAE. Y se hizo una búsqueda en bases de datos para recuperar RSL de los últimos 5 años. Los términos empleados se encuentran en el **Anexo 3**. En total, se identificaron 260 referencias, que fueron tamizadas por título y resumen de las cuales se revisaron 6 en texto completo y finalmente se incluyó dos [2] GPC, dos [2] consensos. Adicionalmente se recuperaron 92 RSL de las cuales 25 fueron leídas en texto completo y finalmente 8 se incluyeron para dar respuesta a las preguntas ver **Anexo 4**. En el **Anexo 5** se encuentra la lista de repositorios de GPC que fueron consultados y las estrategias de búsqueda de las RSL.

5.1.1. Tamización y selección de documentos

Se tamizaron 258 GPC y se seleccionaron dos [2] GPC que daban respuesta a las preguntas de investigación orientadoras planteadas en este lineamiento. Teniendo en cuenta la poca información disponible adicionalmente se incluyó información de dos consensos recuperados a través de la ILAE. Un total de 92 RSL fueron recuperadas, de los cuales 25 se tamizaron por título y resumen incluyendo 18 documentos para evaluación por texto completo, 8 RSL fueron seleccionadas y las restantes fueron excluidas. En el

Anexo 6 se presenta los títulos de los documentos incluidos y de los excluidos con sus respectivas razones de exclusión.

5.1.2. Evaluación de la calidad metodológica de los documentos incluidos

Las dos GPC identificadas tuvieron una alta calificación en todos sus dominios, específicamente para el dominio III u VI tuvo un valor superior al 92% (ver Tabla 8). Los detalles de la evaluación completa pueden verse en el enlace <https://bit.ly/S-IETS2> donde se resumen las valoraciones de esta GPC. De las 25 RSL identificadas, 18 fueron evaluadas para riesgo de sesgo con la herramienta ROBIS, 8 presentaron alto riesgo de sesgo, 1 con riesgo de sesgo no claro y 9 bajo riesgo de sesgo, los detalles se pueden ver en el enlace <https://bit.ly/S-IETS2>. Dado que actualmente no hay una herramienta que permita evaluar la calidad de los consensos y protocolos, para estos documentos no se presenta evaluación.

Tabla 8. Resultados valoración AGREE-II

Nombre de la GPC	No. Evaluador	Promedio calificación global	Dominio I. Alcance y Objetivo	Dominio II. Participación de los implicados	Dominio III. Rigor en la elaboración	Dominio IV. Claridad de presentación	Dominio V. Aplicabilidad	Dominio VI. Independencia Editorial
Epilepsies in children, young people and adults (2022)	1	6,87	100,0%	94,4%	97,9%	94,4%	100,0%	100,0%
	2	6,48	100,0%	94,4%	91,7%	100,0%	75,0%	91,7%
Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management (2021)	1	6,87	100,0%	94,4%	97,9%	94,4%	100,0%	100,0%
	2	6,96	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	95,8%	100,0%

Fuente: Elaboración propia GD

Nota: El punto de corte para la valoración de las GPC en el dominio III y VI fue del 60%.

5.1.3. Extracción de información

Dos revisores realizaron la extracción de información de los estudios incluidos. En la Tabla 9 se detallan los documentos incluidos y las preguntas a las que cada documento da respuesta.

Tabla 9. Documentos incluidos en la síntesis de evidencia

Título y año de la GPC	Tipo de estudio	Pregunta orientadora que responde	Calidad metodológica y riesgo de sesgo
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management. Edinburgh: SIGN (SIGN publication no. 159);2020. (49).	GPC	2 y 3	Evaluación AGREE ALTA 7
Epilepsies in children, young people and adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2022 (50).	GPC	1, 2 y 3	Evaluación AGREE ALTA 7
Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. 2018 (51).	Consenso	2 a la 4	No aplica
Ketogenic dietary therapies in epilepsy: recommendations of the Italian League against Epilepsy Dietary Therapy Study Group. 2023 (52).	Consenso	2 y 4	No aplica
Effect of the ketogenic diet as a treatment for refractory epilepsy in children and adolescents: a systematic review of reviews. 2023 (53).	Revisión de revisiones	4	Alto riesgo de sesgo
Efficacy and Safety of Dietary Therapies for Childhood Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Network Meta-analysis. 2023 (54).	RSL y MAR	4	Bajo riesgo de sesgo
Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. 2020(55).	RSL y MA	4	Bajo riesgo de sesgo
Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. 2019 (56).	RSL y MA	4	Bajo riesgo de sesgo
Management of Infantile Epilepsies. 2022 (57).	RSL	4	Bajo riesgo de sesgo
Use of ketogenic diet therapy in infants with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. 2020 (58).	RSL y MA	4	Bajo riesgo de sesgo
Safety and tolerability of the ketogenic diet used for the treatment of refractory childhood epilepsy: a systematic review of published prospective studies. 2017 (59).	RSL	4	Bajo riesgo de sesgo
Ketogenic diet for mitochondrial disease: a systematic review on efficacy and safety. 2021 (60).	RSL	4	Bajo riesgo de sesgo

Fuente: elaboración propia a partir de los estudios citados

5.1.4. Síntesis de evidencia

Para estas preguntas se encontró información en la guía de la SIGN (49), NICE (50) y en el consenso de la Sociedad de Neurología Infantil (51) y de la Liga Italiana contra la Epilepsia (52) y 8 revisiones sistemáticas (54–61), tres de ellas con metaanálisis (MA) (55,56,58) y una con un metaanálisis en red (MAR) (54), mencionadas a continuación.

5.1.4.1. Pregunta 1

¿Cuáles son los criterios para definir el diagnóstico de epilepsia refractaria de un paciente pediátrico candidato para manejo con APME tipo fórmula con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos, como parte de una dieta cetogénica?

La Guía de Práctica Clínica: Epilepsies in children, young people and adults Institute for Health and Care Excellence (NICE) (50) define “*drug-resistant epilepsy*” o *epilepsia refractaria al tratamiento como el tipo de epilepsia en la cual las convulsiones persisten y la probabilidad de alcanzar una etapa libre de convulsiones con mayor ajuste de la mediación anti-crisis es muy baja*. La GPC hace referencia a la definición de la Liga Contra la Epilepsia que describe el termino como: “*falla en ensayos apropiados de dos esquemas de tratamiento con medicamentos (monoterapia o en terapia combinada) tolerados, escogidos y utilizados adecuadamente para lograr un estado sostenido libre de convulsiones*” (62).

El Ministerio de Sanidad Español en los criterios para la designación de Centros, Servicios o Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud indica que las características fundamentales de la epilepsia refractaria se pueden simplificar en (63):

- Control insatisfactorio de las crisis: los fármacos antiepilépticos, no consiguen disminuir la frecuencia y/o la gravedad de las crisis, según criterios de calidad de vida del paciente (que dependerá de la frecuencia, del tipo, del momento de aparición y de las consecuencias de las crisis, y de otros factores profesionales, sociales y psicológicos).
- Presencia de efectos secundarios incapacitantes de los fármacos antiepilépticos: en general se trata de efectos secundarios neurotóxicos dependientes de la dosis.
- Persistencia de crisis epilépticas a pesar del tratamiento con fármacos antiepilépticos: los fármacos utilizados deben ser óptimos para el tipo de epilepsia, deben ser administrados en dosis máximas toleradas, la duración del tratamiento debe ser suficiente y dependerá de la frecuencia basal de las crisis.
- Impacto en la cognición, estado de ánimo y calidad de vida de los pacientes.

El documento “*Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies*”. Sobre la base de una cuidadosa deliberación de la evidencia disponible y basando en el nivel 1 del marco de definición planteado para fines operativos, se propone la siguiente definición (62):

- La epilepsia resistente a los medicamentos puede definirse como la falla terapéutica a dos esquemas de medicamentos anticrisis bien tolerados y elegidos apropiadamente (ya sea como monoterapia o en combinación) para lograr una ausencia sostenida de crisis epilépticas.

Adicional a la falla del tratamiento, hay dos elementos que la literatura incluye en la definición y son, la frecuencia de convulsiones y la duración del seguimiento. En la definición

se propone la falla y la ausencia libre de convulsiones sostenidas. Adicionalmente incorpora la duración del tratamiento y la frecuencia de las convulsiones.

Pregunta 2

¿En qué otras condiciones de salud está indicada la fórmula con alto contenido en grasas y bajo contenido de carbohidratos a partir de la evidencia clínica?

Teniendo en cuenta que la DC es una dieta rica en grasas, con aporte intermedio de proteína (1 gramo/kg) y baja en carbohidratos que produce cambios metabólicos asociados con el estado de inanición (64) y que las directrices clínicas internacionales han generado las recomendaciones en relación a terapias con DC, en estos lineamientos el hacer mención de DC se hace referencia a la fórmula alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos.

Dos GPC (49,50) han proporcionado evidencia que respaldan el uso de fórmulas con alto contenido en grasas y bajo contenido de carbohidratos, para otras patologías extendiendo su utilidad más allá de la epilepsia refractaria, a pesar de la baja calidad de la evidencia, y puntos de buena práctica, la DC demostró beneficios en patologías como la deficiencia de piruvato deshidrogenasa (PHDH), el síndrome de deficiencia de transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1) entre otras.

Así mismo, las recomendaciones del Grupo Internacional de Estudio de Dieta Cetogénica (The international consensus study group) ha descrito varias afecciones para las cuales se ha informado que la DC es beneficiosa (51).

Las recomendaciones se enfocan en garantizar la eficacia clínica de la dieta cetogénica y brindar apoyo práctico para abordar desafíos sociales, mejorando así la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

Guía de Práctica Clínica: Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management (SIGN 159)

Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 GLUT1

GLUT1, es un trastorno metabólico que tiene un impacto en el cerebro. Sus manifestaciones incluyen epilepsia temprana, retraso en el desarrollo y otros. El tratamiento principal es la DC, que proporciona cetonas como una fuente alternativa de energía para el cerebro. Sería cuestionable en la ética llevar a cabo ensayos clínicos con ciertos medicamentos (49).

Después de alcanzar la cetosis, 12 de 15 pacientes pediátricos y adolescentes con síndrome de GLUT1 se volvieron libres de convulsiones en un pequeño estudio de 2 a 5,5 años, el 75% de los padres consideró que la DC era altamente efectiva (65). En un estudio más extenso, que incluyó 87 participantes, el 67% de los casos con DC, lograron la

ausencia de convulsiones, con el 68% y el 76% recuperando en una semana y el 76% en un mes. Aunque en algunas familias hubo problemas de concordancia, no se encontraron efectos adversos significativos (65).

Otro estudio, evidencia como las familias de pacientes con síndrome de GLUT1 y convulsiones, en el 95 % de los niños experimentaron una disminución de convulsiones superior al 50 % con DC, y el 80 % una disminución de convulsiones superior al 90 %. Los niños que no tenían convulsiones eran más jóvenes en promedio (8.2 en comparación con 11.6 años, $p=0,01$) y ligeramente más jóvenes al momento del diagnóstico (3.8 en comparación con 5.3 años, $p=0,05$). El éxito se relacionó con el diagnóstico y el tratamiento tempranos (66).

Todos los niños que recibieron una DC mejoraron sus habilidades motoras y cognitivas en un estudio pequeño ($n=4,6$) con una duración de 6 a 17 meses. La mejoría fue más notable en pacientes más jóvenes, lo que resalta la importancia de realizar un diagnóstico temprano y seguir una dieta cetogénica (67).

Además, un estudio retrospectivo ($n=10$) encontró ventajas en adolescentes que recibieron tratamiento dietético cuando estaban recién diagnosticados (68).

El Grupo Internacional de Estudio de Dieta Cetogénica recomienda que, en el caso de individuos con síndrome de GLUT1, se evalúe la implementación de una dieta cetogénica en las etapas iniciales del tratamiento de la epilepsia infantil y se mantenga a lo largo de la transición a la edad adulta (51).

Con base en lo anterior, los autores de la GPC hacen las siguientes recomendaciones. Se recomienda DC en niños con el síndrome de deficiencia del transportador de glucosa 1 y debe comenzarse tan pronto como sea posible después del diagnóstico (**Recomendación: débil. Calidad de la evidencia baja**)⁷ (49).

Se debe continuar DC en la edad adulta (tratamiento de por vida) en niños con síndrome de deficiencia del transportador de glucosa 1 (**Punto de buenas prácticas. Calidad de la evidencia baja**) (49).

Déficit de piruvato deshidrogenasa (PDHD)

La falta de una enzima del complejo piruvato deshidrogenasa causa un trastorno poco común del metabolismo de carbohidratos llamado deficiencia del complejo piruvato deshidrogenasa (PDHD). Sería éticamente incorrecto realizar un ensayo clínico aleatorio en este grupo de pacientes, ya que la investigación realizada en ellos es limitada (49).

En un estudio realizado, la DC mejoró la epilepsia, la ataxia y las funciones neurocognitivas en un estudio longitudinal de 19 niños con PDHD, 13 de los 19 pacientes presentaron

⁷ Para conocer el significado de la calidad de evidencia reportada en negrita, en esta y otras recomendaciones vaya al **Anexo 7**.

efectos secundarios leves, como estreñimiento y vómitos. Para prevenir el daño metabólico adicional al cerebro, se recomienda una DC temprana (69).

El Grupo de Estudio Internacional de la Dieta Cetogénica recomienda que el PDHD es una condición para la cual se debe considerar una DC en el manejo de la epilepsia en niños (51).

Con base en lo anterior, los autores de la GPC hacen las siguientes recomendaciones:

- Se podría considerar una DC como opción de tratamiento, tan temprano como sea posible, para niños con deficiencia del complejo de piruvato deshidrogenasa, idealmente como parte de un ensayo clínico con monitoreo (**Recomendación: débil Calidad de la evidencia baja**) (49).
- Si tiene éxito, una DC debe continuar hasta la edad adulta en niños con deficiencia del complejo de piruvato deshidrogenasa (**Recomendación: débil. Calidad de la evidencia baja**) (49).

Epilepsia Mioclónica Atónica (EMA) o Síndrome de Dosse

En un estudio de EMA, más de la mitad de los niños experimentaron una reducción superior al 50% en las crisis, y el 18% quedó libre de convulsiones. Los resultados respaldan la consideración temprana de la DC en el tratamiento de niños con ER que presentan convulsiones mioclónico-atónicas (70).

Más del 86 % de los pacientes experimentaron una reducción de convulsiones superior al 70 % en el corto plazo (promedio de 10.2 meses con DC), y a largo plazo, el 54 % de los pacientes se recuperaron de las convulsiones después de 6 meses (71).

En un estudio retrospectivo que incluyó a 30 niños con epilepsia mioclónica atónica (EMA) bajo tratamiento de dieta cetogénica, se observó que 25 de los 30 pacientes experimentaron una reducción de más del 50% en las convulsiones después de 18 meses. Asimismo, 14 de los 30 pacientes lograron la ausencia de convulsiones hasta 11 meses después de iniciar la DC. Estos hallazgos respaldan la eficacia a largo plazo de la dieta cetogénica en el manejo de la EMA en niños, sugiriendo su consideración como opción de tratamiento temprano (72).

El Grupo de Estudio Internacional de la dieta cetogénica recomienda que la EMA, es una condición para la cual se debe considerar una DC temprana en el manejo de la epilepsia en niños (51).

Con base en lo anterior, los autores de la GPC hacen las siguientes recomendaciones:

- Una DC podría considerarse como una opción de tratamiento para niños con epilepsia mioclónica-atónica resistente a medicamentos (**Recomendación: débil. Calidad de la evidencia baja**).

- Se debe comenzar una DC temprano para niños diagnosticados con EMA resistente a medicamentos y se debe intentar durante al menos 3 meses para evaluar la eficacia, considerando la posibilidad de suspender la DC después de 2 años (**Recomendación: Punto de buenas prácticas. Calidad de la evidencia baja**).

Síndrome de espasmos infantiles

Durante muchos años, no se recomendaba una DC en niños menores de 2 años. Sin embargo, cada vez hay más informes que respaldan su uso como un tratamiento efectivo y seguro incluso en lactantes (49).

El análisis final de trece estudios observacionales, en los que participaron 341 pacientes, se encontró que, en promedio, el 64,7 % de los pacientes experimentaron una reducción en los espasmos de más del 50%. Aquellos con espasmos infantiles de origen desconocido tenían una probabilidad mayor de lograr la ausencia de convulsiones (RR 1,72; IC del 95%: 1,18 a 2,53). Los datos de seguimiento a largo plazo indicaron una tasa media de libertad de convulsiones del 9,54 %. Además, se observó que un 64,7 % de los pacientes tuvieron una reducción superior al 50% en las convulsiones (73).

En un estudio, evaluaron la DC en espasmos infantiles, encontrando que hubo disminución de las convulsiones en un 63% de 104 niños a los 3 meses y un 77% a los 12 meses. También disminuyeron las convulsiones en un 31 % a los 3 meses y un 43% a los 12 meses (74).

En otro estudio retrospectivo se evaluaron los efectos adversos incluyeron estreñimiento y reflujo (n=115), también evitó más convulsiones en lactantes (34,5 % en comparación con el 19,2%, p=0,069) entre los 6 y los 12 meses, especialmente en los casos de espasmos infantiles (75).

Con base en lo anterior, los autores de la GPC hacen las siguientes recomendaciones:

- Se debe comenzar una DC temprana para niños diagnosticados con espasmos infantiles (**Recomendación: Débil. Calidad de la evidencia muy baja**) (49).
- Se debe probar una DC durante al menos 3 meses para evaluar la eficacia en niños con espasmos infantiles, considerando la posibilidad de suspenderla después de 2 años (**Recomendación: Punto de buenas prácticas. Calidad de la evidencia baja**) (49).

Síndrome de Dravet

Estudios de antes y después en 24 pacientes con este síndrome, encontraron que en 2 de los 16 pacientes que continuaron el tratamiento con DC por 2 años, 2 estaban libres de convulsiones, 10 tuvieron una reducción de la frecuencia de las convulsiones de 75-99% y los 4 restantes redujeron los episodios convulsivos en 50-74 %. No se reportaron complicaciones en estos 16 pacientes. Indican que las razones para la suspensión del tratamiento fue la falta de efectos y vómito severo (76).

En estudio retrospectivo comparando el efecto de la DC con diferentes medicamentos antiepilépticos, se encontró que 10 pacientes pediátricos con síndrome de Dravet estaban en manejo con DC, en los cuales hubo una reducción del 70% de las convulsiones a los 3 meses y del 60% a los 12 meses. A los 3 meses la DC fue similar a la combinación de tres tratamientos anti-crisis (77). No se reportaron eventos adversos significativos que implicaran la suspensión de tratamiento. No se evidenció la ocurrencia de estatus epilépticos durante el tratamiento, comparado con 8/10 pacientes con este tipo de eventos antes del tratamiento (77).

Basados en la evidencia descrita, la guía recomienda:

- Considerar la DC como una opción de tratamiento en los pacientes con síndrome de Dravet resistente al tratamiento (**Recomendación: débil. Calidad de la evidencia baja**) (49).

Guía de Práctica Clínica: Epilepsies in children, young people, and adults. London: National Institute for Health and Care Excellence

En la guía (50) consideran una dieta cetogénica bajo la orientación de un especialista en epilepsia de nivel terciario, en personas con:

- Convulsiones tónicas o atónicas
- Síndrome de Dravet
- Síndrome de Lennox–Gastaut
- Síndrome de espasmos infantiles
- Epilepsia con convulsiones mioclónicas, atónicas (síndrome de Doose)

Convulsiones tónicas o atónicas

En la GPC indican el uso de la DC como tratamiento agregado, para las convulsiones tónicas o atónicas en niños en los que hay falla con el tratamiento de tercera línea (la guía describe para tratamiento de primera, segunda y tercera línea el manejo con valproato de sodio, lamotrigina, clobazam, rufinamida y topiramato) (50).

- Se recomienda su uso bajo supervisión de neurólogo con experticia en epilepsia o expertos en el manejo de estas dietas (ketogenic diet team) (**Recomendación: D. Calidad de la evidencia: Punto de buenas prácticas**) (50).
- En ER si otras opciones de tratamiento han fracasado o no son apropiadas (**Recomendación: D. Calidad de la evidencia: Punto de buenas prácticas**) (50).

Síndrome de Dravet

La guía recomienda el tratamiento con DC, para ser adicionada, en casos en los que la primera línea de tratamiento para el síndrome de Dravet, (terapia triple (stiripentol, clobazam y valproato de sodio) no ha sido exitosa en niños menores de 2 años o en niños

mayores a 2 años en quienes la segunda línea de tratamiento (que incluye cannabidiol con clobazam) no ha sido exitosa (50).

- Recomiendan su uso bajo supervisión de neurólogo con experticia en epilepsia o expertos en el manejo de estas dietas (ketogenic diet team) **(Recomendación: D. Calidad de la evidencia: Punto de buenas prácticas)** (50).
- Describe que la DC es una de las opciones de adición al tratamiento junto con el levetiracetam y el topiramato **(Recomendación: D. Calidad de la evidencia: Punto de buenas prácticas)** (50).

Síndrome de Lennox-Gastaut

El tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut es difícil y la respuesta al tratamiento varía. El comité decidió, basándose en sus conocimientos y experiencia, que para dirigir la atención a las personas con este síndrome se requiere la participación de un neurólogo con experiencia en epilepsia (50).

No se encontró evidencia sólida que indicara el tipo de tratamiento adicional que se debe seguir en caso de que las convulsiones persistan. El comité discutió otras opciones de tratamiento y, basándose en las opiniones y el conocimiento de expertos, coincidió en que se podría considerar una dieta cetogénica, pero solo bajo supervisión de un equipo de dieta cetogénica o un neurólogo con experiencia en epilepsia (50).

Los autores de la GPC hacen las siguientes recomendaciones:

- Recomiendan el uso de DC en pacientes que persisten con convulsiones estando en manejo con la tercera línea de tratamiento (la guía incluye como primera, segunda y tercera línea de tratamiento para este síndrome el valproato sódico, lamotrigina, cannabidiol combinado con clobazam, clobazam y rufinamida) **(Recomendación: D. Calidad de la evidencia: Punto de buenas prácticas)** (50).
- Recomiendan su uso bajo supervisión de neurólogo con experticia en epilepsia o expertos en el manejo de estas dietas (ketogenic diet team) **(Recomendación: D. Calidad de la evidencia: Punto de buenas prácticas)** (50).

Síndrome de espasmos infantiles

Los espasmos infantiles son una encefalopatía epiléptica y del desarrollo grave que necesita tratamiento inmediato. El comité decidió, basándose en su experiencia y conocimientos, que es necesario solicitar una orientación inmediata de un neurólogo pediátrico, y en caso necesario, realizar una remisión a tercer nivel de atención (50).

El comité decidió priorizar la investigación sobre epilepsia compleja, incluida la eficacia de las terapias anticonvulsivas para los espasmos infantiles cuando la terapia de primera línea no tiene éxito. Esto se debe a que no hay datos de ensayos controlados que respalden las decisiones terapéuticas basadas en evidencia (50).

- Recomiendan usar de segunda línea, como monoterapia o como adición al tratamiento, la dieta cetogénica guiada por un pediatra con experticia en epilepsia o un equipo con experticia en el manejo de estas dietas. Esta dieta se presenta como opción de segunda línea al lado de alternativas como el levetiracetam, nitrazepam, valproato de sodio y topiramato (**Recomendación: D. Calidad de la evidencia: Punto de buenas prácticas**) (50).

Epilepsia con convulsiones mioclónico-atónicas (síndrome de Dooze)

La EMA es poco común en niños pequeños. El comité acordó que un neurólogo pediátrico, debería asesorar sobre el manejo basándose en su experiencia y conocimientos para que el tratamiento sea exitoso (50).

El comité estaba al tanto de estudios que demostraban que una DC era beneficiosa para estos niños (50). Basándose en este conocimiento y su experiencia, llegaron a la conclusión de que se debe considerar como un tratamiento complementario o alternativa de segunda línea, bajo la supervisión de un equipo médico de dieta cetogénica (50).

La guía sugiere considerar la DC como monoterapia o tratamiento agregado de segunda línea si el manejo de primera línea (levetiracetam o valproato de sodio) no es exitosa. Recomiendan su uso bajo la supervisión de un grupo de expertos en DC (**Recomendación: D. Calidad de la evidencia: Punto de buenas prácticas**) (50).

Aclaran que para estas recomendaciones hubo ausencia de evidencia, por lo cual el comité se basó en la opinión y experiencia de expertos.

Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group

Hay varias condiciones específicas por las cuales el grupo consideró que la DC deberían utilizarse al principio del curso del manejo de la epilepsia (Tabla 10). Estas “indicaciones” fueron clasificadas como aquellas en las que al menos 3 publicaciones (de al menos 2 centros tratamiento con DC) informaron consistentemente al menos un 20% de mejora en la eficacia por encima de la “norma” para las DC (40-50% de probabilidad de al menos un 50% de reducción de las convulsiones), es decir, condiciones con tasas de respuesta del 60 al 70%. Para 7 condiciones específicas (síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (Glut1), deficiencia de piruvato deshidrogenasa (PDHD), epilepsia con convulsiones mioclónico-atónicas, espasmos infantiles, complejo de esclerosis tuberosa, niños con gastrostomía y síndrome de Dravet), el 88% del grupo de consenso cree que la DC debería ser considerada de uso muy temprano en el curso del tratamiento. La Tabla 11 lista algunas condiciones de epilepsia en las que se ha informado una eficacia modesta (51).

Tabla 10. Síndromes y afecciones con beneficio de la fórmula con alto contenido en grasas y bajo en carbohidratos (Dieta cetogénica)

Síndromes y afecciones de epilepsia para los cuales la DC consistentemente ha informado ser más beneficioso (>70%) que la respuesta promedio del 50% (definida como una reducción de las convulsiones >50%)
Síndrome de Angelman (78,79)
Desordenes del Complejo 1 Complejo mitocondrial (80,81)
Síndrome de Dravet (77,82)
Epilepsias con convulsiones mioclónicas atónicas (Síndrome de Doose) (83–85)
Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (Glut-1) (86–88)
Síndrome de epilepsia relacionada a infección febril (FIRES) (89,90)
Niños o bebés alimentados (exclusivamente) con fórmula (91,92)
Espasmos infantiles (74,93)
Síndrome de Ohtahara (también conocido como encefalopatía epiléptica infantil temprana) (81,94)
Deficiencia de piruvato deshidrogenasa (PDHD) (69)
Estado epiléptico refractario (70,89,95,96)
Esclerosis tuberosa compleja (97)

Fuente: Traducido de Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group (51)

Tabla 11. Condiciones donde la fórmula con alto contenido en grasas y bajo en carbohidratos (Dieta cetogénica) tiene moderado efecto

Condiciones en las cuales la DC ha sido reportada con moderado efecto beneficioso (no mejor que la respuesta a la dieta promedio o limitada a reportes de caso)
Deficiencia de adenilosuccinato liasa (98)
Encefalopatía CDKL5 (99)
Epilepsia de ausencias en la infancia (100)
Malformación cortical (101)(102)
Epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias (103)
Encefalopatía epiléptica con actividad continua de picos y ondas durante el sueño (104)
Glucogenosis tipo V (105)
Epilepsia mioclónica juvenil (106)
Enfermedad de cuerpos de Lafora (107)
Síndrome de Landau-Kleffner (108)
Síndrome de Lennox-Gastaut (109)
Deficiencia de fosofructoquinasa (110)

Condiciones en las cuales la DC ha sido reportada con moderado efecto beneficioso (no mejor que la respuesta a la dieta promedio o limitada a reportes de caso)

Síndrome de Rett (111,112)

Panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) (113)

Fuente: Traducido de Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group (51)

La DC está contraindicada en varios trastornos específicos (Tabla 12). La adaptación metabólica a la DC implica un cambio del uso de carbohidratos a lípidos como energía primaria. Como tal, un paciente con un trastorno del metabolismo de las grasas podría desarrollar un deterioro severo en el marco del ayuno o DC. Por lo tanto, antes de iniciar DC, se deben realizar pruebas de detección de trastornos del transporte de ácidos grasos y oxidación si existe preocupación clínica por una de estas condiciones, especialmente en el contexto de la epilepsia sin una clara etiología (51).

Tabla 12. Contraindicaciones para uso de fórmula con alto contenido en grasas y bajo en carbohidratos (Dieta cetogénica)

Contraindicaciones para uso de DC	
Absoluto	Relativo
Deficiencia de carnitina (primaria)	Incapacidad para mantener una nutrición adecuada.
Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) I o II	Enfoque quirúrgico identificado mediante neuroimagen y monitoreo de video-EEG.
Deficiencia de carnitina translocasa	Falta de cumplimiento por parte de los padres o cuidadores.
Defectos de B-oxidación	Uso concomitante de propofol (puede aumentar el riesgo del síndrome de infusión de propofol).
Deficiencia de acildeshidrogenasa de cadena media (MCAD)	
Deficiencia de acildeshidrogenasa de cadena larga (LCAD)	
Deficiencia de acildeshidrogenasa de cadena corta (SCAD)	
Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA de cadena larga	
Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA de cadena media	
Deficiencia de piruvato carboxilasa	
Porfiria	

Fuente: Traducido de Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group (51)

5.1.4.2. Pregunta 3

Pregunta 3. ¿Cuáles son los criterios para iniciar la administración de un APME tipo fórmula con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos en pacientes con epilepsia refractaria y con otras condiciones clínicas?

Guía de Práctica Clínica: Epilepsies in children, young people and adults

El comité decidió no sugerir el empleo regular de DC, pero no excluyó por completo esta posibilidad. Dejaron la decisión en manos de especialistas, especialmente cuando se trata de personas con opciones de tratamiento limitadas. Resaltaron la necesidad crucial de disponer de datos clínicos de alta calidad y acordaron de manera unánime que es esencial impulsar la investigación para obtener más conocimientos en este ámbito (50).

Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group

Este manuscrito representa una reevaluación de las mejores prácticas dietéticas, 10 años (114) después de la publicación de las directrices previas para uso de la DC.

El tratamiento con DC puede tratar eficazmente la epilepsia en personas de infancia hasta la edad adulta. Durante años se pensó que los bebés tenían dificultades para mantener la cetosis mientras cumplían sus necesidades de crecimiento. Como resultado, no se recomendaron la DC para niños menores de 2 años (51). Un informe de caso reciente ilustra que la DC es segura y eficaz para bebés de tan solo 6 semanas (115). De hecho, ahora existe evidencia preliminar de que los niños menores de 2 años puede ser una población de edad ideal para iniciar la DC (116,117).

Tradicionalmente, el manejo con DC se ha reservado como “último opción de tratamiento” después del establecimiento de la intratabilidad médica, típicamente definido como la falla de 2 o más medicamentos anticrisis. Dada su eficacia, recomendamos firmemente que la DC se considere, de manera temprana, como una opción de tratamiento de ER (114,118).

Selección de los pacientes

Se recomienda una visita a neurología antes de iniciar DC. Los objetivos de esta visita son identificar los tipos de convulsiones, descartar trastornos metabólicos que sean contraindicaciones para DC (Tabla 4) y evaluar comorbilidades complicadas (presencia de cálculos renales, dificultad para tragar, hipercolesterolemia, escaso aumento de peso o ingesta oral, reflujo gastroesofágico), estreñimiento, miocardiopatía y acidosis metabólica crónica. Los neurólogos deben revisar todos los medicamentos actuales en colaboración (114) con farmacología para determinar el contenido de carbohidratos (51). Una evaluación exhaustiva y precisa de cada paciente antes de iniciar la dieta será crucial para comprender

la eficacia real de la DC sobre cada síntoma en el paciente (Tabla 13). Hay varios requisitos previos importantes para comenzar con la DC para garantizar la seguridad y maximizar las posibilidades de éxito. Se debe proporcionar la terapia con la DC al menos 3 meses antes de considerar la terapia como no eficaz y suspenderla (51,114,118).

Tabla 13. Evaluación previa al inicio de la fórmula con alto contenido en grasas y bajo en carbohidratos (Dieta cetogénica)

Evaluación previa al inicio de la dieta cetogénica		
Asesoría neurológica	Evaluación nutricional	Evaluación de laboratorio y otros paraclinicos
Historia médica precisa	Evaluar el requerimiento energético	Recuento completo de leucocitos y plaquetas
Discutir las expectativas de la familia	Mediciones antropométricas y composición corporal (talla, peso, alturas ideales para la edad, perímetro cefálico en infantes, IMC)	<ul style="list-style-type: none"> - Electrolitos (que incluya bicarbonato sérico), proteínas totales, - Calcio sérico, - Pruebas renales (albumina, nitrógeno ureico en sangre, creatinina), - Perfil lipídico, - Perfil de acilcarnitina sérica, - Niveles de vitamina D, - Uroanálisis
Discutir acerca de la reducción de las convulsiones y expectativas cognitivas	Historia de nutrición/alimentación (diario de alimentos de 7 días o mínimo de los últimos 3)	Niveles de medicamentos antiepilépticos (si aplica)
Revisar el contenido de carbohidratos en los anticonvulsivantes y otras medicaciones empleadas	Preferencias de alimentos y aversiones, alergias, intolerancia	EEG
Informar sobre la eficacia y efectos adversos	Establecer la formulación de la dieta (oral, enteral o en combinación)	RMN de cerebro
Evaluar las potenciales barreras psicosociales	Decidir cuál dieta comenzar (clásica, de Atkins modificada, dieta de triglicéridos de cadena media, índice glucémico)	Ecocardiograma, fuertemente considerado si hay historia de enfermedad cardíaca
Recomendar a los padres y cuidadores la lectura de información sobre dieta cetogénica	Establecer suplementación de vitaminas y minerales requerida basada en la ingesta de una dieta de referencia	Ácidos orgánicos en orina (si no hay un diagnóstico claro)
	Datos bioquímicos	Aminoácidos séricos (si no hay un diagnóstico claro)

Evaluación previa al inicio de la dieta cetogénica		
Asesoría neurológica	Evaluación nutricional	Evaluación de laboratorio y otros paraclínicos
	Hallazgos físicos enfocados en nutrición	

Fuente: Elaboración propia tomando como base: (51,52)

5.1.4.3. Pregunta 4

Pregunta 4. ¿Cuáles son los criterios para la prescripción, administración, seguimiento y suspensión del APME tipo fórmula con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos para optimizar su uso en población pediátrica, cuando aplique según la condición clínica?

Guía de Práctica Clínica: Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management (SIGN 159)

Una RSL (119), que incluyó 11 ensayos controlados aleatorios, 10 en niños y uno en adultos con ER, encontró una tasa de libertad de convulsiones del 55% después de 3 meses y una reducción de convulsiones del 85%. Los autores llegaron a la conclusión de que los resultados eran prometedores para el uso de DC en niños con epilepsia, pero la cantidad limitada de estudios, los tamaños de muestra pequeños y el seguimiento a corto plazo indicaron que la calidad de la evidencia era baja (49).

Otra RSL (59), de 45 ensayos controlados aleatorios y estudios observacionales, en pacientes pediátricos con ER, las tasas totales de retención de la dieta fueron del 45.7 % a los 1 y 2 años y del 29,2 % a los 2 años. Debido a la falta de eficacia, casi la mitad de los participantes abandonaron la dieta.

Un estudio (120) de seguimiento (n=50) de un ensayo clínico aleatorio que evaluó los efectos de una DC en el comportamiento y la mente de pacientes con ER encontró que, en comparación con el grupo de control que recibió atención estándar, los pacientes que recibieron la DC tenían menos ansiedad y trastornos del estado de ánimo, y eran más productivos y activos. Además, el grupo de DC demostró mejoras en las pruebas cognitivas. El grupo de Estudio Internacional de la DC (51), recomienda que cuando un niño no responde a dos MAC, se debe considerar una DC, según el caso, además, recomienda probarla durante al menos tres meses para determinar si es efectiva. Se debe realizar un análisis de riesgos y ventajas durante cada visita clínica y después de usar la dieta durante dos años.

La Scottish Paediatric Epilepsy Network (SPEN) destaca que una DC es una opción no farmacológica para pacientes con ER. Este tratamiento se sugiere en centros terciarios, preferiblemente como parte de un enfoque multidisciplinario y se destaca la importancia de contar con un nutricionista experimentado en el equipo. La evaluación regular de los niños

por parte del equipo de DC, junto con análisis nutricionales y monitoreo de efectos secundarios en cada visita, es esencial.

Con base en lo anterior, los autores de la GPC hacen las siguientes recomendaciones

- Se debe ofrecer una DC como opción de tratamiento en niños con ER (**Recomendación fuerte: Calidad de la evidencia: alta**) (49).
- Se debe considerar una DC después de que un niño no haya respondido a dos medicamentos antiepilépticos (**Recomendación fuerte: Calidad de la evidencia: alta**) (49).
- La guía define el tratamiento no exitoso como aquel que no reduce o detiene las convulsiones o cuando los efectos secundarios no son tolerables por la persona con epilepsia (49).

Otras referencias

Prescripción

Según la experiencia de un centro de tercer nivel de atención (Hospital Infantil de la Universidad Ain Shams, Egipto) en donde su equipo multidisciplinario de expertos desarrolló un algoritmo como guía para implementar la DC en el tratamiento de la ER en niños, sugieren que durante el proceso de evaluación, se confirme el diagnóstico de ER e identificar el tipo específico de crisis epilépticas experimentadas por el paciente (121). Según la evaluación, a los pacientes con defectos estructurales focales que no son aptos para cirugía curativa o cuya familia la rechazó se les ofrece la opción del tratamiento con DC (122).

Esta se elige para niños diagnosticados con ER que no son elegibles para cirugía curativa y se encuentran dentro del rango de edad de 0 a 18 años (122).

Administración

Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group sugiere:

La DC específica elegida debe individualizarse en función de la situación de la familia y del niño, más que sobre la eficacia percibida, junto con la experiencia de la institución hospitalaria que atiende al paciente. La restricción de calorías y líquidos no está recomendada. Los niños menores de 2 años deben iniciar el tratamiento con la DC clásica sugiere que una dieta controlada basada en fórmula puede ser útil para este grupo de edad", y una DC basada en fórmula puede ser útil para este grupo de edad (51).

Hay evidencia razonable para el uso de dietas con triglicéridos de cadena media, dieta de Atkins modificada y tratamiento de índice glucémico bajo, y la mayoría de los centros especializados en DC consensuados ofrecen estas opciones para DC. Se recomiendan estas 2 últimas terapias para adolescentes, pero prescriptores pueden elegir la DC clásica para casos individuales, especialmente en aquellos con alimentación enteral (51).

Actualmente, se está estudiando el uso de la dieta Atkins modificada en áreas con limitación de recursos (51).

El método tradicional para iniciar la DC implica un período de ayuno (12-24 horas), sin ingesta de líquidos que contengan carbohidratos. Durante las primeras 24 a 48 horas, la glucosa sérica debe ser monitoreado periódicamente (p. ej., antes de las comidas). Se proporcionan formas de dextrosa para valores <30 mg/dl. Luego, las comidas generalmente se adelantan diariamente hasta un tercio a intervalos calóricos de un tercio o la mitad hasta que se toleren las comidas ricas en calorías, manteniendo constante la relación. La dieta debe iniciar con calorías completas, pero la DC debe aumentar diariamente de 1:1, 2:1, 3:1 a 4:1 para permitir que el niño se acostumbre a la creciente concentración de grasa (123).

Italian League against Epilepsy Dietary Therapy Study Group sugiere:

Los miembros del panel acuerdan iniciar la DC a un paciente en el ambiente ambulatorio en la mayoría de los casos. Considerar la inducción hospitalaria en condiciones específicas como estado epiléptico (100%), lactantes (100%), si es necesario para la formación intensiva de cuidadores (80%), o en presencia de comorbilidades clínicas o psiquiátricas (80% -70%). El equipo de manejo de la DC debería ser flexible al decidir si hospitalizar al paciente para hacer dieta inicio y, a veces, se debe permitir que las familias y los pacientes elijan si comienzan la dieta como paciente hospitalizado o ambulatorio. El enfoque debe estar dirigido a un caso particular, considerando el compromiso terapéutico y el impacto psicológico en toda la familia (52).

Seguimiento

Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group sugiere:

El niño que recibe DC debe ser visto periódicamente para una evaluación de seguimiento tanto por dietistas como por neurólogos familiarizados con DC (Tabla 14). Las visitas deben ser al menos cada 3 meses durante el primer año de DC, y también se recomienda una visita 1 mes después de comenzar DC (51).

Tabla 14. Evaluación para el seguimiento de la fórmula con alto contenido en grasas y bajo en carbohidratos (Dieta cetogénica)

Evaluación para el seguimiento de la dieta cetogénica		
Evaluación médica neurológica	Evaluación nutricional	Evaluación de laboratorio y otros paraclínicos
Evaluar la eficacia de la dieta. ¿la DC está cumpliendo las expectativas?	Registro dietético	Recuento completo de leucocitos y plaquetas
Evaluar los efectos adversos	Mediciones antropométricas y composición corporal (talla, peso, alturas ideales para la edad, perímetro cefálico en infantes, IMC	- Electrolitos (que incluya bicarbonato sérico), proteínas totales, - Calcio sérico y urinario

Evaluación para el seguimiento de la dieta cetogénica		
Evaluación médica neurológica	Evaluación nutricional	Evaluación de laboratorio y otros paraclínicos
Reducir el tratamiento anticonvulsivo (si es aplicable)	y velocidad de crecimiento), cuando sea apropiado	<ul style="list-style-type: none"> - Pruebas renales (albumina, nitrógeno ureico en sangre, creatinina), - Pruebas de función hepática - Perfil lipídico, - Perfil de acilcarnitina - Niveles de vitamina D, - Uroanálisis - Niveles de selenio
	<p>Revisar la idoneidad de la prescripción de la DC (calorías, proteínas, y fluidos)</p> <p>Revisar el cumplimiento de la DC</p>	<p>Niveles de medicamentos antiepilépticos (si aplica)</p> <p>EEG (cuando se considera retirar la dieta)</p>
	Ajuste de la DC si es necesario para mejorar el cumplimiento y el control	<p>Opcionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beta hidroxibutirato sérico - Calcio y creatinina en orina - Niveles de zinc y cobre - Ultrasonido renal - ECG - Densidad mineral ósea después del segundo año)
	Decidir cuál dieta comenzar (clásica, de Atkins modificada, dieta de triglicéridos de cadena media, índice glucémico)	
	Establecer suplementación de vitaminas y minerales requerida basada en la ingesta de una dieta de referencia.	
	Datos bioquímicos.	
	Hallazgos físicos enfocados en nutrición.	

Fuente: Elaboración propia tomando como base (51)

La revisión sistemática de Sourbron et al (2020) (55) plantea en sus conclusiones que aún no hay biomarcadores que evalúen la eficacia del tratamiento que esté validada clínicamente; indicando que dos de los estudios incluidos describen la correlación entre la concentración de cetonas en sangre (Beta hidroxibutirato) con la efectividad clínica (124,125).

Suspensión

Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group sugiere:

El momento y el método real de interrupción de la DC a menudo se individualizan según la respuesta del paciente. El grupo de consenso acordó que la DC debe utilizarse durante al menos una media de 3,2 meses (DE 1,3 meses) para hacer una evaluación justa de la

eficacia, antes de considerar la interrupción. Datos recientes sugieren que la DC actúa rápidamente cuando es eficaz, y se ha visto que en el 75% de los niños hay una respuesta dentro de los 14 días, por lo que se pueden recomendar dietas de menor duración para evaluar si ocurre la reducción de las convulsiones (126).

Otro estudio demostró que los periodos libres de crisis, aunque es más probable que suceda en los primeros meses, puede ocurrir hasta 18 meses después del inicio de la DC (127). Si las convulsiones empeoran durante 1 a 2 semanas después de iniciar la DC, al igual que con los medicamentos anti-crisis, podría suspenderse inmediatamente. Si una familia decide mantener a su hijo con la DC por más de 6 meses a pesar de no tener control aparente de las convulsiones, la decisión es en última instancia suya y debe apoyarse siempre que se controlen los efectos adversos (51).

En niños con una reducción de las convulsiones >50%, la DC suele ser descontinuada después de aproximadamente 2 años; sin embargo, en los niños en quienes el control de las convulsiones es casi completo (p. ej., >90% reducción de las convulsiones) y los efectos secundarios son bajos, la DC puede continuar durante varios años. El consenso recomienda que los riesgos y beneficios sean reconsiderados, sin embargo, en cada visita clínica y después de 2 años de uso continuo (51).

Los beneficios de la DC se pueden ver a largo plazo, incluso en aquellos en quienes suspendieron la DC años antes (128,129) Para pacientes en quienes la DC clásica resulta útil y necesaria a largo plazo, puede ser razonable considerar cambiar la dieta Atkins modificada o el tratamiento de bajo índice glucémico después varios años. Con la creciente implementación la DC en adolescentes y adultos, el deseo de uso ocasional o prolongado, abre la necesidad de una transición y atención adecuada en relación con la DC (130).

Se debe considerar la posibilidad de suspender la DC después de 3 meses si no se logra respuesta, y a los 2 años para los casos en los que ha habido beneficio (51). Es posible que se requieran duraciones más cortas, las cuales son apropiadas para pacientes con espasmos infantiles y estados epilépticos, pero es probable que se necesiten dietas de mayor duración para Glut 1 y PDHD y también puede ser apropiado según las respuestas individuales para otras formas de epilepsia intratable (131).

La revisión sistemática de Zweers, et al (2021) que incluyó 17 artículos indica que no es posible concluir la duración en la cual se debe evaluar la efectividad del tratamiento, recomendado una prueba terapéutica de 3 meses para estos pacientes, homologando las recomendaciones para ER. Refieren que no es conocida una superioridad entre la DC clásica y la dieta de Atkins modificada, sugiriendo una decisión conjunta con los pacientes y/o padres (60).

Antes de descontinuar la dieta en niños libres de las convulsiones, un EEG de rutina podría ser valioso para aconsejar a los pacientes respecto al riesgo de recurrencia. Se recomienda también que la descontinuación se realice de manera gradual entre 1 y 3 meses, a menos que exista una razón urgente que lo indique (51).

Italian League against Epilepsy Dietary Therapy Study Group sugiere:

Es fundamental garantizar un enfoque multidisciplinar y holístico no sólo en el hospital: el paciente y su familia deben sentir que el equipo médico estará presente durante todo el recorrido de la dieta cetogénica, con la cooperación también de las asociaciones de pacientes, que pueden brindarle el apoyo que a menudo concierne no sólo a la gestión práctica de la dieta, promoviendo “buenas prácticas”, sino también a todas las cuestiones administrativas relativas a la inclusión y la gestión escolar, y todos los problemas de la vida cotidiana con los que tiene que lidiar el paciente y la familia durante un plan de DC (52).

Adherencia

La revisión sistemática elaborada por Sourbron, et al (2020) que incluyó 5 ECA con un total de 472 pacientes pediátricos y adolescentes con epilepsia refractaria comparando la DC con el tratamiento habitual o estándar, identificó que los ECAs reportaron principalmente eventos adversos gastrointestinales en el 30% de los participantes, incluyendo síntomas como vómito, diarrea y estreñimiento. Con la persistencia de los síntomas siendo la principal razón para abandonar el estudio. Se reportaron otros eventos adversos con menor frecuencia como infecciones del tracto respiratorio bajo, dolor abdominal, anorexia, letargo y encefalopatía hiperamonémica (55).

Prescripción

Rezaei et al.(56) publicó una RSL en 2019 que incluyó un total de 70 estudios (8 ECA, 30 prospectivos y 32 retrospectivos); el metanálisis mostró tendencia no significativa hacia una mayor eficacia de dieta Atkins modificada (DAM) en los meses 3 y 6 ($P > 0,05$). En el grupo de DC clásica el porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción de las convulsiones $\geq 50\%$ fue del 62, 60, 52, 42 y 46 % en los meses 1, 3, 6, 12 y 24 y en el grupo de DAM fue del 55, 47, 42 y 29 % en los meses 1, 3, 6 y 12, respectivamente. Se analizó la tasa de eficacia combinada de los estudios de DC clásica y DAM para la reducción de las convulsiones y libre de convulsiones (SF) de $\geq 50\%$ y $\geq 90\%$ y SF en múltiples puntos temporales, incluidos los meses 1, 3, 6, 12 y 24. Para realizar este cálculo en la DC clásica, se analizó una muestra de $n=3350$, distribuidos en cuatro ECA, 23 prospectivos y 29 retrospectivos. En cuanto a la DAM, se incluyeron para el análisis tres ECA, ocho estudios prospectivos y cuatro retrospectivos ($n=449$). Se identificó $\geq 50\%$ en el mes 3 y el mes 6 para los estudios de DAM. Se incluyeron diez estudios para realizar el cálculo de la tasa de eficacia combinada de la DC clásica desde el mes 3 hasta el mes 12; la cual para una reducción de las convulsiones $\geq 50\%$ en los meses 3, 6 y 12 fue del 53 % (IC del 95 %: 42, 63), 46 % (IC del 95 %: 36, 56) y 41 % (IC 95%: 27, 55), respectivamente. Se incluyeron cinco estudios para la tasa de eficacia combinada del DAM para una reducción de las convulsiones $\geq 50\%$ en los meses 3 al 6, siendo en el mes 3 del 52 % (IC del 95 %: 41, 62) y en el mes 6 del 45 % (IC del 95 %: 34, 56)(56). La comparación de las dos dietas evidenció que no existen diferencias significativas entre la DC clásica y la DAM para una reducción de las convulsiones $\geq 50\%$ en el mes 3 y el mes 6. La diferencia de riesgo (DR) global agrupada fue de $-0,12$ (IC del 95%: $-0,25$, $0,00$). No hubo heterogeneidad entre los estudios. ($I=6,9\%$, $P=0,367$). Para una reducción de convulsiones $\geq 90\%$, el total combinado

DR de $-0,10$ (IC del 95 %: $0,26, 0,06$) y valor de P de $0,235$ mostró que no había diferencias significativas entre las dos dietas. No se encontró heterogeneidad entre los estudios ($I^2=46,2\%$, $P=0,115$). De igual manera, no se presentaron diferencias significativas entre las dietas en los meses 3 y 6 para la eficacia de una reducción de las convulsiones $\geq 90\%$ (56). Desde la perspectiva del paciente y del sistema de atención médica, la DAM presenta ventajas sobre la DC clásica; como son: menor costo hospitalario, no amerita hospitalización, menos efectos adversos graves y mejor tolerabilidad(117,132). El estudio no mostró diferencias en la eficacia entre la DC clásica y la DAM en niños y adolescentes que padecen epilepsia intratable. Por tal motivo, no hay preferencia entre la DC clásica y la DAM en entornos clínicos. Adicionalmente, el número de pacientes que logran una reducción de las convulsiones ≥ 50 y $\geq 90\%$ disminuye, mientras que el número de pacientes que logran SF aumenta con el tiempo(56).

Treadwell et al.(57) publicó una RSL en 2022 que incluyó un total de 41 estudios, de los cuales, ocho evaluaron la efectividad de la intervención de la dieta cetogénica (DC). Dos ECA compararon la DC con la dieta Atkins modificada (DAM). Uno de los ECA incluyó un grupo de control (sin intervención dietética). Los otros seis estudios fueron estudios retrospectivos y prospectivos y evaluaron la DC. Dos ECA evaluaron la eficacia de DC y DAM. En el primer ECA, El-Rashidy et al. (2013)(133) realizaron un ECA con tres brazos el cual comparó DC y DAM con un grupo de control (sin cambios en la dieta). La edad de los pacientes incluidos fue menor a los 36 meses de edad ($n = 40$). La intervención DC se describió como la clásica DC 4:1, administrada a través de una fórmula líquida (leche Ketocal 4:1 de Danone, Nutricia). Se informó que el grupo DC tuvo una reducción del 58 % en las convulsiones a los tres meses (en comparación con un aumento del 6 % del grupo con dieta normal) y se presentó una reducción del 71 % en las convulsiones a los seis meses (en comparación con una reducción del 8 % para el grupo con dieta normal). Todas estas comparaciones fueron estadísticamente significativas. (a favor de DC sobre la dieta regular). Se comparó DAM con un grupo de control (medicamentos anticonvulsivos). El DAM presentó una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia de las convulsiones con respecto al grupo de control a los 6 meses; sin embargo, a los tres meses no. A los seis meses, la reducción de las convulsiones fue del 28% (DAM) en comparación con el 8% (control), $p<0,001$.

En el segundo ECA, Kim et al.(117) asignaron pacientes al azar a DC o DAM. El estudio inscribió a pacientes entre 1 y 18 años; sin embargo, los autores proporcionaron un subgrupo de pacientes de 1 a <2 años de edad. Las intervenciones de DC siguieron la proporción de lípidos y no lípidos de 4:1 cumpliendo un protocolo de inicio sin ayuno. Para la DC, a los 3 y a los 6 meses, el 53% (9/17) de los bebés no presentaban convulsiones. Se informó que, de los 17 pacientes con DC, nueve experimentaron $>90\%$ reducción, y diez experimentaron una reducción $>50\%$ a los tres meses. Diez pacientes experimentaron una reducción $>90\%$ y diez pacientes experimentaron una reducción $>50\%$, a los seis meses. Kim et al.(134) presentaron una revisión retrospectiva de los expedientes de pacientes con epilepsia médicamente intratable que iniciaron la DC. Se informó que DC demostró tasas

estadísticamente significativas más altas de ausencia de convulsiones en comparación con DAM.

Zweers et al. (60) en su RSL buscaron estudios evaluando el efecto de la DC en pacientes con Enfermedad Mitocondrial (EM). Incluyeron 17 artículos reportando 20 casos (12 femeninos) 16 con mutaciones en el ADN (ácido desoxirribonucleico) nuclear y 4 con mutaciones en el ADN mitocondrial (ADNmt). Los pacientes tenían un rango de edad entre los 7 días de nacido y 62 años. La calidad de los estudios en general fue baja con 15 reportes de caso (categoría 4) y un estudio controlado con 5 adultos (categoría 3b). En esta revisión refieren que para la EM no es conocida una superioridad entre la DC clásica y la DAM; sugieren para la elección, una decisión conjunta con los pacientes y/o padres.

Administración

En la RSL de Treadwell de 2022 (57) uno de los estudios incluidos, Kim et al. (134) presentaron una revisión retrospectiva de los expedientes de pacientes con epilepsia médicamente intratable que iniciaron la DC. La DC se inició con una proporción de grasa a carbohidratos + proteína de 1:1 y se aumentó constantemente a 3:1. Veinte pacientes mantuvieron la proporción de 3:1, 13 progresaron a 3,5:1, y 59 tenían proporciones de 4:1 o más. Todos los pacientes eran menores de 3 años. Se informó de la respuesta de DC, con la reducción de las convulsiones > 50%. Los autores afirmaron que 18 de 49 pacientes (36%) respondieron a DC.

Seguimiento

Treadwell et al.(57) incluyeron en su revisión el estudio de Dressler et al. (2015) (75) en el que evaluaron la tasa de recaída de las convulsiones mediante una revisión retrospectiva de las historias clínicas de niños tratados con DC entre marzo de 1999 y abril de 2014. El artículo informó que 37 (63,8%) respondieron a DC a los 3 meses de iniciar la dieta, 32 (55,2%) a los 6 meses y a los 12 meses, 27 (84,3%). A los 6 meses de finalizar la dieta, 21 (42,9%) respondieron. Kang et al. (2005) (135), incluido en la RSL de Treadwell, realizaron una revisión retrospectiva de pacientes jóvenes con epilepsia no controlada tratados con DC. El protocolo utilizado fue el de Johns Hopkins. No todos los pacientes cumplieron con ayuno inicial y restricción de líquidos. Se incluyeron 199 pacientes, de los cuales, 49 (24,6%) tenían < 2 años. El seguimiento se realizó hasta los 12 meses. Además, se informó que 16 de 49 pacientes (32%) estaban libres de convulsiones a los tres meses, 18 de 49 pacientes (36%) libres de convulsiones a los seis meses y 13 de 49 pacientes (26%) libres de convulsiones a los 12 meses. Se informó de las tasas de reducción >50% del 56% a los tres meses (28/49), 54% a los a los seis meses (27/49), y 32% a los 12 meses (16/49). A los 12 meses sólo 13 de los 49 pacientes (27%) del subgrupo continuaron con la dieta.

Liu et al. (2021) (136) inscribieron a 41 bebés con diagnóstico de epilepsia refractaria que no respondían a dos o más anticonvulsivos. El objetivo principal del estudio fue examinar los efectos biológicos y bioquímicos de la DC en los bebés, pero se informó también sobre

las frecuencias de las convulsiones en los bebés tratados con DC. Todos los pacientes fueron seguidos durante 12 meses. Se informó sobre la reducción de las convulsiones $\geq 50\%$ en 28 (68%), 32 (78%) y 34 (83%) de los pacientes a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente. Además, se informó que 7 (17%), 8 (20%) y 9 (22%) presentaron una reducción de las convulsiones $\geq 90\%$ a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente.

Cai et al. en 2017(59), publican una RSL en la que se incluyeron 45 artículos, 9 fueron generados con los resultados de 7 ECA, los restantes eran estudios observacionales prospectivos. 5 estudios asignaron a pacientes a DC clásica o dieta de triglicéridos de cadena mediana, los restantes 40 estudios solo evaluaron la DC clásica. Se evaluó la calidad de los artículos con un método desarrollado por los autores, con todos los artículos con puntajes mayor a 3 en una escala de 0 a 6, siendo ≥ 4 catalogados como de alta calidad. La revisión plantea que los pacientes que reciben tratamiento con DC deben ser monitoreados para detectar osteopenia, cálculos urológicos, disfunción diastólica del ventrículo derecho y alteraciones del crecimiento. Describen que casi la mitad de los pacientes interrumpieron la dieta por falta de eficacia. Alrededor del 11% de los pacientes o sus cuidadores encontraron la dieta demasiado restrictiva. De acuerdo con lo observado por en la revisión el 54,8% de 838 pacientes interrumpieron la DC por cualquiera de esos dos motivos. Los eventos adversos (EA) no fueron el motivo principal de la interrupción del tratamiento con DC.

En uno de los estudios incluidos en la revisión, Furth et al. (137), encontraron que 6 de 112 pacientes que iniciaron la DC desarrollaron cálculos renales durante el período de seguimiento de 2 meses a 2,5 años. En otras observaciones identificadas en el seguimiento se destaca que el espesor íntima-media carotídea y el índice de rigidez carotídea no cambiaron significativamente después de 6 o 12 meses de tratamiento con DC. Otro de los estudios incluidos en la RSL, Doksöz et al.(138), identificaron que las propiedades elásticas de la aorta no cambiaron en el mes 6 de tratamiento. Por su lado, en el estudio de Kapetanakis et al.(139), que también hizo parte de la revisión, se observó una disminución en la distensibilidad carotídea a los 12 meses, en comparación con los valores iniciales. Sin embargo, la diferencia no fue significativa a los 24 meses. Doksöz et al.(140) adicionalmente encontró una disminución en la relación entre la velocidad máxima de llenado auricular tardío y la velocidad máxima de llenado temprano del ventrículo derecho, la velocidad diastólica temprana del miocardio y la relación entre la velocidad diastólica temprana y tardía del miocardio recopiladas del anillo tricúspide en el mes 6, en comparación con el valor inicial, lo que indica que la DC podría estar asociada con disfunción diastólica del ventrículo derecho. Ninguna de las 24 muertes reportadas después del inicio de la dieta se atribuyó a la DC (59).

La revisión de revisiones realizada por Díez-Arroyo et al. en (61) 2023, titulada "*Effect of the ketogenic diet as a treatment for refractory epilepsy in children and adolescents*" incluyó 21 revisiones, 8 con metodología sistemática, 2 de ellos con metaanálisis y 13 revisiones no sistemáticas. La revisión plantea que el seguimiento en tiempo para verificar la efectividad del tratamiento en la reducción de las convulsiones y el número de crisis se haga

a los 3 meses, 6 meses y 12 meses donde debe existir una reducción superior del 50% en los pacientes con dieta cetogénica (61). En una de las revisiones incluidas, por García-Peñas, indican que uno de los puntos posterior a la prescripción de la dieta cetogénica debe mostrar reducción del efecto neurocognitivo y conductual positivo (141). Luat et al., (2016)(142), también incluido en la revisión, sugiere que la dieta cetogénica al demostrar un tratamiento efectivo requiere un estrecho seguimiento del crecimiento, parámetros de laboratorio y respectivos ajustes en los parámetros de administración para evitar efectos adversos. Describen también los hallazgos de la revisión de Armeno et al. (2018)(143), quienes recomiendan chequeos al mes, cada 3 meses durante el primer año y cada 6 meses después de que la DC y sus variantes sean efectivos. Por último, la revisión relaciona la presencia de efectos adversos asociados al consumo de la dieta cetogénica, los cuales se reportaron en los 8 artículos revisados y fueron: vómitos (6/8), estreñimiento (6/8), diarrea (6/8), distensión abdominal (4/8), hipercalcemia (4/8) y pérdida de peso (4/8). Los EA reportados con menos frecuencia fueron la hipercalciuria y la hiperuricemia(61).

Devi y et al. en 2023, realizaron una revisión sistemática y metaanálisis en red de bajo riesgo de sesgo, que incluyó 12 ECA (n=907) con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de diversas intervenciones dietéticas en la epilepsia resistente a fármacos en la infancia(54). El análisis incluyó la DC clásica, la Dieta cetogénica con triglicéridos de cadena media (DC-TCM), la dieta modificada de Atkins (DAM) y la terapia con índice glucémico bajo (IGB). Los desenlaces de seguridad fueron descritos en seis estudios, los cuales reportan que debido a los eventos adversos que ocurrieron durante el tratamiento, la dieta cetogénica y la dieta modificada de Atkins, fue retirada al 7 % de los participantes con, (OR: 8.6; IC 95 %, 1.8-40.6 y ARR 13.2 %, NNT 8) para DC, y OR: 6.5; IC 95 %, 1.4-31.2 y ARR: 9.0 %, NNT de 11 para DAM. Los efectos adversos más comunes con DC incluyeron estreñimiento, falta de energía, vómitos, hambre, diarrea, hipercalciuria, dolor abdominal y dislipidemia; mientras que con DAM fueron estreñimiento, falta de energía, vómitos, anorexia, dislipidemia e hipercalciuria.

Sourbron et al, publican en 2020 una RSL que incluyó 5 ECA (con 7 publicaciones) con un total de 472 pacientes pediátricos y adolescentes con epilepsia refractaria comparando la DC, con el tratamiento habitual o estándar(55). Los artículos se evaluaron con alto riesgo de sesgo en el cegamiento y 3 de las 7 publicaciones con alto riesgo de sesgo por datos incompletos y 5 de las 7 publicaciones con alto riesgo para otros sesgos. Esta revisión plantea en sus conclusiones que aún no hay biomarcadores que evalúen la eficacia del tratamiento que esté validada clínicamente; indicando que dos de los estudios incluidos describen la correlación entre la concentración de cetonas en sangre (betahidroxibutirato) con la efectividad clínica(124,125).

Zweers et al, en su RSL(60) sugieren, para pacientes con EM en manejo con DC, realizar un seguimiento clínico y de laboratorios frecuente, especialmente durante la primera semana, dado el riesgo de presentar eventos adversos asociados a este tratamiento.

Suspensión

Lyons et al., (2020)(58) realizaron una RSL y MA en la que se incluyeron 33 estudios, 2 ECA y 31 estudios de cohorte no controlados ; todos los estudios fueron categorizados como de baja calidad. El metaanálisis reportó que la duración mínima del tratamiento dietético fue de 1 mes y la duración más larga fue de 58 meses(144). En 12 estudios se proporcionaron tasas de retención a los 3, 6, 12 y 24 meses. Las tasas agregadas fueron 197 de 235 (84%) a los 3 meses(74,135,145–150), 180 de 266 (68%) a los 6 meses (74,135,145–148,150–152), 96 de 211 (43%) a los 12 meses (74,135,144,145,147,150,153), 36 de 132 (27%) a los 24 meses(74,147,154). Todos los individuos en los estudios anteriores seguían una KD clásica, con la excepción de uno que estaba en una KD de triglicéridos de cadena media (MCT)(152) (duración de la dieta desconocida), tres que estaban en una DAM(151) (uno en dieta durante 7 días; uno en dieta a los 6 meses; y otro en dieta a los 8 meses), y dos en tratamiento de bajo índice glucémico (LGIT)(154) (uno en dieta durante 16 meses y otro en dieta durante 24 meses). Las razones dadas para la interrupción de la dieta fueron ineficacia en el 58% de los casos (n = 61/105)(74,147,152), enterocolitis intercurrente por rotavirus en el 50% de los casos (n = 1/2)(151), en el 11% ausencia de convulsiones (n = 1/9)(147) y debido a efectos adversos en el 27% de los casos (n = 6/22), uno de los casos presentó estado comatoso con hipoglucemia y acidosis(145); otro caso presentó fatiga generalizada con acidosis metabólica severa (este paciente reinició posteriormente la dieta sin dificultades)(151); dos presentaron mala tolerabilidad(152); un participante presentó nivel de triglicéridos marcadamente elevado y otro presentó deshidratación y cetoacidosis (147).

La revisión hace referencia al estudio de Kossoff et al.(155) en la cual se detallaron los motivos de la interrupción de la dieta, que incluyeron ineficacia percibida (n = 9), ausencia de convulsiones (n = 4), enfermedades virales intercurrentes (n = 3) y sentimientos de restricción (n = 2). La duración de la dieta según los estudios de casos osciló entre 2 meses y 8 años.

En la revisión de Zweers (60). Los autores indican que de los datos evaluados no es posible concluir la duración en la cual se debe evaluar la efectividad del tratamiento, recomendado

- 5.2. una prueba terapéutica de 3 meses para pacientes con EM, homologando las recomendaciones para epilepsia refractaria (156).

Consenso de expertos y definición de lineamientos

Después de llevar a cabo las fases III y IV del consenso de expertos descritas en el numeral 4.4, a continuación, se presentan los resultados obtenidos en la votación de los 38 lineamientos propuestos (disponibles en el enlace <https://bit.ly/S-IETS2>) para la fórmula polimérica con alto contenido en grasas y bajo contenido de carbohidratos. Se recibió un total de 8 votos provenientes de expertos con las siguientes profesiones / especialidades:

- Nutricionista Clínica
- Neuropediatra, epileptólogo

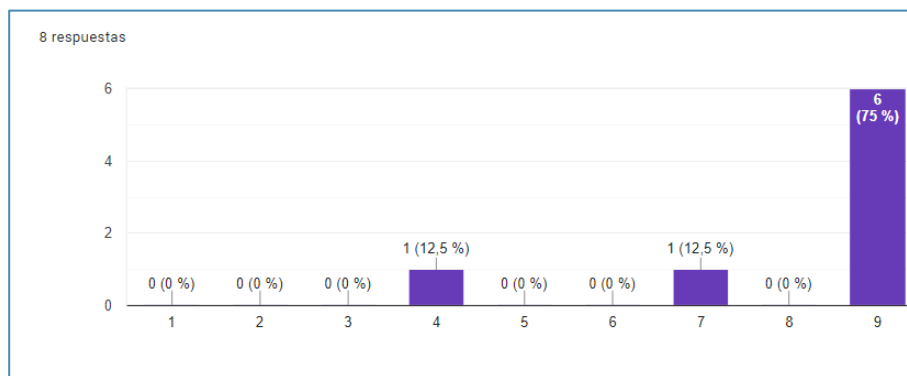
- Médico
- Nutricionista Dietista (2 expertas)
- Pediatra
- Médico Epidemiólogo
- Neuropediatra

Los lineamientos finales se presentan en el numeral 6.

5.2.1. Resultados de votación para lineamientos de pregunta 1.

¿Cuáles son los criterios para definir el diagnóstico de epilepsia refractaria de un paciente pediátrico candidato para manejo con APME tipo fórmula con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos, como parte de una dieta cetogénica?

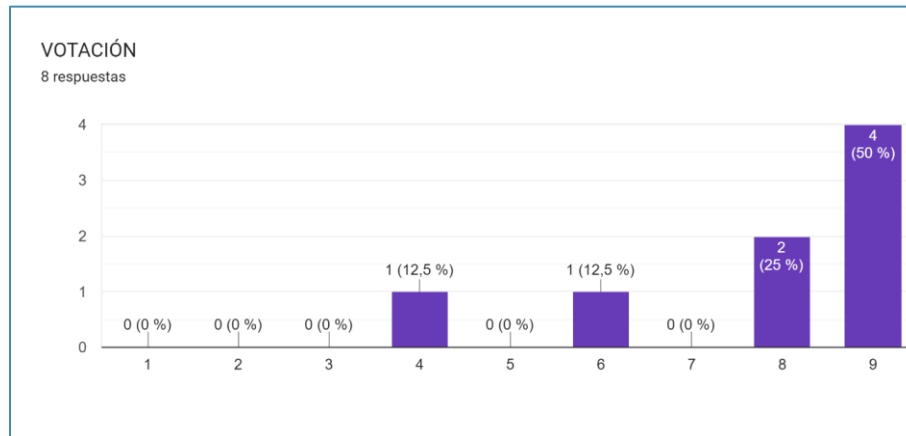
Para esta pregunta (1 lineamiento) la mediana de la votación fue de 9, por lo tanto, el lineamiento se considera aprobado. A continuación, se observa la gráfica con los resultados.



5.2.2. Resultados de votación para lineamientos de pregunta 2

¿Qué condiciones o situaciones conducen a que un paciente pediátrico presente requerimiento de una fórmula con alto contenido en grasas y bajo contenido de carbohidratos?

Para esta pregunta (12 lineamientos) la mediana de la votación fue de 8,5, por lo tanto, los lineamientos se consideran aprobados. A continuación, se observa la gráfica con los resultados.



A continuación, se describen un comentario recibido a través del formulario de votación el cual fue revisado por un experto del GD quien emitió concepto y realizó ajustes para atender a los comentarios recibidos. Los ajustes se verán reflejados en los lineamientos finales numeral 6.

Para el Lineamiento 12: El grupo de expertos del equipo desarrollador sugiere que el estado nutricional de pacientes candidatos a dieta cetogénica deben ser valorados con los patrones de referencia específicos para menores con patología neurológica en caso de que aplique.

- **Comentario:** El objetivo con DC es disminuir el efecto neurológico al disminuir convulsiones para que no afecte el estado nutricional, por lo tanto, se debe valorar con patrones normales.
- **Respuesta** (experto, neurólogo epileptólogo)
Los pacientes menores de edad se evaluarán nutricionalmente con los patrones normales, sin embargo, es importante para evaluar los pacientes con patología neurológica como parálisis cerebral usar los parámetros adaptados a su patología.

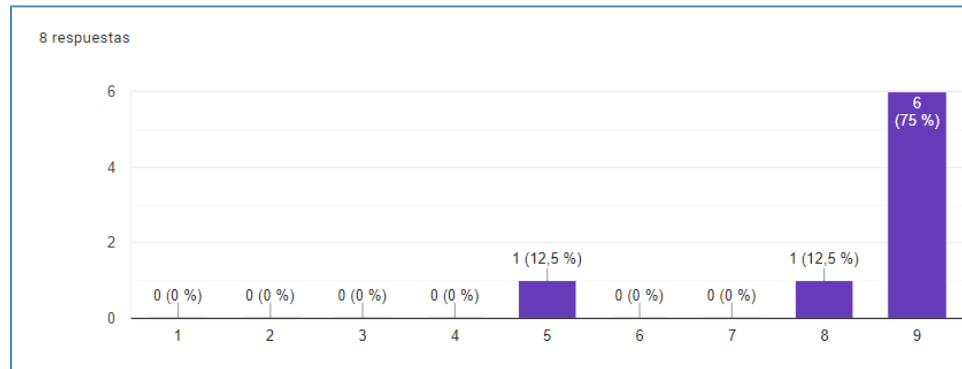
Se realiza ajuste atendiendo al comentario y a la respuesta del experto del GD quedando el lineamiento de la siguiente manera:

Lineamiento 12: El grupo de expertos del equipo desarrollador sugiere que el estado nutricional de los pacientes menores de edad candidatos a dieta cetogénica sea valorado con los patrones normales de referencia, sin embargo, es importante que para evaluar pacientes con patología neurológica como parálisis cerebral se empleen los parámetros adaptados a su patología.

5.2.3. Resultados de votación para lineamientos de pregunta 3

¿Cuáles son los criterios para iniciar la administración de un APME tipo fórmula con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos en pacientes con epilepsia refractaria y con otras condiciones clínicas?

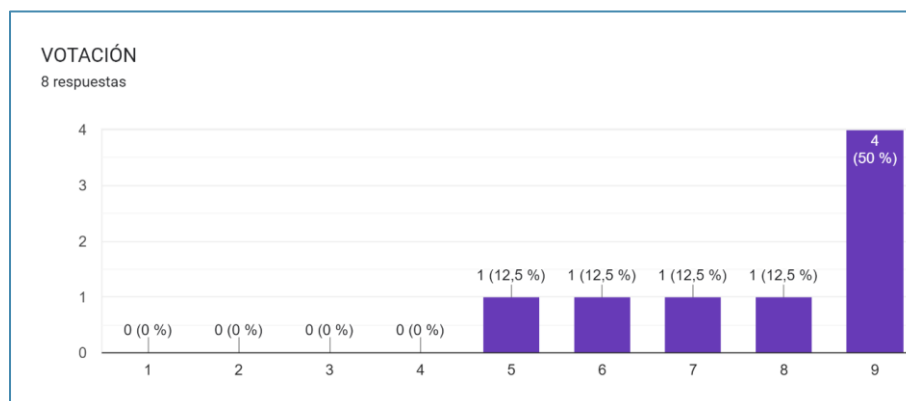
Para esta pregunta (1 lineamiento) la mediana de la votación fue de 9, por lo tanto, los lineamientos se consideran aprobados. A continuación, se observa la gráfica con los resultados.



5.2.4. Resultados de votación para lineamientos de pregunta 4

¿Cuáles son los criterios para la prescripción, administración, seguimiento y suspensión del APME tipo fórmula con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos para optimizar su uso en población pediátrica, cuando aplique según la condición clínica?

Para esta pregunta (24 lineamientos) la mediana de la votación fue de 8,5, por lo tanto, los lineamientos se consideran aprobados. A continuación, se observa la gráfica con los resultados.



Pese a que los lineamientos fueron aprobados, el equipo de expertos al momento de hacer la votación registró 4 comentarios para algunos de los lineamientos en el formulario de

votación, los cuales fueron revisados por un experto del GD quien emitió concepto para atender a los comentarios recibidos y se describen a continuación. Los ajustes, si hay lugar a ello, se verán reflejados en los lineamientos finales.

Para el lineamiento 16: Se sugiere que, en niños menores de 2 años, se inicie con DC clásica. En adolescentes se sugiere dieta de Atkins modificada y tratamiento de índice glucémico bajo.

- **Comentario:** Hay un vacío en los mayores de 2 años y los adolescentes que no se nombra. Considero se colocar adicional que los mayores de 2 a 6 años se inician con clásica o Atkins modificados y colocar que los mayores de 6 años y adolescentes se manejen con Atkins modificada o tratamiento de índice glucémico bajo.
- **Respuesta** (experto GD neurólogo epileptólogo)
En el lineamiento 16 en pacientes menores de 2 años dieta cetogénica clásica y mencionar que en adolescentes se sugiere dieta cetogénica Atkins. En la población de 2 a 12 años se podrá usar dieta clásica o Atkins dependiendo de los objetivos terapéuticos establecidos y la posibilidad de adherencia a tratamiento.

Se realiza ajuste atendiendo al comentario y a la respuesta del experto del GD quedando el lineamiento de la siguiente manera:

Lineamiento 16: Se sugiere que, en niños menores de 2 años, se inicie con DC clásica. En la población de 2 a 12 años se podrá usar dieta clásica o Atkins dependiendo de los objetivos terapéuticos establecidos y la posibilidad de adherencia a tratamiento, y para el paciente adolescente se podrá emplear una dieta Atkins modificada o también considerar un tratamiento con índice glucémico bajo.

Para el lineamiento 17. Se sugiere que la DC se administre, en la mayoría de los casos, en ambiente ambulatorio, teniendo en cuenta la red de apoyo, la adherencia y el impacto en toda la familia.

- **Comentario:** Colocar en cuales casos se puede requerir hospitalización.
- **Respuesta** (experto GD neurólogo epileptólogo)
El inicio de dieta intrahospitalario se podrá realizar en pacientes con estado de mal epiléptico refractario o super refractario.
Se sugiere el inicio de la DC en paciente ambulatorio en condiciones específicas. Se debe considerar la inducción hospitalaria en condiciones como estado de mal epiléptico, en lactantes o si se requiere un entrenamiento exhaustivo a la familia sobre cómo realizar la dieta, y en el caso de presentar comorbilidades psiquiátricas que requieran una atención especial.
Sin embargo, los centros de DC deberían ser flexibles en cuanto a los criterios de hospitalización para iniciar la DC y debe ser posible el dialogo con la familia para definir un inicio intrahospitalario.

Se realiza ajuste atendiendo al comentario y a la respuesta del experto del GD quedando el lineamiento de la siguiente manera:

Lineamiento 17: Se sugiere que la dieta cetogénica se administre, en la mayoría de los casos en ambiente ambulatorio, teniendo en cuenta la red de apoyo, la adherencia y el impacto en toda la familia.

Consideración 1: El ámbito intrahospitalario se podrá considerar en pacientes con estado de mal epiléptico refractario o super refractario, en lactantes, en casos donde sea requiera formación exhaustiva a la familia/cuidadores sobre cómo usar la dieta, o en presencia de comorbilidades psiquiátricas.

Consideración 2: es importante que el equipo multidisciplinario en dieta cetogénica sea flexible en los criterios de hospitalización y mantenga diálogo con la familia/paciente para definir un inicio intrahospitalario.

Para el lineamiento 20. Se sugieren visitas al menos cada 3 meses durante el primer año de terapia con dieta cetogénica, las cuales deben incluir evaluación, neurológica, nutricional, y de laboratorio.

- **Comentario:** La evaluación de nutrición debe realizarse cada mes, puesto que generalmente se presenta en menores de 2 años. Además, la valoración por nutrición debería ser a la semana y luego mínimo mensual los primeros 6 meses luego si trimestrales.
- **Respuesta (experto GD neurólogo epileptólogo):**
La cita mensual, se podría dejar mensual en menores de 2 años. De resto estaría bien cada 2-3 meses según respuesta y adherencia

Se realiza ajuste atendiendo al comentario y a la respuesta del experto del GD quedando el lineamiento de la siguiente manera:

Lineamiento 20. Se sugieren controles ambulatorios por nutrición, neurología y laboratorio al menos una vez cada 3 meses durante el primer año con dieta cetogénica.

Consideración especial 1: En pacientes menores de 2 años, la evaluación nutricional debe realizarse cada mes.

Consideración especial 2: De ser posible se debe realizar valoración por nutrición a la semana de iniciada la dieta cetogénica y luego mínimo cada mes durante los primeros 6 meses y luego continuar con valoración trimestral.

Para el lineamiento 24: Se sugiere durante el uso de la dieta cetogénica vigilar la presencia de hipoglicemia, vómito, diarrea, estreñimiento como principales eventos adversos que se pueden presentar durante el uso de esta fórmula.

- **Comentario: Considero se debe incluir también como evento adverso la dislipidemia.**
- **Respuesta (experto GD neurólogo epileptólogo):**
Sí de acuerdo

Se realiza ajuste atendiendo al comentario y a la respuesta del experto del GD quedando el lineamiento de la siguiente manera:

Lineamiento 24: Se sugiere durante el uso de la dieta cetogénica vigilar la presencia de hipoglucemia, vómito, diarrea, estreñimiento y dislipidemia como principales eventos adversos que se pueden presentar durante el uso de ésta.

6. Lineamientos

A continuación, se presentan los lineamientos definitivos los cuales fueron construidos con información, que diera respuesta a cada una de las preguntas planteadas, proveniente de los siguientes documentos:

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management. Edinburgh: SIGN; 2020. (SIGN publication no. 159. In 2021.
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guideline review: Epilepsies in children, young people and adults NG217 [Internet]. Archives of disease in childhood - Education & practice edition. London; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581165/>
3. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open* [Internet]. 2018 Jun 21;3(2):175–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/epi4.12225>
4. De Giorgis V, Tagliabue A, Bisulli F, Brambilla I, Camerini A, Cusmai R, et al. Ketogenic dietary therapies in epilepsy: recommendations of the Italian League against Epilepsy Dietary Therapy Study Group. *Front Neurol*. 2023;14:1215618.
5. Díez-Arroyo C, García-García M, Soto-Méndez MJ, Molina-Montes E, Gil-Campos M, Gil Á, et al. Effect of the ketogenic diet as a treatment for refractory epilepsy in children and adolescents: a systematic review of reviews. *Nutr Rev* [Internet]. 2023 Jul 3;nuad071. Available from: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuad071>
6. 54. Devi N, Madaan P, Kandoth N, Bansal D, Sahu JK. Efficacy and Safety of Dietary Therapies for Childhood Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2023;177(3):258–66. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2023175691&from=export>
7. 55. Sourbron J, Klinkenberg S, van Kuijk SMJ, Lagae L, Lambrechts D, Braakman HMH, et al. Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Child's Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2020 Jun;36(6):1099–109.
8. 56. Rezaei S, Abdurahman AA, Saghazadeh A, Badv RS, Mahmoudi M. Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Neurosci* [Internet]. 2019;22(5):317–34. Available from: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1387721>
9. 57. Treadwell J, Wu M, Tsou A. Management of Infantile Epilepsies. Comparative Effectiveness Review No. 252. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality;

- 2022.
10. 58. Lyons L, Schoeler NE, Langan D, Cross JH. Use of ketogenic diet therapy in infants with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2020 Jun;61(6):1261–81.
 11. 59. Cai QY, Zhou ZJ, Luo R, Gan J, Li SP, Mu DZ, et al. Safety and tolerability of the ketogenic diet used for the treatment of refractory childhood epilepsy: a systematic review of published prospective studies. *World J Pediatr*. 2017;13(6):528–36.
 12. 60. Zweers H, van Wegberg AMJ, Janssen MCH, Wortmann SB. Ketogenic diet for mitochondrial disease: a systematic review on efficacy and safety. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2021;16(1):295. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01927-w>

Lineamientos pregunta 1

- 6.1. **¿Cuáles son los criterios para definir el diagnóstico de epilepsia refractaria de un paciente pediátrico candidato para manejo con APME tipo fórmula con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos, como parte de una dieta cetogénica?**

Lineamiento 1.

Los criterios que definen el diagnóstico de la epilepsia refractaria son:

- Falla a dos esquemas tratamiento con medicamentos anticrisis (monoterapia o terapia combinada).
 - Control insatisfactorio de las crisis.
 - Presencia de efectos secundarios incapacitantes de los fármacos antiepilépticos.
 - Persistencia de crisis epilépticas a pesar del tratamiento con fármacos antiepilépticos: los fármacos utilizados deben ser óptimos para el tipo de epilepsia, deben ser administrados en dosis máximas toleradas, la duración del tratamiento debe ser suficiente y dependerá de la frecuencia basal de las crisis.
- 6.2.

Lineamientos pregunta 2

- ¿Qué condiciones o situaciones conducen a que un paciente pediátrico presente requerimiento de una fórmula con alto contenido en grasas y bajo contenido de carbohidratos?**

Lineamiento 2.

Se sugiere una dieta cetogénica en niños con el síndrome de deficiencia del transportador de glucosa 1 (GLUT 1), tan pronto como sea posible después del diagnóstico y continuar de por vida.

Lineamiento 3.

Se podría considerar una dieta cetogénica como opción de tratamiento, de inicio temprano en niños con déficit de piruvato deshidrogenasa (PDHP) y si tiene éxito, debe continuar hasta la edad adulta.

Lineamiento 4.

Una dieta cetogénica podría considerarse como monoterapia cuando el tratamiento con medicamentos no es exitoso (resistencia a medicamentos), o como segunda opción de tratamiento para niños con Síndrome Doose (Epilepsia Mioclónica Atónica - EMA), la cual debe comenzar tempranamente y se debe intentar durante al menos 3 meses, considerando los resultados de efectividad con posibilidad de suspender después de 2 años de uso.

Lineamiento 5.

Se debe comenzar una dieta cetogénica temprana para niños diagnosticados con espasmos infantiles, suministrándola durante al menos 3 meses y de acuerdo con su efectividad considerar suspenderla después de 2 años.

Lineamiento 6.

Se sugiere una dieta cetogénica como segunda línea o como adición al tratamiento del síndrome de espasmos infantiles.

Lineamiento 7.

Considerar la dieta cetogénica como una opción de tratamiento en los pacientes con síndrome de Dravet resistente al tratamiento bajo.

Lineamiento 8.

Se sugiere el uso de dieta cetogénica en pacientes con síndrome de Lennox Gastaut que persisten con crisis estando en manejo con la tercera línea de tratamiento.

Lineamiento 9.

La dieta cetogénica está contraindicada en varios trastornos específicos como:

- Deficiencia de carnitina (primaria)
- Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) I o II
- Deficiencia de carnitina translocasa
- Defectos de B-oxidación
- Deficiencia de acildeshidrogenasa de cadena media (MCAD)
- Deficiencia de acildeshidrogenasa de cadena larga (LCAD)
- Deficiencia de acildeshidrogenasa de cadena corta (SCAD)
- Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA de cadena larga
- Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA de cadena media
- Deficiencia de piruvato carboxilasa
- Porfiria

Lineamiento 10.

Se sugiere realizar una detección de trastornos del transporte y oxidación de ácidos grasos antes de iniciar la DC si alguna de estas condiciones es de preocupación clínica, particularmente en epilepsia sin etiología clara.

Lineamiento 11.

El grupo de expertos del equipo desarrollador considera importante incluir la valoración del estado nutricional y establecer unas metas nutricionales del niño con desnutrición o riesgo nutricional antes de iniciar la terapia con dieta cetogénica.

Lineamiento 12.

El grupo de expertos del equipo desarrollador sugiere que el estado nutricional de los pacientes menores de edad candidatos a uso de dieta cetogénica sea valorado con los patrones normales de referencia; sin embargo, es importante que para evaluar pacientes con patología neurológica como parálisis cerebral se empleen los parámetros adaptados a su patología.

Lineamientos pregunta 3

6.3. ¿Cuáles son los criterios para iniciar la administración de un APME tipo fórmula con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos en pacientes con epilepsia refractaria y con otras condiciones clínicas?

Lineamiento 13.

Se sugiere:

- Una visita a neurología antes de iniciar DC.
- Descartar trastornos metabólicos que sean contraindicaciones para DC.
- Evaluar comorbilidades complicadas.
- Revisión entre neurología y farmacología de los medicamentos actuales para determinar el contenido de carbohidratos.
- Evaluación exhaustiva y precisa de cada paciente antes de iniciar la dieta (Asesoría neurológica, evaluación nutricional y evaluación de laboratorio y otros paraclínicos).
- Proporcionar la terapia con la DC al menos 3 meses antes de considerar la terapia como no eficaz y/o suspenderla.

Nota: ver Tabla 15 para descripción completa.

Tabla 15. Evaluación previa al inicio de la fórmula con alto contenido en grasas y bajo en carbohidratos (Dieta cetogénica)

Asesoría neurológica	Evaluación nutricional	Evaluación de laboratorio y otros paraclínicos
Historia médica precisa	Evaluar el requerimiento energético	Recuento completo de leucocitos y plaquetas
Discutir las expectativas de la familia	Mediciones antropométricas y composición corporal (talla, peso, alturas ideales para la edad, perímetro cefálico en infantes, IMC)	<ul style="list-style-type: none"> - Electrolitos (que incluya bicarbonato sérico), proteínas totales, - Calcio sérico, - Pruebas renales (albumina, nitrógeno ureico en sangre, creatinina), - Perfil lipídico, - Niveles de vitamina D, - Uroanálisis

Asesoría neurológica	Evaluación nutricional	Evaluación de laboratorio y otros paraclínicos
Discutir acerca de la reducción de las convulsiones y expectativas cognitivas	Recordatorio de 24 horas y frecuencia de consumo de alimentos.	Hemograma completo
Revisar el contenido de carbohidratos en los medicamentos anticrisis y otras medicaciones empleadas	Preferencias de alimentos y aversiones, alergias, intolerancia	Electrolitos (incluido bicarbonato sérico Proteínas totales Albumina Calcio sérico Perfil lipídico Pruebas de función hepática (transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina) Prueba de función renal (creatinina, nitrógeno ureico) Uroanálisis
Informar sobre la eficacia y efectos adversos	Determinar la tasa cetogénica para decidir cuál dieta comenzar (clásica, de Atkins modificada, dieta de triglicéridos de cadena media, índice glucémico)	
Evaluar las potenciales barreras psicosociales	Establecer suplementación de vitaminas y minerales requerida basada en la ingesta de una dieta de referencia	Niveles de vitamina D
Recomendar a los padres y cuidadores la lectura de información sobre dieta cetogénica	Datos bioquímicos (incluir los del lineamiento infantil)	
	Hallazgos físicos enfocados en nutrición	

Fuente: Elaboración propia tomando como base información de: (51) y (52)

6.4.

Lineamientos pregunta 4

¿Cuáles son los criterios para la prescripción, administración, seguimiento y suspensión del APME tipo fórmula con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos para optimizar su uso en población pediátrica, cuando aplique según la condición clínica?

Lineamiento 14.

Se debe ofrecer una dieta cetogénica como opción de tratamiento en niños con epilepsia refractaria.

Lineamiento 15.

- La implementación de la cetogénica debería ser individualizada considerando la situación de la familia y del niño.
- No se sugiere restricción de calorías y líquidos.

Lineamiento 16.

Se sugiere que, en niños menores de 2 años, se inicie con cetogénica clásica. En la población de 2 a 12 años se podrá usar dieta clásica o Atkins dependiendo de los objetivos terapéuticos establecidos y la posibilidad de adherencia a tratamiento, y para el paciente adolescente se podrá emplear una dieta Atkins modificada o también considerar un tratamiento con índice glucémico bajo.

Lineamiento 17: Se sugiere que la dieta cetogénica se administre, en la mayoría de los casos en ambiente ambulatorio, teniendo en cuenta la red de apoyo, la adherencia y el impacto en toda la familia.

Consideración 1: El ámbito intrahospitalario se podrá considerar en pacientes con estado de mal epiléptico refractario o super refractario, en lactantes, en casos donde sea requiera formación exhaustiva a la familia/cuidadores sobre cómo usar la dieta, o en presencia de comorbilidades psiquiátricas.

Consideración 2: Es importante que el equipo multidisciplinario en dieta cetogénica sea flexible en los criterios de hospitalización y mantenga diálogo con la familia/paciente para definir un inicio intrahospitalario.

Lineamiento 18. Se sugiere realizar el seguimiento periódico por nutricionistas dietistas y neurólogo familiarizado con dieta cetogénica.

Lineamiento 19.

Se sugiere un primer control por parte del equipo de nutrición a la semana de iniciada la dieta y al mes por parte de neurología.

Lineamiento 20. Lineamiento 20. Se sugieren controles ambulatorios por nutrición, neurología y laboratorio al menos una vez cada 3 meses durante el primer año con dieta cetogénica (ver Tabla 16).

Consideración especial 1: En pacientes menores de 2 años, la evaluación nutricional debe realizarse cada mes.

Consideración especial 2: De ser posible se debe realizar valoración por nutrición a la semana de iniciada la dieta cetogénica y luego mínimo cada mes durante los primeros 6 meses y luego continuar con valoración trimestral.

Tabla 16. Evaluación para el seguimiento de la fórmula con alto contenido en grasas y bajo en carbohidratos (Dieta cetogénica)

Tabla Evaluación para el seguimiento de la dieta cetogénica		
Evaluación médica neurológica	Evaluación nutricional	Evaluación de laboratorio y otros paraclínicos
Evaluar la eficacia de la dieta. ¿la DC está cumpliendo las expectativas?	Evaluación de consumo	Recuento completo de leucocitos y plaquetas
Evaluar la tolerancia, adherencia y efectos adversos de la DC.	Mediciones antropométricas: composición corporal, talla, peso, alturas ideales para la edad, perímetro cefálico en infantes, IMC y velocidad de crecimiento, cuando sea apropiado.	<ul style="list-style-type: none"> - Electrolitos (que incluya bicarbonato sérico), proteínas totales, - Calcio sérico y urinario - Pruebas renales (albumina, nitrógeno ureico en sangre, creatinina), - Pruebas de función hepática (transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina) - Perfil lipídico, - Uroanálisis
Reducir el tratamiento anticrisis (si es aplicable)	Revisar la prescripción de la DC (calorías, proteínas, y volumen total de líquidos) y verificar si se requiere modificar el tipo de dieta. Revisar el cumplimiento de la DC	Adicionalmente al año de iniciada la dieta se sugiere: <ul style="list-style-type: none"> - Densidad mineral ósea. - Niveles de vitamina D.
	Ajuste de la DC si es necesario para mejorar el cumplimiento y el control	
	Valorar la necesidad de suplementación de vitaminas y minerales requerida basada en la ingesta de una dieta de referencia.	
	Datos bioquímicos (ver datos en columna de la derecha)	
	Hallazgos físicos enfocados en nutrición.	

Fuente: Elaboración propia tomando como base (51)

Lineamiento 21.

Se sugiere considerar la posibilidad de suspender la cetogénica después de 3 meses si no se logra respuesta, y a los 2 años para los casos en los que ha habido beneficio.

Lineamiento 22.

Se sugiere, antes de discontinuar la dieta en niños libres de las convulsiones, realizar un EEG o video EEG de rutina para valorar el riesgo de recurrencia.

Lineamiento 23.

Se sugiere descontinuar de manera gradual la dieta cetogénica entre 1 y 3 meses, a menos que exista una razón urgente que lo indique.

Lineamiento 24.

Se sugiere durante el uso de la dieta cetogénica vigilar la presencia de hipoglucemia, vómito, diarrea, estreñimiento y dislipidemia como principales eventos adversos que se pueden presentar durante el uso de ésta.

7. Referencias

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2292 de 2021 [Internet]. Bogotá D.C, Colombia: Minsalud; 2021. p. 139. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución No. 2292 de 2021.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución%20No.%202292%20de%202021.pdf)
2. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):185–91.
3. Chaves Moreno JL, Mancera Paez OG. Estatus Epiléptico en Colombia: Análisis Descriptivo de Serie de Casos [Internet]. Vol. 26, *Revista Ecuatoriana de Neurología*. Guayaquil: scielo; 2017. p. 9–16. Available from: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812017000300009
4. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Criterios técnicos para la presentación de solicitudes de alimentos para propósitos médicos especiales. [Internet]. Bogotá, Colombia; 2017 p. 1–14. Available from: https://www.andi.com.co/Uploads/criterios_tecnicos_para_la_presentacion_de_solicitudes_de_alimentos_para_propositos_medicos_especiales.pdf
5. Manuel García Goríz. Peculiaridades del paciente pediátrico. [Internet]. 2012. Available from: https://www.scartd.org/arxius/pedia0506_garcia.pdf
6. Ministerio de Salud y la Protección Social. Ministerio de Salud y Protección Social. Ciclo de Vida.
7. García Gabarra A. [Foods for special medical purposes in the European Union: an incomplete legislative update]. *Nutr Hosp*. 2020 Apr;37(2):396–402.
8. Méndez Padilla DI, Rueda García D. Evolución de la terapia de nutrición enteral: Revisión de la literatura. *ConcienciaDigital*. 2020;3(1.1):264–83.
9. Church A, Zoeller S. Enteral nutrition product formulations: A review of available products and indications for use. *Nutr Clin Pract* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2023 Aug 28];38(2):277–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36787985/>
10. Becerra Granados LM. Evolución de los APMEs en Colombia. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2023 Jul 31;45(2):256–64. Available from: <https://revistamedicina.net/index.php/Medicina/article/view/2236>
11. Folwarski M, Kłęk S, Zoubek-Wójcik A, Szafranski W, Bartoszezewska L, Figura K, et al. Foods for Special Medical Purposes in Home Enteral Nutrition-Clinical Practice Experience. Multicenter Study. *Front Nutr*. 2022;9:906186.

12. Ministerio de Salud y Protección Social. Análisis de impacto normativo en la temática de alimentos para propósitos médicos especiales – Definición del problema. 2020;1:34. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/Normativa/Documents/Problema>
13. Ministerio de Salud y Protección Social. Análisis de impacto normativo en la temática de alimentos para propósitos médicos especiales [Internet]. Bogotá D.C, Colombia: Subdirección de Salud Nutricional, Alimentos y Bebidas; 2022. p. 86. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Anexos_Normatividad_Nuevo/AIN APME 24.11.22.pdf
14. Talbot JM. Guidelines for the scientific review of enteral food products for special medical purposes. Prepared for the Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration. JPEN J Parenter Enteral Nutr [Internet]. 1991 [cited 2023 Aug 28];15(3 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1906947/>
15. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Norma para el etiquetado y la declaración de propiedades de los alimentos para fines medicinales especiales [Internet]. CODEX STAN 180. 1991 [cited 2023 Aug 29]. Available from: https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCXS%2B180-1991%252FCXS_180s.pdf
16. Congreso de Colombia. Ley 1438: Por medio de la cual se reforma el Sistema General de Seguridad Social en Salud y se dictan otras disposiciones. [Internet]. Bogotá, Colombia; 2011. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/ley 1438 de 2011.pdf
17. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución No.1139 de 2022 [Internet].; Jun 30, 2022 p. 19. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución No.1139 de 2022.pdf
18. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución Número 1318 de 2022 [Internet]. Bogotá D.C, Colombia; 2022 [cited 2023 Sep 7]. p. 1–33. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución No. 1318 de 2022.pdf
19. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475–82.
20. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Handb Clin Neurol*. 2012;107:113–33.
21. López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreño Martínez M, Serratos Fernández J, Villanueva Haba V, et al. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas. *Neurología*. 2015;30(7):439–46.
22. León Ruiz M, Rodríguez Sarasa ML, Sanjuán Rodríguez L, Pérez Nieves MT, Ibáñez Estélez F, Arce Arce S, et al. Guía para el manejo de las crisis epilépticas en cuidados paliativos: propuesta de un modelo actualizado de práctica clínica basado en una revisión sistemática de la literatura. *Neurología* [Internet]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-guia-el-manejo-crisis-epilepticas-S0213485317300038>
23. Gabaldón A, Nieto J, Smeyers P. Epilepsias refractarias. *Protoc diagn ter pediatr*. 2022;1:441–8.
24. Ramos-Lizana J, Aguilera-López P, Aguirre-Rodríguez J, Cassinello-García E.

- Response to sequential treatment schedules in childhood epilepsy. Risk for development of refractory epilepsy. *Seizure*. 2009;18(9):620–4.
25. Reséndiz-Aparicio JC, Pérez-García JC, Olivas-Peña E, García-Cuevas E, Roque-Villavicencio YL, Hernández-Hernández M, et al. Guía clínica. Definición y clasificación de la epilepsia. *Rev Mex Neurocienc*. 2022;20(2):7–12.
 26. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* [Internet]. 2017 Apr 1;58(4):522–30. Available from: <https://doi.org/10.1111/epi.13670>
 27. Carrizosa Moog J, Cornejo Ochoa W. ¿Qué es la epilepsia refractaria? *Iatreia*. 2003;16(2):163–7.
 28. Diazgranados JAI, Chan L, Saldaña J, Valencia M, Ramos G. Eficacia de la Lamotrigina en pacientes epilépticos fármaco resistentes a tratamientos en un centro neurológico de referencia en la ciudad de Cali. *Acta Neurológica Colomb*. 2015;31(2):127–33.
 29. World Health Organization. Epilepsy. Key facts. 2023.
 30. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017 Jan;88(3):296–303.
 31. Velez A, Eslava-Cobos J. Epilepsy in Colombia: epidemiologic profile and classification of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006 Jan;47(1):193–201.
 32. Méndez-Ayala A, Nariño D, Rosselli D. Burden of epilepsy in Colombia. *Neuroepidemiology*. 2015;44(3):144–8.
 33. Orozco-Hernández JP, Quintero-Moreno JF, Marín-Medina DS, Castaño-Montoya JP, Hernández-Coral P, Pineda M, et al. Clinical and sociodemographic profile of epilepsy in adults from a reference centre in Colombia. *Neurol (English Ed)* [Internet]. 2019;34(7):437–44. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2173580819300185>
 34. Sultana B, Panzini M-A, Carpentier AV, Comtois J, Rioux B, Gore G, et al. Incidence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy. *Neurology* [Internet]. 2021 Apr 27;96(17):805 LP – 817. Available from: <http://n.neurology.org/content/96/17/805.abstract>
 35. Consejería de Salud Junta de Andalucía. Anexo 13. Clasificación de las fórmulas de nutrición enteral. In: *Nutrición clínica y dietética: proceso de soporte* [Internet]. Sevilla; 2006. p. 1–170. Available from: https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af19571d66b8_proceso_soporte_nutricion.pdf
 36. Brown B, Roehl K, Betz M. Enteral nutrition formula selection: Current evidence and implications for practice. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(1):72–85.
 37. Moráis López A. ¿Cómo elegir la adecuada? *Acta Pediatr Esp*. 2011;69(9):393–402.
 38. Tablas de Recomendaciones (Normativas y recomendaciones nutricionales) Por cortesía de Novartis Consumer Health. [cited 2023 Sep 15]; Available from:

www.nap.edu

39. Verrotti A, Iapadre G, Di Francesco L, Zagaroli L, Farello G. Diet in the treatment of epilepsy: What we know so far. *Nutrients*. 2020;12(9):1–19.
40. Rebollo G. MJ, Díaz SM. X, Soto R. M, Pacheco A. J, Witting E. S, Daroch R. I, et al. Dieta Cetogénica en el paciente con epilepsia refractaria . Vol. 91, *Revista chilena de pediatría* . scielocl ; 2020. p. 697–704.
41. Panico L, DeMartini MG, Ríos VG, Carniello MA. Dieta cetogénica en la epilepsia refractaria infantil: respuesta electroclínica, complicaciones y efectos secundarios. *Rev Neurol* [Internet]. 2000;31(03):212–20. Available from: <https://neurologia.com/articulo/2000041>
42. Panico L, De Grandis E. Dieta Cetogénica. *Epilepsia en niños*. 2018;473–84.
43. Vaccarezza MM, Toma MV, Ramos Guevara JD, Diez CG, Agosta GE. Treatment of refractory epilepsy with the modified Atkins diet. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(4):348–52.
44. Ketogenic Diet [Internet]. *Drugs.com*. 2023 [cited 2023 Sep 3]. p. 3. Available from: https://www.drugs.com/cg_esp/dieta-cetogenica.html
45. Acuña Escobar SV, Ardila C, Pico Fonseca SM. Tratamiento nutricional con dieta cetogénica en niños con epilepsia refractaria - revisión narrativa. *Rev Nutr Clínica y Metab* [Internet]. 2020 Jun 2;3(2):57–63. Available from: <https://revistanutricionclinicametabolismo.org/index.php/nutricionclinicametabolismo/article/view/108>
46. Armeno M, Caraballo R, Vaccarezza M, Alberti MJ, Ríos V, Galicchio S, et al. National consensus on the ketogenic diet. *Rev Neurol*. 2014;59(5):213–23.
47. Vásquez-Builes S, Jaramillo-Echeverri P, Montoya-Quinchia L, Apraez-Henao L. Dieta cetogénica como tratamiento de la epilepsia refractaria durante la infancia: revisión práctica de la literatura. *Rev Mex Neurocienc*. 2019;20(1):14–20.
48. Orphanet. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos [Internet]. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. 2023. Available from: www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?Ing=ES
49. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management*. Edinburgh: SIGN; 2020. (SIGN publication no. 159. In 2021.
50. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guideline review: *Epilepsies in children, young people and adults NG217* [Internet]. *Archives of disease in childhood - Education & practice edition*. London; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581165/>
51. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open* [Internet]. 2018 Jun 21;3(2):175–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/epi4.12225>
52. De Giorgis V, Tagliabue A, Bisulli F, Brambilla I, Camerini A, Cusmai R, et al. Ketogenic dietary therapies in epilepsy: recommendations of the Italian League

- against Epilepsy Dietary Therapy Study Group. *Front Neurol.* 2023;14:1215618.
53. Díez-Arroyo C, García-García M, Soto-Méndez MJ, Molina-Montes E, Gil-Campos M, Gil Á, et al. Effect of the ketogenic diet as a treatment for refractory epilepsy in children and adolescents: a systematic review of reviews. *Nutr Rev* [Internet]. 2023 Jul 3;nuad071. Available from: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuad071>
 54. Devi N, Madaan P, Kandoth N, Bansal D, Sahu JK. Efficacy and Safety of Dietary Therapies for Childhood Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2023;177(3):258–66. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2023175691&from=export>
 55. Sourbron J, Klinkenberg S, van Kuijk SMJ, Lagae L, Lambrechts D, Braakman HMH, et al. Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Child's Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 2020 Jun;36(6):1099–109.
 56. Rezaei S, Abdurahman AA, Saghadzadeh A, Badv RS, Mahmoudi M. Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Neurosci* [Internet]. 2019;22(5):317–34. Available from: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1387721>
 57. Treadwell J, Wu M, Tsou A. Management of Infantile Epilepsies. Comparative Effectiveness Review No. 252. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2022.
 58. Lyons L, Schoeler NE, Langan D, Cross JH. Use of ketogenic diet therapy in infants with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2020 Jun;61(6):1261–81.
 59. Cai QY, Zhou ZJ, Luo R, Gan J, Li SP, Mu DZ, et al. Safety and tolerability of the ketogenic diet used for the treatment of refractory childhood epilepsy: a systematic review of published prospective studies. *World J Pediatr.* 2017;13(6):528–36.
 60. Zweers H, van Wegberg AMJ, Janssen MCH, Wortmann SB. Ketogenic diet for mitochondrial disease: a systematic review on efficacy and safety. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2021;16(1):295. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01927-w>
 61. Díez-Arroyo C, García-García M, Soto-Méndez MJ, Molina-Montes E, Gil-Campos M, Gil Á, et al. Effect of the ketogenic diet as a treatment for refractory epilepsy in children and adolescents: a systematic review of reviews. *Nutr Rev.* 2023 Jul;nuad071.
 62. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010 Jun;51(6):1069–77.
 63. Ministerio de Sanidad. Criterios homologados, acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como de referencia del Sistema Nacional de Salud [Internet]. Madrid, España; 2021. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/CriteriosCSUR.htm>
 64. Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2007 Jan;48(1):43–58.

65. Klepper J, Scheffer H, Leiendecker B, Gertsen E, Binder S, Leferink M, et al. Seizure control and acceptance of the ketogenic diet in GLUT1 deficiency syndrome: A 2- to 5-year follow-up of 15 children enrolled prospectively. *Neuropediatrics*. 2005;36(5):302–8.
66. Kass HR, Winesett SP, Bessone SK, Turner Z, Kossoff EH. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure [Internet]*. 2016;35:83–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.01.011>
67. Ramm-Pettersen A, Stabell KE, Nakken KO, Selmer KK. Does ketogenic diet improve cognitive function in patients with GLUT1-DS? A 6- to 17-month follow-up study. *Epilepsy Behav [Internet]*. 2014;39:111–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.08.015>
68. Ramm-Pettersen A, Nakken KO, Skogseid IM, Randby H, Skei EB, Bindoff LA, et al. Good outcome in patients with early dietary treatment of GLUT-1 deficiency syndrome: Results from a retrospective Norwegian study. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(5):440–7.
69. Sofou K, Dahlin M, Hallböök T, Lindefeldt M, Viggedal G, Darin N. Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: short- and long-term outcomes. *J Inherit Metab Dis [Internet]*. 2017;40(2):237–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-016-0011-5>
70. Caraballo R, Darra F, Reyes G, Armeno M, Cresta A, Mestre G, et al. The ketogenic diet in patients with myoclonic status in non-progressive encephalopathy. *Seizure [Internet]*. 2017;51:1–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.07.002>
71. Stenger E, Schaeffer M, Cances C, Motte J, Auvin S, Ville D, et al. Efficacy of a ketogenic diet in resistant myoclonic-astatic epilepsy: A French multicenter retrospective study. *Epilepsy Res [Internet]*. 2017;131:64–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.02.005>
72. Wiemer-Kruel A, Haberlandt E, Hartmann H, Wohlrab G, Bast T. Modified Atkins diet is an effective treatment for children with Doose syndrome. *Epilepsia*. 2017;58(4):657–62.
73. Prezioso G, Carlone G, Zaccara G, Verrotti A. Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: A systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2018;137(1):4–11.
74. Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, Kossoff EH. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: Prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia*. 2010;51(8):1403–7.
75. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Gröppel G, Mühlebner A, Samuelli S, et al. The ketogenic diet in infants - Advantages of early use. *Epilepsy Res [Internet]*. 2015;116:53–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.06.015>
76. Caraballo RH. Nonpharmacologic treatments of Dravet syndrome: focus on the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:79–82.
77. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Mühlebner A, Gröppel G, Reiter-Fink E, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome – Comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res [Internet]*. 2015;109:81–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920121114002939>

78. Evangeliou A, Doulioglou V, Haidopoulou K, Aptouramani M, Spilioti M, Varlamis G. Ketogenic diet in a patient with Angelman syndrome. 2010;(March 2009).
79. Grocott OR, Herrington KS, Pfeifer HH, Thiele EA, Thibert RL. Epilepsy & Behavior Low glycemic index treatment for seizure control in Angelman syndrome : A case series from the Center for Dietary Therapy of Epilepsy at the Massachusetts General Hospital. YEBEH [Internet]. 2017;68:45–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebch.2016.12.018>
80. Kang H, Lee Y, Kim HD, Lee JS, Slama A. Safe and Effective Use of the Ketogenic Diet in Children with Epilepsy and Mitochondrial Respiratory Chain Complex Defects. 2007;48(July 1995):82–8.
81. Hee J, Mock Y, Soo J, Hoon S, Dong H. A case of Ohtahara syndrome with mitochondrial respiratory chain complex I deficiency. Brain Dev. 2010;32(3):253–7.
82. Fejerman N, Caraballo R, Cersosimo R. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome and myoclonic epilepsies in infancy and early childhood. Adv Neurol. 2005;95(9):299–305.
83. Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, Funatsuka M, Sakauchi M, Shirakawa S, et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. Neuropediatrics. 2002;33(3):122–32.
84. Roberto Horacio Caraballo ROC, Diego Sakr, Araceli Cresta, Nidia Escobal NF. Ketogenic diet in patients with myoclonic-astatic epilepsy. Neuropediatrics. 2002;33(5):697–704.
85. Kilaru S, Bergqvist AGC. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: Clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. Epilepsia. 2007;48(9):1703–7.
86. Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome - 2007 update. Dev Med Child Neurol. 2007;49(9):707–16.
87. Arsov T, Mullen SA, Rogers S, Phillips AM, Lawrence KM, Damiano JA, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. Ann Neurol. 2012;72(5):807–15.
88. Leen WG, Taher M, Verbeek MM, Kamsteeg EJ, Van De Warrenburg BP, Willemsen MA. GLUT1 deficiency syndrome into adulthood: A follow-up study. J Neurol. 2014;261(3):589–99.
89. Ismail FY, Kossoff EH. Brief communication AERRPS , DESC , NORSE , FIRES : Multi-labeling or distinct epileptic entities ? 2011;52(11):185–9.
90. Singh RK, Joshi SM, Potter DM, Leber SM, Martha D, Shellhaas RA. Cognitive Outcomes in Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome Treated With the Ketogenic Diet. 2014;
91. Hosain SA, La Vega-Talbott M, Solomon GE. Ketogenic diet in pediatric epilepsy patients with gastrostomy feeding. Pediatr Neurol. 2005;32(2):81–3.
92. Kossoff EH, McGrogan JR, Freeman JM. Benefits of an all-liquid ketogenic diet [1]. Epilepsia. 2004;45(9):1163.
93. Eun SH, Kang HC, Kim DW, Kim HD. Ketogenic diet for treatment of infantile spasms. Brain Dev. 2006;28(9):566–71.
94. Sivaraju A, Nussbaum I, Cardoza CS, Mattson RH. Substantial and sustained seizure

- reduction with ketogenic diet in a patient with Ohtahara syndrome. *Epilepsy Behav Case Reports*. 2015;3:43–5.
95. Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, Peudennier S, Allaire C, Flurin V, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia*. 2010;51(10):2033–7.
 96. Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, Roehl K, Henry B, Kossoff EH, et al. Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology*. 2014;82(8):665–70.
 97. Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH, McGrogan JR, Freeman JM. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2005;46(10):1684–6.
 98. Jurecka A, Opoka-Winiarska V, Rokicki D, Tylki-Szymańska A. Neurologic presentation, diagnostics, and therapeutic insights in a severe case of adenylosuccinate lyase deficiency. *J Child Neurol*. 2012;27(5):645–9.
 99. Lim Z, Wong K, Olson HE, Bergin AM, Downs J, Leonard H. Use of the ketogenic diet to manage refractory epilepsy in CDKL5 disorder: Experience of >100 patients. *Epilepsia*. 2017;58(8):1415–22.
 100. Grooms LB, Pyzik PL, Turner Z, Dorward JL, Goode VH, Kossoff EH. Do patients with absence epilepsy respond to ketogenic diets? *J Child Neurol*. 2011;26(2):160–5.
 101. Stainman RS, Turner Z, Rubenstein JE, Kossoff EH. Decreased relative efficacy of the ketogenic diet for children with surgically approachable epilepsy. *Seizure*. 2007;16(7):615–9.
 102. Jung DE, Kang HC, Kim HD. Long-term outcome of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy with focal malformation of cortical development. *Pediatrics*. 2008;122(2).
 103. Caraballo R, Noli D, Cachia P. Epilepsy of infancy with migrating focal seizures: Three patients treated with the ketogenic diet. *Epileptic Disord*. 2015;17(2):194–7.
 104. Kelley SA, Kossoff EH. How effective is the ketogenic diet for electrical status epilepticus of sleep? *Epilepsy Res [Internet]*. 2016;127:339–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.09.018>
 105. Busch V, Gempel K, Hack A, Müller K, Vorgerd M, Lochmüller H, et al. Treatment of glycogenosis type V with ketogenic diet [1]. *Ann Neurol*. 2005;58(2):341.
 106. Kossoff EH, Henry BJ, Cervenka MC. Efficacy of dietary therapy for juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav [Internet]*. 2013;26(2):162–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.11.007>
 107. Cardinali S, Canafoglia L, Bertoli S, Franceschetti S, Lanzi G, Tagliabue A, et al. A pilot study of a ketogenic diet in patients with Lafora body disease. *Epilepsy Res*. 2006;69(2):129–34.
 108. Bergqvist AGC, Chee CM, Lutchka LM, Brooks-Kayal AR. Treatment of acquired epileptic aphasia with the ketogenic diet. *J Child Neurol*. 1999;14(11):696–701.
 109. Lemmon ME, Terao NN, Ng YT, Reisig W, Rubenstein JE, Kossoff EH. Efficacy of the ketogenic diet in Lennox-Gastaut syndrome: A retrospective review of one institution's experience and summary of the literature. *Dev Med Child Neurol*.

- 2012;54(5):464–8.
110. Swoboda KJ, Specht L, Jones HR, Shapiro F, DiMauro S, Korson M. Infantile phosphofructokinase deficiency with arthrogryposis: Clinical benefit of a ketogenic diet. *J Pediatr.* 1997;131(6):932–4.
 111. Lanzi G, Longaretti F, Romeo A, Capovilla G, Poma OC, Granocchio E, et al. Ketogenic Diet in Rett Syndrome Treatment of Rett syndrome with the ketogenic diet has been Edith Riemann , RD. *J Child Neurol.* 2003;18(1):74–5.
 112. Giampietro PF, Schowalter DB, Merchant S, Campbell LR, Swink T, Roa BB. Widened clinical spectrum of the Q128P MECP2 mutation in Rett syndrome. *Child's Nerv Syst.* 2006;22(3):320–4.
 113. Report C. Carbamazepine-induced IgG1 and IgG2 deficiency associated with B cell maturation defect. *Seizure.* 2004;1311(03):187–90.
 114. Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP. A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia.* 2006 Feb;47(2):421–4.
 115. Thompson L, Fecske E, Salim M, Hall A. Use of the ketogenic diet in the neonatal intensive care unit-Safety and tolerability. *Epilepsia.* 2017 Feb;58(2):e36–9.
 116. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Gröppel G, Mühlebner A, Samuelli S, et al. The ketogenic diet in infants--Advantages of early use. *Epilepsy Res.* 2015 Oct;116:53–8.
 117. Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, Lee JS, Kim JT, Kim HD, et al. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia.* 2016;57(1):51–8.
 118. Pfeifer HH, Thiele EA, Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, et al. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology.* 2006 Dec;65(11):421–4.
 119. Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(6).
 120. van Berkel AA, IJff DM, Verkuyl JM. Cognitive benefits of the ketogenic diet in patients with epilepsy: A systematic overview. *Epilepsy Behav [Internet].* 2018;87:69–77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.004>
 121. Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, Hladky HD, Freeman JM, Vining EPG. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2002 Oct;43(10):1168–71.
 122. Shaaban S, Al-Beltagi M, El Rashidy O, Nassar M, El Gendy Y. Ketogenic diet in childhood epilepsy: clinical algorithm in a tertiary care center. *Front Pediatr [Internet].* 2023;11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2023.1221781>
 123. Bergqvist AGC, Schall JI, Gallagher PR, Cnaan A, Stallings VA. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia.* 2005 Nov;46(11):1810–9.
 124. Wijnen BFM, de Kinderen RJA, Lambrechts DAJE, Postulart D, Aldenkamp AP, Majoie MHJM, et al. Long-term clinical outcomes and economic evaluation of the

- ketogenic diet versus care as usual in children and adolescents with intractable epilepsy. *Epilepsy Res* [Internet]. 2017;132:91–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920121116302078>
125. Lambrechts DAJE, de Kinderen RJA, Vles JSH, de Louw AJA, Aldenkamp AP, Majoie HJM. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2017 Feb 1;135(2):231–9. Available from: <https://doi.org/10.1111/ane.12592>
 126. Kossoff EH, Laux LC, Blackford R, Morrison PF, Pyzik PL, Hamdy RM, et al. When do seizures usually improve with the ketogenic diet? *Epilepsia*. 2008 Feb;49(2):329–33.
 127. Taub KS, Kessler SK, Bergqvist AGC. Risk of seizure recurrence after achieving initial seizure freedom on the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):579–83.
 128. Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2006 Dec;48(12):978–81.
 129. Patel A, Pyzik PL, Turner Z, Rubenstein JE, Kossoff EH. Long-term outcomes of children treated with the ketogenic diet in the past. *Epilepsia*. 2010 Jul;51(7):1277–82.
 130. Kossoff EH, Henry BJ, Cervenka MC. Transitioning pediatric patients receiving ketogenic diets for epilepsy into adulthood. *Seizure*. 2013 Jul;22(6):487–9.
 131. Kang H-C, Lee YJ, Lee JS, Lee EJ, Eom S, You SJ, et al. Comparison of short- versus long-term ketogenic diet for intractable infantile spasms. *Epilepsia*. 2011 Apr;52(4):781–7.
 132. Kossoff EH, Al-Macki N, Cervenka MC, Kim HD, Liao J, Megaw K, et al. What are the minimum requirements for ketogenic diet services in resource-limited regions? Recommendations from the International League Against Epilepsy Task Force for Dietary Therapy. *Epilepsia*. 2015;56(9):1337–42.
 133. El-Rashidy OF, Nassar MF, Abdel-Hamid IA, Shatla RH, Abdel-Hamid MH, Gabr SS, et al. Modified Atkins diet vs classic ketogenic formula in intractable epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2013 Dec;128(6):402–8.
 134. Kim SH, Shaw A, Blackford R, Lowman W, Laux LC, Millichap JJ, et al. The ketogenic diet in children 3 years of age or younger: a 10-year single-center experience. *Sci Rep*. 2019 Jun;9(1):8736.
 135. Kang HC, Kim YJ, Kim DW, Kim HD. Efficacy and safety of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy: Korean multicentric experience. *Epilepsia*. 2005 Feb;46(2):272–9.
 136. Liu Y, Wan J, Gao Z, Xu L, Kong L. Ketogenic diet and growth in Chinese infants with refractory epilepsy. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2021;30(1):113–21.
 137. Furth SL, Casey JC, Pyzik PL, Neu AM, Docimo SG, Vining EP, et al. Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. *Pediatr Nephrol*. 2000 Nov;15(1–2):125–8.
 138. Doksöz Ö, Çeleğen K, Güzel O, Yılmaz Ü, Uysal U, İşgüder R, et al. The Short-Term Effects of Ketogenic Diet on Cardiac Ventricular Functions in Epileptic Children. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2015;53(3):233-237.e1. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088789941500288X>

139. Kapetanakis M, Liuba P, Odermarsky M, Lundgren J, Hallböök T. Effects of ketogenic diet on vascular function. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2014 Jul;18(4):489–94.
140. Doksöz Ö, Çeleğen K, Güzel O, Yılmaz Ü, Uysal U, İşgüder R, et al. The Short-Term Effects of Ketogenic Diet on Cardiac Ventricular Functions in Epileptic Children. *Pediatr Neurol.* 2015;53(3):233-237.e1.
141. Garcia-Penas JJ. [Epilepsy, cognition and ketogenic diet]. *Rev Neurol.* 2018 Mar;66(S01):S71–5.
142. Luat AF, Coyle L, Kamat D. The Ketogenic Diet: A Practical Guide for Pediatricians. *Pediatr Ann.* 2016 Dec;45(12):e446–50.
143. Armeno M, Araujo C, Sotomontesano B, Caraballo RH. [Update on the adverse effects during therapy with a ketogenic diet in paediatric refractory epilepsy]. *Rev Neurol.* 2018 Mar;66(6):193–200.
144. Maydell B V, Wyllie E, Akhtar N, Kotagal P, Powaski K, Cook K, et al. Efficacy of the ketogenic diet in focal versus generalized seizures. *Pediatr Neurol.* 2001 Sep;25(3):208–12.
145. Nordli DRJ, Kuroda MM, Carroll J, Koenigsberger DY, Hirsch LJ, Bruner HJ, et al. Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics.* 2001 Jul;108(1):129–33.
146. Pires ME, Ilea A, Bourel E, Bellavoine V, Merdariu D, Berquin P, et al. Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first-line treatments: an open prospective study. *Epilepsy Res.* 2013 Jul;105(1–2):189–94.
147. Wirrell E, Eckert S, Wong-Kisiel L, Payne E, Nickels K. Ketogenic Diet Therapy in Infants: Efficacy and Tolerability. *Pediatr Neurol.* 2018 May;82:13–8.
148. Villeneuve N, Pinton F, Bahi-Buisson N, Dulac O, Chiron C, Nabbout R. The ketogenic diet improves recently worsened focal epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2009 Apr;51(4):276–81.
149. Caraballo RH, Flesler S, Armeno M, Fortini S, Agostinho A, Mestre G, et al. Ketogenic diet in pediatric patients with refractory focal status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2014 Dec;108(10):1912–6.
150. Coppola G, Veggiotti P, Cusmai R, Bertoli S, Cardinali S, Dionisi-Vici C, et al. The ketogenic diet in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: an Italian multicentric experience. *Epilepsy Res.* 2002 Feb;48(3):221–7.
151. Kumada T, Miyajima T, Oda N, Shimomura H, Saito K, Fujii T. Efficacy and tolerability of modified Atkins diet in Japanese children with medication-resistant epilepsy. *Brain Dev.* 2012 Jan;34(1):32–8.
152. Ismayilova N, Leung M-A, Kumar R, Smith M, Williams RE. Ketogenic diet therapy in infants less than two years of age for medically refractory epilepsy. *Seizure.* 2018 Apr;57:5–7.
153. Dahlin M, Hjelte L, Nilsson S, Amark P. Plasma phospholipid fatty acids are influenced by a ketogenic diet enriched with n-3 fatty acids in children with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007 Feb;73(2):199–207.
154. Larson AM, Pfeifer HH, Thiele EA. Low glycemic index treatment for epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res.* 2012 Mar;99(1–2):180–2.

155. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Vining EPG, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics*. 2002 May;109(5):780–3.
156. Vehmeijer FOL, van der Louw EJTM, Arts WFM, Catsman-Berrevoets CE, Neuteboom RF. Can we predict efficacy of the ketogenic diet in children with refractory epilepsy? *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. 2015 Nov;19(6):701–5.

8. Anexos

Anexo 1. Informe de conformación del grupo desarrollador, mapeo de actores y convocatoria a espacios de participación

Introducción

8.1.

La participación en salud, al ser interdependiente de la realización efectiva del derecho a la salud, permite a los diferentes actores sociales asumir la responsabilidad y el compromiso de hacer parte de las deliberaciones y discusiones sobre los problemas en salud que afectan a la comunidad (1).

En este marco, el IETS favorece el involucramiento de actores interesados en los proyectos que ejecuta, pues configura una participación muy importante, en la medida en que los espacios de deliberación con las partes interesadas son clave para la obtención de datos relevantes en la definición de aspectos centrales del proceso y que no son necesariamente identificables en la literatura (2). En términos generales, se espera que los expertos aporten datos cuantitativos, cualitativos, experiencia y conocimiento derivado de la práctica alrededor del tema en particular (3) y, de esta forma, orientar de mejor manera los procesos de toma de decisiones en salud (2).

Para el caso específico de los lineamientos, al ser documentos incluyen recomendaciones basadas en la evidencia sobre las mejores prácticas en el uso racional de tecnologías en salud, promoviendo mejores resultados en salud y procurando la estandarización de la práctica clínica; se requiere de la participación de los actores competentes en el tema para apoyar la construcción del alcance, las preguntas de investigación y la definición de las recomendaciones a incluir. Así, la participación tiene un alcance determinado y se da en momentos específicos: es una participación consultiva en la que los actores expresan voluntaria y libremente sus ideas, opiniones y posturas respecto del tema por el cual fueron convocados (2) y acompañan el proceso desde su trayectoria y experiencia clínica.

En este punto, es necesario mencionar que los actores deben ser expertos en el uso de la tecnología sanitaria en tanto se requiere de su experiencia para poder apoyar el desarrollo de los lineamientos: los expertos son considerados como personas eruditas en un tema o métodos, que cuentan, además, con la formación y trayectoria suficiente para ser reconocidos como conocedores en profundidad (4).

Con este panorama, el punto de partida del involucramiento o participación de actores fue la definición del experto o expertos que acompañarían al grupo desarrollador (GD) a cargo de los lineamientos y el cual está compuesto principalmente por profesionales de

epidemiología⁸. Para esto, se hizo una identificación preliminar de partes interesadas que podrían delegar expertos clínicos para apoyar al GD y se buscaron expertos independientes que quisieran participar en estos lineamientos.

Posteriormente, se desarrolló un mapeo de actores para la convocatoria a los espacios de participación consultiva: el primer espacio fue la socialización de consenso de expertos en el que se validaron las preguntas para orientar las búsquedas de evidencia y el alcance de los lineamientos; para el segundo espacio, que en este caso se desarrolló con la metodología de panel de consenso de expertos, se amplió el mapeo para incluir a gremios de las instituciones prestadoras de salud.

Teniendo en cuenta lo anterior, el presente informe describe la gestión de los espacios participativos en el desarrollo de los Lineamientos para el uso de alimentos con propósito médico especial (APME) con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos en población pediátrica.

Metodología de convocatoria

Mapeo de los actores

Como punto de partida se entenderá por actores aquellos grupos u organizaciones que pueden proveer información relevante sobre la perspectiva de los grupos que representan y que pueden ser afectados por la decisión; también son aquellos que, en un rol consultivo, pueden contribuir a las acciones u objetivos de una organización, proyecto o política en salud (5). Justamente, en relación con este rol consultivo en las evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), los actores pueden aportar sus conocimientos, experiencias y percepciones en diferentes espacios de participación en los que brindan información relevante y contribuyen a contextualizar los hallazgos de las síntesis de la evidencia (2).

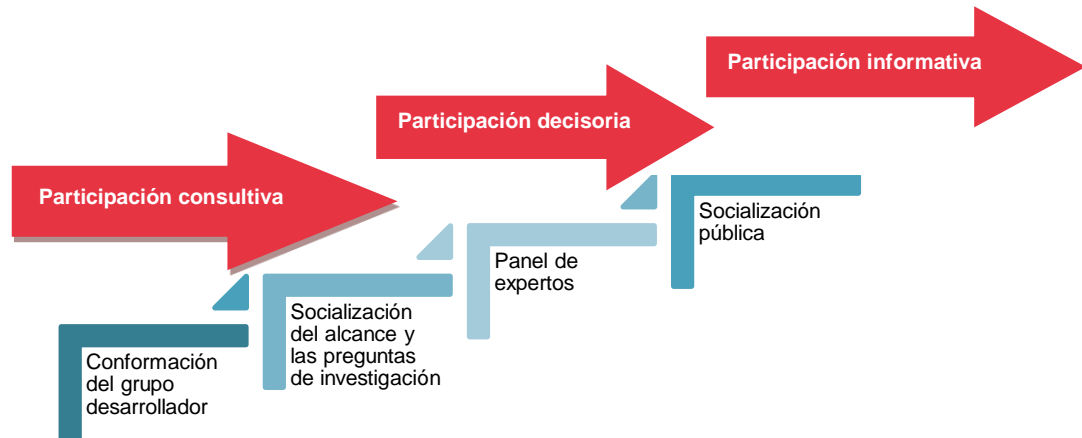
En este escenario, el involucramiento de los actores en ETS (como la construcción de lineamientos, protocolos o demás herramientas de estandarización de práctica clínica), responde a tres preguntas básicas: a) a quién involucrar; b) cómo sería dicho involucramiento; y c) y en qué involucrar a los actores identificados (5).

Con esta perspectiva, los procesos de gestión de espacios participativos para la construcción de herramientas de estandarización y uso racional de tecnologías sanitarias, como lo son los lineamientos, se basan en una aproximación concreta a los actores interesados que está en función del reconocimiento de las necesidades técnicas del proceso. En otras palabras, los espacios participativos se desarrollan a partir de un mapeo de actores que permite una identificación y priorización adecuada de aquellos actores que son pertinentes en el involucramiento (4), y que va evolucionando conforme el proceso técnico de búsqueda, síntesis y valoración de la evidencia.

⁸ Esta composición varía según la temática incluida en los lineamientos. Se puede complementar el equipo con otros profesionales de la salud o del sector salud.

Así las cosas, para los lineamientos en referencia, el mapeo de los actores se desarrolló incrementalmente teniendo presente quiénes debían involucrarse en este proceso, cómo sería este involucramiento y cuál sería su objetivo:

Ilustración 1. Etapas de mapeo de actores



Fuente: elaboración propia.

Con esta gráfica se ilustra las fases del desarrollo del mapeo de actores para estos lineamientos. En un primer momento, se hizo una identificación de las organizaciones que podrían delegar expertos clínicos expertos en el uso de la tecnología sanitaria y que participarían en espacios consultivos con el equipo de metodólogos para apoyar el proceso de construcción de la estrategia de búsqueda de la evidencia. Posteriormente, el mapeo se amplió a otros actores interesados que pudieran acompañar un espacio consultivo de socialización del alcance de los lineamientos y de ajuste de las preguntas que orientaron las búsquedas de la evidencia. Luego se amplió el mapeo para lograr delegados expertos en el uso de la tecnología sanitaria que pudieran votar y decidir sobre los lineamientos a incluir en el documento final. Y, finalmente, se espera desarrollar una socialización pública (luego de la aprobación final por parte del Ministerio de Salud y Protección Social) a todos los actores interesados.

Como se observa, el mapeo de actores se flexibiliza conforme las necesidades técnicas, pero está enfocado al cumplimiento del objetivo de contar con la participación pertinente de actores directamente relacionados con la práctica clínica y la prescripción de los APME, y quienes serán los usuarios finales de los lineamientos.

Ampliando el detalle de qué actores fueron contemplados en este proceso, en la conformación del del GD, se identificó a la Sociedad Colombiana de Pediatría (SCP), a la Asociación Colombiana de Nutrición Clínica (ACNC) y al Colegio Colombiano de Nutricionistas y Dietistas (COLNUD) como las sociedades científicas clave en el desarrollo de los lineamientos. Así mismo, se requirió delegados expertos a la Fundación Hospital de la Misericordia (HOMI) y un perfil de epileptólogo en niños a la Asociación Colombiana de

Neurología Infantil (ASCONI) para complementar el GD. Entre los primeros delegados se encontraba la Dra. Adelina Restrepo, actual secretaria de COLNUD; no obstante, declinó su participación. Por este motivo, se buscó otra experta sugerida por el mismo GD dada su experiencia en el uso de APME. Con este ajuste, a continuación, se presentan los expertos clínicos que aceptaron ser parte del GD:

Tabla 17. Expertos del grupo desarrollador

Organización que delega	Delegado	Perfil
Colegio Colombiano de Nutricionistas y Dietistas (Colnud)	Sindy Marcela Domínguez López	Nutricionista dietista. Diplomada en nutrición clínica del adulto. Diplomada en nutrición avanzada-terapia médica nutricional en malnutrición y patologías crónicas. Colegiada COLNUD y ACNC.
Asociación Colombiana de Nutrición Clínica (ACNC)	Jorge Eliécer Botero López	Médico cirujano. Magíster en nutrición clínica. Docente de medicina en la Universidad EIA. Investigador asociado del Grupo de investigación en ciencias médicas de la escuela de ciencias de la vida, Universidad EIA.
Experta independiente	Lesly Alexandra Bohórquez Jiménez	Nutricionista dietista. Especialista en gerencia de la calidad en salud. Especialista en gerencia financiera. Diplomada en nutrición en el manejo integral del paciente adulto.
Sociedad Colombiana de Pediatría (SCP) – Regional Bogotá	María Lucía Mesa Rubio	Actual presidente de la regional Bogotá de la Sociedad Colombiana de Pediatría. Médica cirujana. Especialista en pediatría. Magíster en género, sociedad y política.
Asociación Colombiana de Neurología Infantil (ASCONI)	Milton David Herrera Ramírez	Médico cirujano. Especialista en neurología pediátrica. Especialista en epileptología. Especialista en docencia universitaria. Especialista en epidemiología.

Fuente: elaboración propia.

Paralelamente, el Ministerio de Salud y Protección Social delegó a los siguientes profesionales para acompañar el proceso:

Tabla 18. Delegados del Ministerio de Salud y Protección Social

Dependencia	Delegado	Perfil
Dirección de Promoción y Prevención	Luis Carlos Garay Quintero	Nutricionista dietista.
Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud	Dolores Amparo Valderrama Báez	Médica cirujana. Especialista en administración hospitalaria y especialista en Alta Gerencia del sistema de seguridad social.
Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud	Gustavo Adolfo Morán Cortina	Químico farmacéutico. Especialista en Gerencia de gobierno y gestión pública

Fuente: elaboración propia.

En la siguiente tabla se relacionan los actores identificados para la realización de los paneles para la definición y votación de los lineamientos APME, tanto para la población pediátrica como para la población adulta:

Tabla 19. Actores identificados en el mapeo

Actor / Parte interesada	Rol	Pertinencia (respecto al objetivo del involucramiento)
Colegio Colombiano de Nutricionistas y Dietistas (COLNUD)	Es la organización que agremia a los nutricionistas dietistas en Colombia. Defienden y representan los intereses profesionales de los colegiados (6).	Pertinente, en tanto agremia a profesionales que prescriben APME.
Asociación Colombiana de Nutrición Clínica (ACNC)	Agremia a los profesionales de salud que promueven la salud nutricional. Tiene 1078 miembros en la actualidad de diversas profesiones de la salud (7).	Pertinente, en tanto agremia a profesionales que prescriben APME.
Asociación Colombiana de Dietistas y Nutricionistas (ACODIN)	Agremia y representar intereses profesionales de los nutricionistas y dietistas.	Pertinente, en tanto agremia a profesionales que prescriben APME.
Centro Latinoamericano de Nutrición (CELAN)	Es un centro que se encarga de formar profesionales en nutrición. Solicitaron formalmente ser tenidos en cuenta en la convocatoria.	No es pertinente. Si bien es un actor relevante, su relación directa con la industria que produce y comercializa APME, le puede restar legitimidad al proceso.
Asociación Colombiana de Facultades de Nutrición y Dietética (ACOFANUD)	Asociación académica que promueve la participación en las políticas relacionadas con salud nutricional (8). Agremia a las facultades y programas de nutrición y dietética del país.	Pertinente, en tanto agremia a profesionales que prescriben APME.
Sociedad Colombiana de Pediatría (SCP)	Agremia y representa los intereses de los pediatras del país.	Pertinente, en tanto agremia a profesionales que prescriben APME.
Asociación Colombiana de Neurología Infantil (ASCONI)	Agremia y representa los intereses de los neuropediatras, especialidad clínica clave para estos lineamientos.	Pertinente, en tanto agremia a profesionales que prescriben APME.
Colegio Colombiano de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (COLGAHNP)	Esta asociación agrupa diversas profesiones de la salud dedicados a la nutrición pediátrica.	Pertinente, en tanto agremia a profesionales que prescriben APME.
Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo (AMCI)	Esta asociación agrupa diversas profesiones de la salud. Cuenta con una sección dedicada a metabolismo y nutrición clínica	Pertinente, en tanto agremia a profesionales que prescriben APME.
Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI)	Esta sociedad representa a los especialistas en medicina interna.	Pertinente, en tanto agremia a profesionales que prescriben APME.
Sociedad Colombiana de Médicos Generales (SOCOMEG)	Este gremio representa a los médicos generales, profesionales que tienen un rol relevante en la prescripción de APME.	Pertinente, en tanto agremia a profesionales que prescriben APME.
Colegio Médico Colombiano (CMC)	Un gremio relevante que agrupa a médicos de todas las especialidades.	Pertinente, en tanto agremia a profesionales que prescriben APME.
ACEMI y Gestarsalud	Son los gremios que representan a las entidades promotoras de salud (EPS) del régimen contributivo y subsidiado. Son claves para entender cómo se prescriben los APME.	Pertinentes, en tanto tienen un rol clave en la autorización y prescripción de los APME.

ACESI, ACHC y UNIPS	Son los gremios que representan a las instituciones prestadoras de salud (IPS) tanto públicas como privadas.	Pertinentes, en tanto agremian a profesionales que prescriben APME.
Cámara de la Industria Farmacéutica-Cámara de Comercio Colombiano Americana (AMCHAN)	Gremio que representa empresas productoras y comercializadores de APME.	No es pertinente, en tanto representan intereses comerciales que pueden restar legitimidad y objetividad en la definición de los lineamientos.
Comité de APME de la Cámara de la Industria de Alimentos de la ANDI	Agrupación a las empresas productoras y comercializadores de APME.	No es pertinente, en tanto representan intereses comerciales que pueden restar legitimidad y objetividad en la definición de los lineamientos.
Ministerio de Salud y Protección Social	Es la autoridad sanitaria del país y el financiador del desarrollo de estos lineamientos.	Pertinente. Es la máxima autoridad sanitaria y es el financiador del proceso. Participa como observador.
INVIMA	Es la organización a cargo de registros sanitarios, vigilancia sanitaria y control de la calidad de tecnologías sanitarias.	No es pertinente. La información que se requiere del INVIMA se puede obtener como fuente secundaria.
Secretarías de Salud – Referentes de seguridad alimentaria y nutricional	Son referentes a cargo de las políticas de seguridad alimentaria y nutricional en los territorios.	No son pertinentes. Si bien su experiencia es importante, el objetivo de los espacios de participación se enfoca en recoger la percepción de quienes tienen una labor más clínica.

Fuente: elaboración propia.

Para el proceso de socialización de los lineamientos finales, una vez verificado el producto final por parte del ministerio, se realizará la divulgación ampliada a diferentes actores interesados por medio de una estrategia de webinar. La siguiente tabla muestra el mapeo de actores para este espacio de participación:

Tabla 20. Actores identificados para proceso de socialización

Actor / Parte interesada	Rol
Colegio Colombiano de Nutricionistas y Dietistas (COLNUD)	Es la organización que agremia a los nutricionistas dietistas en Colombia. Defienden y representan los intereses profesionales de los colegiados (6).
Asociación Colombiana de Nutrición Clínica (ACNC)	Agremia a los profesionales de salud que promueven la salud nutricional. Tiene 1078 miembros en la actualidad de diversas profesiones de la salud (7).
Asociación Colombiana de Dietistas y Nutricionistas (ACODIN)	Agremia y representar intereses profesionales de los nutricionistas y dietistas.
Centro Latinoamericano de Nutrición (CELAN)	Es un centro que se encarga de formar profesionales en nutrición. Solicitaron formalmente ser tenidos en cuenta en la convocatoria.

Asociación Colombiana de Facultades de Nutrición y Dietética (ACOFANUD)	Asociación académica que promueve la participación en las políticas relacionadas con salud nutricional (8). Agremia a las facultades y programas de nutrición y dietética del país.
Sociedad Colombiana de Pediatría (SCP)	Agremia y representa los intereses de los pediatras del país.
Asociación Colombiana de Neurología Infantil (ASCONI)	Agremia y representa los intereses de los neuropediatras, especialidad clínica clave para estos lineamientos.
Colegio Colombiano de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (COLGAHNP)	Esta asociación agrupa diversas profesiones de la salud dedicados a la nutrición pediátrica.
Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo (AMCI)	Esta asociación agrupa diversas profesiones de la salud. Cuenta con una sección dedicada a metabolismo y nutrición clínica
Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI)	Esta sociedad representa a los especialistas en medicina interna.
Sociedad Colombiana de Médicos Generales (SOCOMEG)	Este gremio representa a los médicos generales, profesionales que tienen un rol relevante en la prescripción de APME.
Colegio Médico Colombiano (CMC)	Un gremio relevante que agrupa a médicos de todas las especialidades.
ACEMI y Gestarsalud	Son los gremios que representan a las entidades promotoras de salud (EPS) del régimen contributivo y subsidiado. Son claves para entender cómo se prescriben los APME.
ACESI, ACHC y UNIPS	Son los gremios que representan a las instituciones prestadoras de salud (IPS) tanto públicas como privadas.
Cámara de la Industria Farmacéutica-Cámara de Comercio Colombo Americana (AMCHAN)	Gremio que representa empresas productoras y comercializadores de APME.
Comité de APME de la Cámara de la Industria de Alimentos de la ANDI	Agrupa a las empresas productoras y comercializadores de APME.
Facultades y programas de nutrición	Representa la academia en su rol de formación de profesionales
ACESI	Corresponde a la asociación colombiana de empresas sociales del Estado y de hospitales públicos.
ACHC	LA Asociación Colombiana de Hospitales y Clínicas agremia las IPS privadas del país.

INVIMA	Es la organización a cargo de registros sanitarios, vigilancia sanitaria y control de la calidad de tecnologías sanitarias.
Secretarías de Salud – Referentes de seguridad alimentaria y nutricional	Son referentes a cargo de las políticas de seguridad alimentaria y nutricional en los territorios a partir de base de datos facilitada por el Ministerio de Salud y Protección Social.
Ciudadanía en general	Dada la modalidad de socialización, se ampliará a través de redes para todos aquellos que sientan un interés en conocer el resultado del lineamiento.

Fuente: elaboración propia

Convocatoria

La convocatoria para los lineamientos se organizó en tres momentos. En un primer momento se buscaron los delegados para la conformación del GD. Posteriormente, se realizó la invitación a la socialización de consenso de expertos para la validación del alcance y las preguntas de los lineamientos. Finalmente, la convocatoria ampliada para el panel de definición de lineamientos se hizo de forma que se procurara la representatividad y la adecuada participación de expertos clínicos en el tema, teniendo como base el mapeo de actores previamente ilustrado. En la siguiente tabla se refieren los actores delegados, adicionales a los expertos del GD:

Tabla 21. Expertos participantes delegados

No.	Organización que delega	Delegado	Perfil
1	Asociación Colombiana de Nutrición Clínica (ACNC)	Olga Lucía Pinzón Espitia	Nutricionista dietista. Especialista en promoción de la salud y desarrollo humano. Magíster en administración en salud. Magíster en dirección. Doctora en ciencias de la dirección. Docente de la Universidad Nacional de Colombia. Secretaria ejecutiva de ACNC.
2		Janeth Barbosa Barbosa	Nutricionista dietista. Magíster en epidemiología. Miembro de la Junta Directiva de ACNC.
3		Erika Aguirre Marulanda	Nutricionista dietista. Especialista en docencia universitaria. Candidata a magíster en gerencia de organizaciones en salud.
4		Nelly Patricia Castillejo Padilla	Nutricionista dietista. Magíster en gastroenterología y nutrición pediátrica.
5	Asociación Colombiana de Neurología Infantil (ASCONI)	Laura Victoria Guio Mahecha	Médica cirujana. Especialista en neurología pediátrica. Fellowship de epileptología.
6	Cosmitet IPS Experta independiente	Laura Marcela Quiñones Caicedo	Nutricionista dietista. Experiencia clínica en atención de pacientes con terapia nutricional enteral y parenteral.

No.	Organización que delega	Delegado	Perfil
7		Claudia Verónica Cárdenas Sterling	Nutricionista dietista. Diplomada en nutrición clínica pediátrica y neonatal.
8	Capital Salud EPS	María Inés Restrepo Restrepo	Médica cirujana. Especialista en pediatría. Especialista en gerencia de la calidad y auditoría en salud.
9	EPS Familiar de Colombia	Diana Carolina Melo Porras	Química farmacéutica. Especialista y magister en economía de salud.
10	Mutual Ser EPS	Gina María Heredia Ochoa	Enfermera. Garante de la prestación efectiva del servicio de salud financiados y no financiados, responsable de las herramientas tecnológicas que permiten articulación entre la red prestadora y la EPS.
11	Asociación de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo	Bladimir Alejandro Gil Valencia	Médico cirujano. Especialista en medicina crítica y cuidados intensivos. Especialista en anestesia y reanimación. Magíster en epidemiología.
12	Asociación Colombiana de Clínicas y Hospitales	Karen Yuritz Vega Ospina	Nutricionista dietista. Formación en tamizaje nutricional adultos y pediátrico.
13		María de los Ángeles García Hernández	Nutricionista dietista. Formación en manejo de la desnutrición aguda, moderada y severa en población pediátrica.

Fuente: elaboración propia.

Desarrollo de los espacios participativos

El primer espacio de participación consultiva se realizó el día 27 de septiembre a las 5:00 PM por la plataforma Microsoft Teams. Para este espacio se hizo una convocatoria unificada tanto para los lineamientos de uso de APME en adultos, como en población pediátrica. En la siguiente tabla se da cuenta de los asistentes al espacio integrado para todos los lineamientos APME:

Tabla 22. Trazabilidad de asistencia de primer espacio participativo

No.	Organización que representa	Nombre del participante
1		Jorge Eliécer Botero López
2	Asociación Colombiana de Nutrición Clínica (ACNC)	Nelly Patricia Castillejo Padilla
3		Janeth Barbosa Barbosa
4	Experta independiente	Lesly Alexandra Bohórquez Jiménez
5	Colegio Colombiano de Nutricionistas y Dietistas (COLNUD)	Sindy Marcela Domínguez López
6	Asociación Colombiana de Neurología Infantil (ASCONI)	Laura Victoria Guio Mahecha
7		Milton David Herrera Ramírez
8	Cosmitet IPS	Laura Marcela Quiñones Caicedo
9	Experta independiente	Claudia Verónica Cárdenas Sterling
10	Capital Salud EPS	María Inés Restrepo Restrepo
11	EPS Familiar de Colombia	Diana Carolina Melo Porras
12	Mutual Ser EPS	Gina María Heredia Ochoa
13		Luis Hernando Tocarruncho Ariza
14	Ministerio de Salud y Protección Social	Gustavo Adolfo Morán Cortina
15		William Ferney Montaña Chaparro
16		Liliana Isabel Boude Figueredo

No.	Organización que representa	Nombre del participante
17		Sandra Milena Acevedo
18		Dolores Amparo Valderrama Báez
19		Anny Patricia Roza Morales
20		Adriana Robayo
21		Fabio Sierra
22		Johanna Echeverry
23		Allan Solano
24		Diana Chávez
25		Diana Segura
26		Ginna Saavedra
27	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud	Johana Moreno Drada
28		Diana López Orozco
29		Karla Jimena Ortiz Lozano
30		Eliana Barón Velasco
31		Juan Camilo Vargas
32		Ana Isabel Vallejo
33		Andrea Lara

Fuente: elaboración propia.

Luego de este primer espacio, se convocó a panel virtual de expertos se realizó el día 5 de diciembre a las 6:00 PM. A continuación, se relacionan los participantes de este espacio:

Tabla 23. Trazabilidad de asistencia de segundo espacio participativo

No.	Organización que representa	Nombre del participante
1		Jorge Eliécer Botero López
2		Janeth Barbosa Barbosa
3	Asociación Colombiana de Nutrición Clínica (ACNC)	Erika Aguirre Marulanda
4		Olga Lucía Pinzón Espitia
5	Experta independiente	Lesly Alexandra Bohórquez Jiménez
6	Colegio Colombiano de Nutricionistas y Dietistas (COLNUD)	Sindy Marcela Domínguez López
7	Asociación Colombiana de Neurología Infantil (ASCONI)	Milton David Herrera Ramírez
8	Cosmitet IPS	Laura Marcela Quiñones Caicedo
9	Experta independiente	Claudia Verónica Cárdenas Sterling
10	Asociación de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo	Bladimir Alejandro Gil Valencia
11		Gustavo Adolfo Morán Cortina
12	Ministerio de Salud y Protección Social	Liliana Isabel Boude Figueredo
13		Adriana Robayo
14		Fabio Sierra
15		Johanna Echeverry
16		Adriana Betancourt
17		Diana Chávez
18		Diana Segura
19	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud	Johana Moreno Drada
20		Diana López Orozco
21		Eliana Barón Velasco
22		Ana Isabel Vallejo
23		Carol Zárate
24		Lorena Mesa
25		Juan Carlos Alzate

Fuente: elaboración propia.

La doctora Laura Guio de ASCONI participó del panel con su votación de forma asincrónica.

Gestión de los conflictos de intereses

Se parte de entender los conflictos de intereses (CDI) como aquellas “*posibles situaciones de orden moral, intelectual y económico que pueden impedirle a una persona actuar en forma objetiva e independiente, ya sea porque le resulte particularmente conveniente, le sea personalmente beneficioso o porque sus familiares en los grados indicados en la ley se vean igualmente beneficiados*” (9). En otras palabras, los conflictos de intereses son las tensiones que existen cuando los intereses privados pueden llegar a prevalecer sobre los intereses generales, colectivos o públicos (10).

En el IETS se ha establecido la política de transparencia mediante la cual se busca gestionar de forma adecuada los potenciales conflictos de intereses, asegurando la legitimidad y la transparencia de todos los procesos que el IETS tiene a su cargo, especialmente garantizando que quienes participen en los procesos no tengan intereses que puedan afectar su objetividad o incidir en las recomendaciones a favor de sus intereses personales (11).

El proceso de identificación y gestión de los CDI potenciales inicia con la declaración de estos por parte de los participantes. Para ello, el IETS dispone de un formato electrónico cuyo enlace se puede ver aquí: <http://herramientas.iets.org.co/declaracion/home.aspx> Una vez los participantes han diligenciado el formato de declaración de CDI, la información entregada es analizada por parte del Comité de gestión de los conflictos de intereses con el fin de identificar, tipificar y gestionar los potenciales conflictos.

Para la adecuada gestión de los conflictos, la deliberación del comité parte del reconocimiento la inevitable tensión entre procurar el derecho a la participación y, al mismo tiempo, generar condiciones adecuadas que no les resten legitimidad, validez y confiabilidad a la emisión de recomendaciones que se generan desde el IETS (10).

También se toman en cuenta los hechos con vigencia de dos años hacia atrás del momento en el que se hace la declaración, así como las características de los procesos o proyectos en los que las personas participarán o ejercerán sus funciones. Valorando caso a caso, se tipifican los conflictos de intereses (si son financieros, no financieros, personales u organizacionales), y se valora la experticia en función del tema utilizando una matriz que facilita el análisis y la ponderación de la experticia y del conflicto potencial (10).

Para los casos en los que la información consignada en los formatos no es suficiente, se solicita la aclaración respectiva por correo electrónico. Las respuestas enviadas por los actores también son tenidas en cuenta como elementos adicionales de análisis.

Con estos elementos de análisis (la experiencia y trayectoria profesional, la declaración de los potenciales CDI y las aclaraciones adicionales), el comité define el alcance de la participación de los actores de acuerdo con los niveles establecidos en la política de transparencia, como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 24. Categorías de participación.

Alcance de la participación	Definición	Implicación
-----------------------------	------------	-------------

Participación	Identifica el conflicto como inexistente. Esta condición ocurre cuando la persona no declara ningún interés en particular o cuando se declara algún interés que no guarda relación específica con el tema, proyecto o proceso.	La persona puede participar en todos los procesos y pasos sin limitaciones.
Limitación parcial	Identifica el conflicto como probable. Esta condición ocurre cuando la persona declara un interés particular que, a consideración del comité, podría afectar la independencia y objetividad de la persona de alguna manera, pero que no le impide completamente su participación en algunas etapas del proceso.	Se limita la participación del individuo en el proceso o procesos relacionados con el interés (específico o no específico) declarado y considerado potencialmente conflictivo. Así, su participación solo se dará en aquellos ámbitos en los que el conflicto no se materialice.
Exclusión	Identifica el conflicto como confirmado. Esta situación ocurre cuando el comité identifica un claro conflicto de los intereses de la persona con el proceso en cuestión.	Se considera que, dada la importancia de los intereses declarados y su relación con el tema de interés, el individuo no debe participar ya que pondría en riesgo la validez del y/o la confianza en el proceso.

Fuente: elaborado a partir de política de transparencia (9).

Para los casos en los que la participación es limitada o no puede darse, se delibera sobre los posibles cursos de acción que buscan alcanzar un equilibrio reflexivo (5), lo que quiere decir que se pretende optimizar la experticia y disminuir el riesgo de materialización de los conflictos de intereses, generando recomendaciones de acción.

Con estas consideraciones, se presenta a continuación la síntesis de los resultados del análisis y deliberación del comité de gestión de CDI respecto a los expertos del grupo desarrollador:

Tabla 25. Matriz síntesis de declaración y análisis de conflictos de interés

Nombre	Rol	Intereses Declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de Conflictos de Interés
Lesly Alexandra Bohórquez Jiménez	Experta del grupo desarrollador	Trabaja como coordinadora nacional de gestión de APME	Nutricionista dietista. Especialista en gerencia de la calidad en salud. Especialista en gerencia financiera. Diplomada en nutrición en el manejo integral del paciente adulto.	Conflicto de interés financiero, personal e inespecífico	En el equilibrio reflexivo entre la experiencia y el potencial conflicto, se denota que es una experta clave por su trayectoria en el tema. El comité recomienda que participe no en nombre de la EPS, sino como experta independiente.
Sindy Marcela Domínguez López	Experta del grupo desarrollador	Ha asistido a eventos académicos con patrocinio de	Nutricionista dietista. Diplomada en nutrición clínica del adulto. Diplomada en		En el equilibrio reflexivo entre la experiencia y el potencial

Nombre	Rol	Intereses Declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de Conflictos de Interés
		industrias farmacéuticas.	nutrición avanzada-terapia médica nutricional en malnutrición y patologías crónicas. Formación complementaria en nutrición para condiciones crónicas y experiencia de 4 años como nutricionista. Colegiada COLNUD y ACNC.		conflicto, y conforme la aclaración de la experta que menciona que dichos eventos no han estado relacionados con APME, se concluye que sus potenciales conflictos no están relacionados con el tema, ni con su rol en el proceso. Por esta razón, se le otorga participación completa.
Jorge Eliécer Botero López	Experto del grupo desarrollador	Ninguno	Médico cirujano. Magister en nutrición clínica. Docente de medicina en la Universidad EIA. Investigador asociado del Grupo de investigación en ciencias médicas de la escuela de ciencias de la vida, Universidad EIA.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
María Lucía Mesa Rubio	Experta del grupo desarrollador	Ninguno	Actual presidente de la regional Bogotá de la Sociedad Colombiana de Pediatría. Médica cirujana. Especialista en pediatría. Magister en género, sociedad y política. Más de 30 años de experiencia.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
Milton David Herrera Ramírez	Experto del grupo desarrollador	Asistencia a congresos con patrocinio de industria farmacéutica	Médico cirujano. Especialista en neurología pediátrica. Especialista en epileptología. Especialista en docencia universitaria. Especialista en epidemiología.	Conflicto personal financiero e inespecífico	En el equilibrio reflexivo entre la experiencia y el potencial conflicto, y conforme la aclaración del experto que menciona que su asistencia a los congresos fue en calidad de asistente sin ningún otro

Nombre	Rol	Intereses Declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de Conflictos de Interés
					objetivo, se concluye que su potencial conflicto no está relacionado con el tema, ni con su rol en el proceso. Por esta razón, se le otorga participación completa.
Olga Lucía Pinzón Espitia	Participante	Ponencia patrocinada por una IPS.	Nutricionista dietista. Especialista en promoción de la salud y desarrollo humano. Magíster en administración en salud. Magíster en dirección. Doctora en ciencias de la dirección. Docente de la Universidad Nacional de Colombia. Secretaria ejecutiva de ACNC.	Conflicto personal financiero e inespecífico	En el equilibrio reflexivo entre la experiencia y el potencial conflicto que no tiene relación con su rol en los lineamientos, se le otorga participación completa.
Janeth Barbosa Barbosa	Participante	Ha dado su opinión en el Consenso de proteína en el paciente crítico.	Nutricionista dietista. Magíster en epidemiología. Miembro de la Junta Directiva de ACNC.	Conflicto personal intelectual e inespecífico	En el equilibrio reflexivo entre la experiencia y el potencial conflicto que no tiene relación con su rol en los lineamientos, se le otorga participación completa.
Erika Aguirre Marulanda	Participante	Es empleada de una IPS.	Nutricionista dietista. Especialista en docencia universitaria. Candidata a magíster en gerencia de organizaciones en salud.	Conflicto personal financiero e inespecífico	En el equilibrio reflexivo entre la experiencia y el potencial conflicto que no tiene relación con su rol en los lineamientos, se le otorga participación completa.
Nelly Patricia Castillejo Padilla	Participante	Ninguno	Nutricionista dietista. Magíster en gastroenterología y nutrición pediátrica.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.

Nombre	Rol	Intereses Declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de Conflictos de Interés
Laura Victoria Guio Mahecha	Participante	Asistencia a eventos académicos con patrocinio de industria farmacéutica. Socia de una empresa que hace divulgación científica.	Médica cirujana. Especialista en neurología pediátrica. Fellowship de epileptología.	Conflicto personal financiero e inespecífico	En el equilibrio reflexivo entre la experiencia y el potencial conflicto que no tiene relación con su rol en los lineamientos, se le otorga participación completa.
Laura Marcela Quiñones Caicedo	Participante	Ninguno	Nutricionista dietista. Experiencia clínica en atención de pacientes con terapia nutricional enteral y parenteral.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
Claudia Verónica Cárdenas Sterling	Participante	Ninguno	Nutricionista dietista. Diplomada en nutrición clínica pediátrica y neonatal.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
Bladimir Alejandro Gil Valencia	Participante	Asistencia a eventos académicos con patrocinio de industria farmacéutica.	Médico cirujano. Especialista en medicina crítica y cuidados intensivos. Especialista en anestesia y reanimación. Magíster en epidemiología.	Conflicto personal financiero e inespecífico	En el equilibrio reflexivo entre la experiencia y el potencial conflicto que no tiene relación con su rol en los lineamientos, se le otorga participación completa.
Karen Yuritza Vega Ospina	Participante	Ninguno	Nutricionista dietista. Formación en tamizaje nutricional adultos y pediátrico.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.
María de los Ángeles García Hernández	Participante	Ninguno	Nutricionista dietista. Formación en manejo de la desnutrición aguda, moderada y severa en población pediátrica.	Ninguno	Dado que no tiene ningún conflicto potencial, se le otorga participación completa.

Fuente: elaboración propia.

Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2063 de 2017, por medio de la cual se adopta la Política de Participación Social en Salud.
2. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Manual de participación y deliberación [Internet]. 2014. Available from: http://www.iets.org.co/Archivos/65/Manual_Participacion.pdf
3. Hunger T., Schnell-Inderst P., Sahakyan N., Siebert U. Using expert opinion in health technology assessment: A guideline review. *Int J Technol Assess Health Care*. 2016; 32(3):131–9.
4. Mesa L., Estrada K. Guía para el involucramiento de actores en las evaluaciones de tecnología en salud. Bogotá, Colombia: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud 2020. p. 26.
5. EUnetHTA. Stakeholder Involvement Policy EUnetHTA Joint Action 2010-2012. 2012; (October 2010):1-7.
6. Colegio Colombiano de Nutricionistas y Dietistas. ¿Qué son los colegios profesionales y para qué sirven? [Internet]. Available from: <https://colnud.co/nutricionista-dietista-o-estudiante/>
7. Asociación Colombiana de Nutrición Clínica. Sobre nosotros [Internet]. Available from: <https://nutriclinicacolombia.org/>
8. Asociación Colombiana de Facultades de Nutrición y Dietética. Quiénes somos [Internet]. Available from: https://acofanud.org/sitio/?page_id=165
9. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Política de Transparencia [Internet]. 2013. Available from: https://www.iets.org.co/Archivos/Pol%C3%ADtica_Transparencia_final.pdf
10. Beltrán, E. Metodología para identificación y gestión de los conflictos de interés. Fundamentos conceptuales y procedimentales. 2020. Bogotá: IETS.
11. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Gestión de conflictos de interés. Available from: <http://www.iets.org.co/ciudadania/comite-de-gestion-de-los-conflictos-de-intereses/>

Anexo 2. Clasificación de APME comercializadas en Colombia de acuerdo con población en la que se usa, densidad calórica y distribución proteica

- 8.2. En el enlace <https://bit.ly/S-IETS2> puede consultar la base de datos en Excel con el listado de APME de fórmulas con alto contenido de grasas y bajo contenido de carbohidratos disponibles a fecha con corte de 7 de noviembre de 2023, en la pestaña con el nombre de la fórmula.

Anexo 3. Diccionario de términos

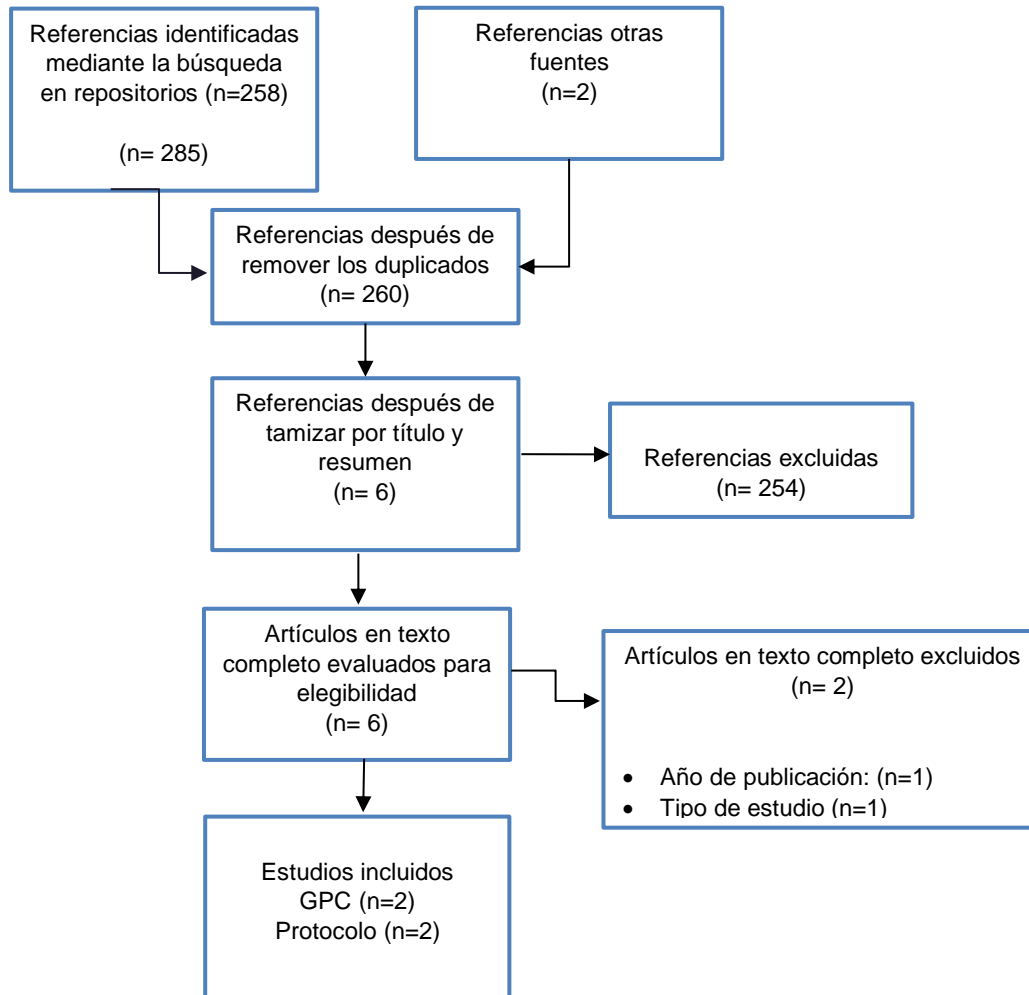
N.	DeCS	Naturales español	MeSH	Naturales inglés
8.3. 1	Nutrición enteral	Nutrición enteral	Enteral nutrition	Enteral feeding
2	Alimentos formulados	Alimentos formulados	Food, formulated	Formulated foods
3	Alimentos médicos	Alimentos médicos		medical foods
4	Alimentos formulados			Medical nutrition formulated foods
5	Alimentos para propósitos médicos especiales			Food for special medical purpose
6	Terapia nutricional			Nutritional therapy
7	Guías de práctica clínica	Guías de práctica clínica	Guideline Practice guideline	Clinical practice guideline Clinical guideline
8	Pediatría	Pediatría		Pediatric
9	Niños	Niños	Child	Children
10	Epilepsia refractaria	Epilepsia refractaria	Drug resistant epilepsy	Refractory Epilepsy
11	Dieta cetogénica	Dieta cetogénica	diet, ketogenic	Ketogenic Diet

Fuente: elaboración propia

Anexo 4. Diagrama PRISMA

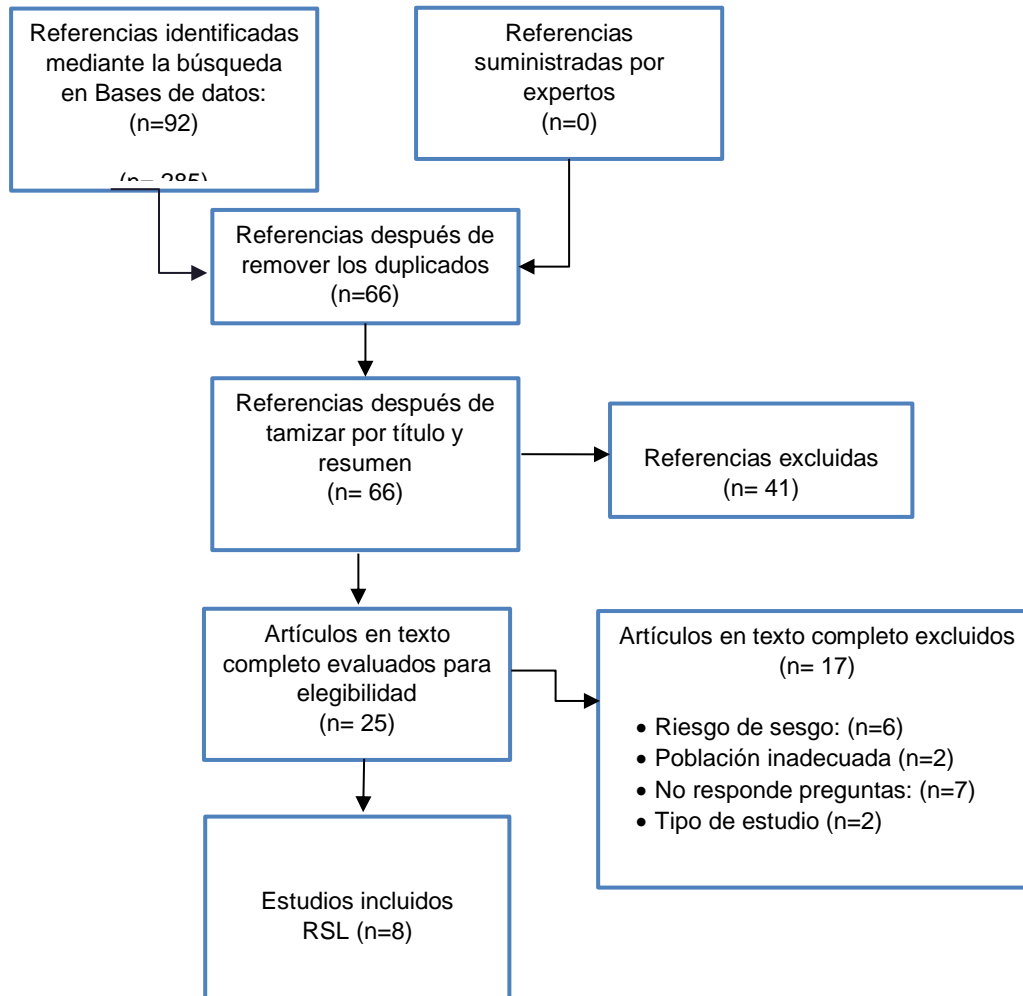
GPC

8.4.



¹. Contenido no pertinente para responder las preguntas del lineamiento
Fuente: elaboración propia

RSL



¹. Contenido no pertinente para responder las preguntas del lineamiento
Fuente: elaboración propia

Anexo 5. Búsqueda de GPC en repositorios y estrategias de búsqueda de RSL

Repositorios de GPC					
Fechas de búsqueda			Septiembre de 2023		
ID	Recursos	Link	Término de búsqueda	GPC identificadas	GPC seleccionadas
1	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA)	www.juntadeandalucia.es/salud/origdep/AETSA	Nutrición enteral, guías de práctica clínica, alimentos con propósito médico	0	0
2	AHRQ /NCG	https://www.ahrq.gov/	Nutrition guideline	1	1
3	Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)	https://canadiantaskforce.ca/	Enteral nutrition Food, Formulated Medical foods medical nutrition Ketogenic diet	0	0
4	CENETEC	https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/	nutrición enteral formula	2	0
5	CIENUT (Comité Interanacional para la Elaboración de Consensos y estandarización en Nutriología)	https://www.cienut.org/	Nutrición enteral, guías de práctica clínica para nutrición, fórmulas nutricionales, alimentos con propósitos médicos especiales	0	0
6	Database of WHO guidelines	https://www.who.int/	Guideline nutrition	1	1
			Guideline nutrition children and adults	2	0
			adults and children: WHO guideline	2	0
			guideline medical food	1	0
			nutrition	8	0
7	Evidencia-Based Medicine Guidelines (eguidelines.uk)	https://www.medscape.co.uk/	enteral (pestaña guideline) / nutrition (pestaña guideline) / medical food (pestaña guideline)	56	13
8	GIN (Guideline International Network)	https://guidelines.ebmportal.com	Enteral nutrition, clinical practice guidelines for nutrition, nutritional formulas, foods for	2	1

Repositorios de GPC					
Fechas de búsqueda			Septiembre de 2023		
ID	Recursos	Link	Término de búsqueda	GPC identificadas	GPC seleccionadas
			special medical purposes,		
9	Guía Salud (www.guiasalud.es)	https://portal.guiasalud.es/busqueda-avanzada/	"alimentos para propósitos médicos especiales/alimentos médicos" alimentos formulados	6	0
10	Ministerio de Salud Argentina	https://www.aanep.org.ar/es/contenidos/guiasclinicas	"guías de práctica clínica nutrición adultos"	1	0
11	Ministerio de Salud de Chile	https://www.minsal.cl/	Nutrición enteral	0	0
12	Ministerio de Salud de Colombia	https://gpc.minsalud.gov.co/gpc	Ministerio de Salud de Colombia	2	0
13	Ministerio de Salud Ecuador	https://www.salud.gob.ec/	Se realizó búsqueda en el repositorios de los años publicados en la página	0	0
14	National Health and Medical Research Council (NHMRC)	https://www.nhmrc.gov.au/	enteral nutrition children	3	2
15	New Zealand Guidelines Group (NZGG)	https://www.nhmrc.gov.au/about-us	Guidelines enteral nutrition, food for special medical purpose, nutrition	5	0
16	NHS	https://www.england.nhs.uk/	Enteral nutrition	1	0
17	NICE	https://www.nice.org.uk/	Enteral nutrition	148	1
18	SIGN	https://www.sign.ac.uk/	"medical nutrition"	9	0

Fuente: elaboración propia

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Medline		
Plataforma	Pubmed		
Fecha de búsqueda	10/24/2023		
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura y metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	(diet, ketogenic[MeSH Terms]) OR (diet, ketogenic)	4,961
	#2	'diet, ketogenic' OR 'keto diet' OR 'ketogenous diet' OR 'ketotic diet' OR 'ketogenic diet'	6,218
	#3	(refractory epilepsy[MeSH Terms]) OR (refractory epilepsy	18,091
	#4	'drug refractory epilepsy' OR 'drug resistant epilepsy' OR 'intractable epilepsy' OR 'intractable seizure' OR 'medication resistant epilepsy' OR 'pharmaco-refractory epilepsy' OR 'pharmaco-resistant epilepsy' OR 'pharmacorefractory epilepsy' OR 'pharmacoresistant epilepsy' OR 'pharmacotherapy-resistant epilepsy' OR 'therapy resistant epilepsy' OR 'treatment resistant epilepsy' OR 'refractory epilepsy'	28,533
	#5	#1 OR #2	6,218
	#6	#3 OR #4	28,533
	#7	#5 AND #6	1,386
	#8	#7 AND Filters: Meta-Analysis, Systematic Review	50
	#9	#8 AND in the last 5 years	35
Referencias identificadas	35		

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Embase		
Plataforma	Embase		
Fecha de búsqueda	10/24/2023		
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura y metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	'ketogenic diet'/exp OR 'ketogenic diet'	9.229
	#2	'diet, ketogenic' OR 'keto diet' OR 'ketogenous diet' OR 'ketotic diet' OR 'ketogenic diet'	9.244
	#3	'refractory epilepsy'/exp OR 'refractory epilepsy'	22.901
	#4	'drug refractory epilepsy' OR 'drug resistant epilepsy' OR 'intractable epilepsy' OR 'intractable seizure' OR 'medication resistant epilepsy' OR 'pharmaco-refractory epilepsy' OR 'pharmaco-resistant epilepsy' OR 'pharmacorefractory epilepsy' OR 'pharmacoresistant epilepsy' OR 'pharmacotherapy-resistant epilepsy' OR 'therapy resistant epilepsy' OR 'treatment resistant epilepsy' OR 'refractory epilepsy'	28.221
	#5	#1 OR #2	9.244
	#6	#3 OR #4	28.883
	#7	#5 AND #6	2.201
	#8	#7 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	85

Característica	Reporte		
	#9	#8 AND (2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py)	55
Referencias identificadas	55		

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Cochrane		
Plataforma	Cochrane		
Fecha de búsqueda	10/24/2023		
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura y metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	diet, ketogenic.af.	2
	#2	diet, ketogenic.ti.	0
	#3	diet, ketogenic.kw.	1
	#4	Epilepsy.kw.	123
	#5	Epilepsy.ti.	106
	#6	Epilepsy.af.	545
	#7	#4 OR #5 OR #6	545
	#8	#1 OR #2 OR #3	2
	#9	#7 AND #8	2
Referencias identificadas	2		

8.6. Anexo 6. Lista de estudios incluidos y estudios excluidos

Estudios incluidos (GPC, consensos y protocolos)

No	Entidad o autor	Año	Título	Tipo de estudio
1	SIGN	2021	Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	GPC
2	NICE	2022	NICE guideline review: Epilepsies in children, young people and adults NG217	GPC
3	ILAE	2018	Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group	Consenso
4	ILAE	2023	Ketogenic dietary therapies in epilepsy: recommendations of the Italian League against Epilepsy Dietary Therapy Study Group	Consenso

Abreviaturas: GPC: guía de práctica clínica, ILAE: International League Against Epilepsy

Fuente: elaboración propia

Estudios excluidos (GPC, consensos y protocolos)

No	Entidad	Año	Título	Razón de exclusión
1	ILAE	2015	What are the minimum requirements for ketogenic diet services in resource-limited regions? Recommendations from the International League Against Epilepsy Task Force for Dietary Therapy	Fecha de publicación
2	ILAE	2023	Ketogenic diet in childhood epilepsy: clinical algorithm in a tertiary care center	Tipo de estudio

Fuente: elaboración propia

Estudios incluidos (RSL)

Título y año de la GPC (referencia)	Tipo de estudio	Calidad metodológica y riesgo de sesgo
Effect of the ketogenic diet as a treatment for refractory epilepsy in children and adolescents: a systematic review of reviews. 2023 (53).	Revisión de revisiones	Riesgo de sesgo alto
Efficacy and Safety of Dietary Therapies for Childhood Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Network Meta-analysis. 2023 (54).	RSL y MAR	Bajo riesgo de sesgo
Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. 2020(55).	RSL y MA	Bajo riesgo de sesgo
Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. 2019 (56).	RSL y MA	Bajo riesgo de sesgo
Management of Infantile Epilepsies. 2022 (57).	RSL	Bajo riesgo de sesgo
Use of ketogenic diet therapy in infants with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. 2020 (58).	RSL y MA	Bajo riesgo de sesgo
Safety and tolerability of the ketogenic diet used for the treatment of refractory childhood epilepsy: a systematic review of published prospective studies. 2017 (59).	RSL	Bajo riesgo de sesgo
Ketogenic diet for mitochondrial disease: a systematic review on efficacy and safety. 2021 (60).	RSL	Bajo riesgo de sesgo

Fuente: elaboración propia a partir de los estudios citados

Estudios excluidos (RSL)

No	Título	Razón de exclusión
1	Schoeler NE, Simpson Z, Zhou R, Pujar S, Eltze C, Cross JH. Dietary Management of Children with Super-Refractory Status Epilepticus: A Systematic Review and Experience in a Single UK Tertiary Centre. <i>Frontiers in Neurology</i> . 2021;12. doi:10.3389/fneur.2021.643105	Riesgo de sesgo
2	Liu XY, Chen J, Zhu M, Zheng G, Guo H, Lu X, et al. Three and Six Months of Ketogenic Diet for Intractable Childhood Epilepsy: A Systematic Review and Meta-	No responde a la pregunta orientadora

No	Título	Razón de exclusión
	Analysis. <i>Frontiers in Neurology</i> . 2019;10. doi:10.3389/fneur.2019.00244	
3	Du Y, Oh C, No J. Effects of the ketogenic diet on components of the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. <i>Nutrition Clinique et Métabolisme</i> . 2023.	Población inadecuada
4	Dozières-Puyravel B, Höhn S, Auvin S. Considering safety and patient tolerance in the use of ketogenic diet in the management of refractory and super-refractory status epilepticus: a systematic review. <i>Expert Review of Neurotherapeutics</i> . 2021;21(11):1303-8. doi:10.1080/14737175.2021.1956905	Riesgo de sesgo
5	Desli E, Spilioti M, Evangelidou A, Styllas F, Magkos F, Dalamaga M. The Efficacy and Safety of Ketogenic Diets in Drug-Resistant Epilepsy in Children and Adolescents: a Systematic Review of Randomized Controlled Trials. <i>Current Nutrition Reports</i> . 2022;11(2):102-16. doi:10.1007/s13668-022-00405-4	Riesgo de sesgo
6	Chinna-Meyyappan A, Gomes FA, Koning E, Fabe J, Breda V, Brietzke E. Effects of the ketogenic diet on cognition: a systematic review. <i>Nutritional Neuroscience</i> . 2022. doi:10.1080/1028415X.2022.2143609	No responde a la pregunta orientadora
7	Armeno ML, Kossoff EH. Let food be thy medicine. The interaction between ketogenic diet therapy and anti-seizure medications: A systematic review. <i>Epileptic Disorders</i> . 2023;25(1):18-27. doi:10.1002/epd2.20055	No responde a la pregunta orientadora
8	Araya-Quintanilla F, Celis-Rosati Á, Rodríguez-Leiva C, Silva-Navarro C, Silva-Pinto Y, Toro-Jeria B. Effectiveness of a ketogenic diet in children with refractory epilepsy: A systematic review. <i>Revista de neurologia</i> . 2016;62(10):439-48. doi:10.33588/rn.6210.2015487	Riesgo de sesgo
9	Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2018 Nov 7;11(11):CD001903. doi:10.1002/14651858.CD001903.pub4.	Riesgo de sesgo
10	Hettiarachchi D, Lakmal K, Dissanayake VHW. A Concise Review of Ketogenic Dietary Interventions in the Management of Rare Diseases. <i>Journal of Nutrition and Metabolism</i> . 2021;2021. doi:10.1155/2021/6685581	Diseño del estudio
11	Pizzo F, Collotta AD, Di Nora A, Costanza G, Ruggieri M, Falsaperla R. Ketogenic diet in pediatric seizures: a randomized controlled trial review and meta-analysis. <i>Expert Review of Neurotherapeutics</i> . 2022;22(2):169-77. doi:10.1080/14737175.2022.2030220	No responde a la pregunta orientadora
12	Rotondo E, Riva A, Graziosi A, Pellegrino N, Di Battista C, Di Stefano V, et al. Non-pharmacological treatments for pediatric refractory epilepsies. <i>Expert Review of Neurotherapeutics</i> . 2022;22(4):337-49. doi:10.1080/14737175.2022.2057847	Diseño del estudio
13	Wang YQ, Fang ZX, Zhang YW, Xie LL, Jiang L. Efficacy of the ketogenic diet in patients with Dravet syndrome: A meta-analysis. <i>Seizure</i> . 2020; 81:36-42. doi:10.1016/j.seizure.2020.07.011	Riesgo de sesgo

No	Título	Razón de exclusión
14	Zhang J, Ma J, Chang X, Wu P, Li S, Wu Y. Efficacy of ketogenic diet in CDKL5-related epilepsy: a single arm meta-analysis. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2022;17(1). doi:10.1186/s13023-022-02492-6	No responde a la pregunta orientadora
15	Mhanna A, Mhanna M, Beran A, Al-Chalabi M, Aladamat N, Mahfooz N. Modified Atkins diet versus ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy: A meta-analysis of comparative studies. Clinical Nutrition ESPEN. 2022; 51:112-9. doi:10.1016/j.clnesp.2022.09.004	No responde a la pregunta orientadora
16	Lima MC, Gabiatti MP, Moreira JD, Ribeiro LC, Lunardi MDS, Lin K, et al. Ketogenic diet, epilepsy and cognition: what do we know so far? A systematic review. Nutrition Reviews. 2022;80(10):2064-75. doi:10.1093/nutrit/nuac021	No responde a la pregunta orientadora
17	Chen S, Su X, Feng Y, Li R, Liao M, Fan L, et al. Ketogenic Diet and Multiple Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-Analysis. Nutrients. 2023;15(19). doi:10.3390/nu15194161	Población inadecuada

Fuente: elaboración propia

8.7. Anexo 7. Sistema de calificación de los niveles de evidencia y grados de recomendación empleadas en las GPC incluidas en el cuerpo de evidencia

Definición de niveles de evidencia:

- 1++ Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con muy bajo riesgo de sesgo
- 1+ Metanálisis, revisiones sistemáticas o ECA bien realizados con bajo riesgo de sesgo
- 1- Metanálisis, revisiones sistemáticas o ECA con alto riesgo de sesgo
- 2++ Revisiones sistemáticas de alta calidad de casos y controles, cohortes o estudios. Estudios de casos y controles o de cohortes de alta calidad con muy bajo riesgo de confusión o sesgo y una alta probabilidad de que la relación sea causal
- 2+ Estudios de casos y controles o de cohortes bien realizados con un bajo riesgo de confusión o sesgo y una probabilidad moderada de que la relación sea causal
- 2- Estudios de casos y controles o de cohortes con alto riesgo de confusión o sesgo y un riesgo significativo de que la relación no sea causal
- 3 Estudios no analíticos, p.e. informes de casos, series de casos
- 4 Opinión de expertos

Definición de grados de recomendaciones:

- A Al menos un metanálisis, revisión sistemática o ECA calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objetivo; o un conjunto de evidencia que consiste principalmente en estudios calificados como 1+, directamente aplicables a la población objetivo y que demuestran la coherencia general de los resultados.
- B Un conjunto de evidencia que incluye estudios calificados como 2++, directamente

aplicables a la población objetivo; o un conjunto de evidencia que incluye estudios calificados como 2+, directamente aplicables a la población objetivo y que demuestran la coherencia general de los resultados; o y demostrar coherencia general de los resultados; o evidencia extrapolada de estudios calificados como 1++ o 1+.

C Un conjunto de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestren gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.

D Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+, o consensos formales.

0 Evidencia nivel 3 o 4; o evidencia extrapolada de estudios calificados como 2 ++ o 2 +

D (GPP (good practice point) (puntos de buenas prácticas) / Consenso de expertos: mejores prácticas recomendadas basadas en la experiencia clínica del grupo de desarrollo de la guía

Calificación de la fuerza del consenso:

Fuerte consenso: acuerdo de > de 90% de los participantes

Consenso: acuerdo de > de 75 – 90% de los participantes

Acuerdo mayoritario: acuerdo de > 50 – 75% de los participantes

Sin consenso: acuerdo de < de 50% de los participantes