Dieta cetogénica en epilepsia refractaria

Diciembre 2018

Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida Nº 700

Dieta cetogénica versus cuidado habitual en pacientes con epilepsia refractaria

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario
☐ Alta	☐ Mayor	☐ Favorable
✓ Moderada	✓ Considerable	✓ Incierto
☐ Baja	☐ Menor	☐ No favorable
☐ Muy baja / Nula	☐ Marginal/Nulo/Incierto	

La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad sugiere que en pacientes con epilepsia refractaria, el mantenimiento de una dieta cetogénica agregada a los cuidados habituales podría disminuir la frecuencia de los episodios convulsivos.

La mayoría de las guías de práctica clínica que han sido relevadas consideran la dieta cetogénica como una alternativa de tratamiento en niños y adolescentes con epilepsia refractaria.

No se encontraron políticas de cobertura de financiadores de salud tanto públicos como privados que mencionen explícitamente la cobertura de esta dieta. Un financiador privado de los Estados Unidos otorga cobertura a la hospitalización previa al inicio de la dieta cetogénica.

No se hallaron estudios económicos que evalúen la costo-efectividad de la dieta cetogénica en epilepsia refractaria.

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Virgilio S, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. ***Dieta cetogénica en epilepsia refractaria***. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida Nº 700, Buenos Aires, Argentina. Diciembre 2018. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

KETOGENIC DIET FOR REFRACTORY EPILEPSY

CONCLUSIONS

Moderate quality evidence suggests that in patients with refractory epilepsy, following a ketogenic diet in addition to the standard care would decrease the frequency of seizure episodes.

Most clinical practice guidelines surveyed consider that the ketogenic diet is a treatment alternative for children and teenagers with refractory epilepsy.

No coverage policies from health sponsors, both public and private, explicitly mentioning coverage of this diet have been found. One United States private sponsor covers hospitalization prior to ketogenic diet initiation.

No economic studies have been found assessing cost-effectiveness of a ketogenic diet for refractory epilepsy.

To cite this document in English: Virgilio S, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. ***Ketogenic diet for refractory epilepsy.*** Health Technology Assessment, Rapid Response Report Nº 700, Buenos Aires, Argentina. December 2018. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

La epilepsia constituye un trastorno neurológico crónico caracterizado por la afectación paroxística y repetida de la actividad eléctrica cerebral.[1] La proporción estimada de la población general con epilepsia activa (con convulsiones continuas o necesidad de tratamiento) oscila entre 4 y 10 cada 1.000 personas. Sin embargo, algunos estudios realizados en países de bajos y medianos ingresos sugieren una proporción mayor, entre 7 y 14 cada 1.000 personas.[1] Un documento de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, su sigla del inglés *International League Against Epilepsy*) afirma que el conocimiento actual es insuficiente para determinar una clasificación científica de las epilepsias, y propone una sistematización de las mismas, permitiendo mayor flexibilidad.[2] Si bien en muchos casos se enumeran las epilepsias según la edad de inicio, este abordaje permite que sean organizadas por el parámetro de elección, como tipo de convulsión, registro electroencefalográfico o marcadores en imágenes. Esta sistematización incluye dos dominios: los síndromes electro-clínicos y la etiología.[2]

El tratamiento tradicional y estandarizado de las epilepsias se basa en la administración crónica de diversas drogas antiepilépticas que inhiben la aparición de las crisis. La mayoría de los pacientes alcanzan un buen control de las convulsiones con el tratamiento, pero un 30% de los casos presenta refractariedad a los fármacos antiepilépticos.[1] No existe una definición estandarizada de refractariedad, pero una de las más aceptadas es la falla de dos esquemas de tratamiento antiepiléptico adecuadamente elegidos, utilizados y tolerados.[2] En los pacientes en los que se identifica la refractariedad al tratamiento farmacológico, en primer lugar, debe determinarse si es candidato al tratamiento quirúrgico, ya que es la única opción disponible con el potencial de curar la epilepsia. En los pacientes con epilepsias remediables por cirugía la intervención se asocia a un 70-90% de probabilidad de eliminar completamente las convulsiones. En aquellos pacientes que no se encuentran en condiciones o no quieren ser intervenidos quirúrgicamente se postula a la dieta cetogénica como una alternativa terapéutica en este subgrupo de pacientes. [1]

2. Tecnología

La dieta cetogénica (DC) es una dieta alta en grasa, adecuada en proteínas (1 gramo / kg) y muy baja en hidratos de carbono, que produce cambios metabólicos a menudo asociados con el estado de inanición, ya que este tipo de estado ha demostrado asociación con disminución en las convulsiones. Se consideran que los mecanismos por los cuales actúa la dieta cetogénica son multifactoriales. La cetosis es un estado metabólico en el que el cuerpo utiliza cuerpos cetónicos, producidos a partir de la descomposición de los ácidos grasos en el hígado, en lugar de los carbohidratos como fuente principal de energía.[3] El KD clásico (cKD) tiene una proporción de grasa a carbohidrato más proteína de 3-4:1.[1,4]

Si bien, la importancia de la cetosis en el mecanismo de acción de la dieta cetogénica es cada vez más cuestionada, se ha observado que la misma produce un aumento de la biogénesis mitocondrial, la fosforilación oxidativa, el aumento de los niveles de ácido gamma aminobutírico (GABA), la reducción de la excitabilidad neuronal y la activación y la función sináptica estabilizada se han observado en pacientes con la dieta cetogénica. Si bien estos pueden ser inducidos por cetosis, los mecanismos alternativos propuestos incluyen niveles elevados de ácidos grasos libres en plasma (incluidos los ácidos grasos poliinsaturados), reducciones de las fluctuaciones de la glucosa, aumento de la activación de los canales de potasio sensibles a ATP, restricción calórica y niveles elevados de aminoácidos en el cerebro. Es probable que la dieta cetogénica tenga múltiples mecanismos de acción, algunos más importantes que otros para diferentes formas o etiologías de la epilepsia.[1,4]

Los principales eventos adversos asociados a la dieta cetogénica son el síndrome gastrointestinal, pérdida de peso, el aumento de ácidos grasos de bajo peso molecular, trigliceridemia y en casos más graves se pueden producir alteraciones en el funcionamiento renal. Se desconocen las consecuencias a largo plazo de la dieta cetogénica.

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de la dieta cetogénica en pacientes con epilepsia refractaria.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO	
Población	Pacientes con epilepsia refractaria.
Intervención	Dieta cetogénica.
Comparador	Cuidados habituales.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: proporción de pacientes libre de episodios convulsivos, disminución en la frecuencia de episodios y cambios en las funciones cognitivas. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron un ECA, cuatro RS, un estudio de serie de casos, cinco GPC y un informe de políticas de cobertura sobre dieta cetogénica en epilepsia refractaria.

Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II.

5.1 Eficacia y seguridad

5.1.1 Dieta cetogénica en niños y adolescentes

Martin-McGill y cols. publicaron en 2018 una RS con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la DC en epilepsia refractaria.[5] Incluyeron 11 estudios (n=778, 712 niños y adolescentes y 66 adultos). No se realizó un meta-análisis debido a la baja calidad de los estudios (considerable inconsistencia en los resultados y alto riesgo de sesgo). La mayoría de los estudios presentaron una elevada tasa de abandono (rango entre 8% y 35%), donde en la mayoría de los casos se debieron a los eventos adversos (EA), principalmente síndromes gastrointestinales, la difícil adaptación a la DC y estudios con corto seguimiento. El 55% de los pacientes que realizaron la DC lograron estar libres de ataques a tres meses de seguimiento, mientras que el 85% logró una disminución en la frecuencia de ataques a los tres meses de seguimiento. La evidencia sobre la eficacia en menores de 2 años y adultos es escasa, por lo que los resultados observados en esta revisión no pueden extenderse a estas poblaciones de pacientes.

Van Berkel y cols. publicaron en 2018 una RS con el objetivo de evaluar la eficacia de la DC en las funciones cognitivas de pacientes con epilepsia.[3] Incluyeron 33 estudios (5 reporte de casos; 12 retrospectivos; 15 prospectivos; 1 ECA) los cuales incluyeron pacientes de diversas edades. Los resultados muestran que los estudios que utilizaron pruebas neuropsicológicas objetivas confirmaron beneficios en el estado de alerta, pero no encontraron mejoría en la cognición global, se postula que dichas mejoras podrían ser causadas por la reducción de las convulsiones y los efectos directos de la DC en la cognición, sin embargo los beneficios observados no se relacionaron con la reducción de la

medicación, la edad de inicio de la DC, el tipo de DC y la mejora del sueño. La tasa de adherencia a las DC en la mayoría de los estudios fue baja, lo cual le agrega un sesgo a considerar al momento de la interpretación de los resultados.

Rezaei y cols publicaron en 2017 una RS+MA con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la DC y sus variantes en niños y adolescentes con epilepsia.[6] La fecha de búsqueda incluyó estudios hasta noviembre de 2016. Se incluyeron 72 estudios de los cuales 55 evaluaron la eficacia de la DC tradicional, 14 evaluaron la eficacia de la dieta modificada de Atkins (DMA) y 4 estudios evaluaron el efecto entre ambas. Se realizaron distintos tipos de meta-análisis, en la comparación a 12 meses de seguimiento entre la DC y el tratamiento habitual no se establecieron diferencias en la proporción de pacientes que alcanzaron una disminución del 50% de la frecuencia de convulsiones entre los distintos tipos de dieta. Tampoco se establecieron diferencias en la comparación a 6 meses entre la DMA y la dieta habitual en la proporción de pacientes que alcanzaron la disminución de al menos un 50% en la frecuencia de ataques. Por último el MA realizado con los 4 estudios que compararon la DC y la DMA tampoco se mostraron diferencias estadísticas a 6 meses de seguimiento en ninguno de los de eficacia.

Ijff y cols. publicaron en 2016 un ECA con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la DC en las funciones cognitivas en niños y adolescentes con epilepsia refractaria.[7] Se incluyeron 50 pacientes, de los cuales 28 se asignaron al grupo de DC y 22 al de cuidados habituales. Se realizó un seguimiento a 4 meses y los resultados demuestran que el grupo de DC mostró mejoras en los dominio de vigor de la escala POMS (20,86 vs 16,50 p=0,005), mientras que en los dominios restantes (tensión/ansiedad; depresión; hostilidad; fatiga; orientación) no se establecieron diferencias. En cuanto al cuestionario PARS-III en el único dominio que se encontró diferencias significativas a favor de la dieta cetogénica fue en la productividad (9,31 vs 7,42; p=0,039), mientras que en los otros dominios evaluados por la escala no se observaron diferencias.

Caraballo y cols. publicaron en 2011 una serie de casos multicéntrica de Argentina con el objetivo de examinar los efectos y la tolerancia de la dieta cetogénica en pacientes con diferentes síndromes epilépticos.[8] Se incluyeron 216 pacientes de entre 1 a 20 años con diversos diagnósticos, desde síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de West, síndrome de Dravet entre los más frecuentes. La media de edad al inicio de la dieta fue de 5 a años (rango: 1 – 18), mientras que la media de duración del tratamiento con DC fue de 3,5 años (rango: 1 – 12) y la media de tiempo de seguimiento fue de 9 años (rango: 1 – 20). A los 18 meses de iniciada la DC, 140 pacientes (65%) continuaban en tratamiento, de los cuales 48 niños presentaban una disminución entre el 75-99% la frecuencia de ataques epilépticos, 14 niños (10%) presentó un descenso de la frecuencia de ataques de entre 50-74%, mientras que los 47 restantes (33,5%) presentaron un cambio menor al 50% en la frecuencia de ataques, no se observaron diferencias en el análisis por edad y sexo. Del total de pacientes que iniciaron la DC, el 35% (n=76) abandonaron antes de cumplir el primer año, siendo la falta de resultados el motivo de abandono en 43 de ellos.

5.1.2 Dieta cetogénica en pacientes adultos

Liu y cols. publicaron en 2018 una RS+MA de estudios observacionales con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la DC en pacientes adultos con epilepsia refractaria.[9] La fecha de búsqueda finalizó en enero de 2017, se incluyeron 16 estudios, los cuales todos ellos fueron estudios prospectivos. Los resultados del MA muestran que el 13% de los pacientes tratados con DC lograron estar libres de convulsiones (IC 95%: 0,01 – 0,25; p=0,05; I^2=80%), el 53% de los pacientes alcanzaron una disminución del 50% o más en la frecuencia de convulsiones (IC 95%: 0,42 – 0,63; p<0,05; I^2=57%). En relación a la seguridad, no existe consenso sobre cuáles son los EA más frecuentes por lo que no

se realizó un MA, sin embargo la tabla resumen muestra que los más comunes fueron la pérdida de peso, elevado nivel de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol total elevado.

5.1.3 Menores de 2 años

Titre-Johnson y cols. registraron en ClinicalTrials un protocolo de un ECA multicéntrico (*NCT02205931*) el cual se encuentra en curso, con el objetivo de conocer la eficacia y seguridad de la dieta cetogénica en pacientes menores de 2 años con epilepsia refractaria.[10]

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

No se encontraron informes de evaluación de tecnología sanitaria de dieta cetogénica en epilepsia refractaria.

5.3 Costos de la tecnología

No se encontraron estudios de costo-efectividad de dieta cetogénica en epilepsia refractaria.

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

La GPC realizada La GPC realizada por el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) del 2012 sobre el diagnóstico y manejo de los pacientes con epilepsia considera a la dieta cetogénica como una alternativa terapéutica en pacientes que presente epilepsia refractaria, la misma debe ser indicada y controlada por un equipo de profesionales especialistas en el tema.[11] La GPC de la Sociedad Europea de Neurología Pediátrica (EPNS, su sigla del inglés *European Paediatric Neurology Society*) del 2016 sobre el manejo y la indicación de la dieta cetogénica en pacientes con epilepsia refractaria menores de 1 año, indican la DC como una alternativa terapéutica, donde consideran como una respuesta favorable al tratamiento la disminución de la frecuencia de los ataques. La misma debe ser tratada e indicada por un equipo de especialistas, en aquellos niños menores de 12 meses se debe realizar el inicio de la DC dentro de un hospital. El inicio de la misma puede ser menos intensa, recomendándose iniciar con proporciones de 2,5:1 en menores de 6 meses de edad. La DC debe ser continuada hasta por al menos 2 años en aquellos niños que han presentado una respuesta favorable en el control de los ataques, luego de forma progresiva se puede ir volviendo a una dieta sin tantas restricciones.[12] La Sociedad de Neurología Infantil (*Child Neurology Society*) de los Estados Unidos recomienda la implementación de la DC en pacientes mayores de 2 años de edad con epilepsia refractaria, especialmente en pacientes con algunos síndromes epilépticos (West, Dravet, Angelman, Doose, entre otros), donde se espera que entre el 60-70% alcance al menos una reducción del 50% en la frecuencia de ataques; no existe consenso sobre el tiempo de implementación de la dieta.[13]

Un financiador privado de los Estados Unidos brinda cobertura a la hospitalización de los pacientes para el monitoreo de los pacientes durante los primeros días de la implementación de la DC.[14]

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

	Financiador o Institución	País	Año	Dieta cetogénica en epilepsia refractaria
Políticas de Cobertura	**ARGENTINA**			
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#)[15]	Argentina	2016	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS[16]	Brasil	2018	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar[17]	Brasil	2018	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#)[18]	Chile	2018	NM*
	POS (#)[19]	Colombia	2018	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#)[20]	México	2018	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#)[21]	Uruguay	2018	NM*
	OTROS PAÍSES			
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)[22]	Alemania	2018	NM
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#)[23]	Australia	2018	NM*
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)[24]	Canadá	2018	NM
	Haute Autorité de Santé (HAS)[25]	Francia	2018	NM
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)[26]	EE.UU.	2018	NM
	Aetna[27]	EE.UU.	2018	NM
	Anthem[28]	EE.UU.	2018	NM
	Cigna[29]	EE.UU.	2018	NM
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)[30]	Reino Unido	2018	NM
Guías de Práctica Clínica	American Epileptyc Society[31]	EE.UU	2016	NM
	European Paediatric Neurology Society[12]	-	2016	Si
	Child Neurology Society[13]	EE.UU	2018	Si
	NICE Guidelines[11]	Reino Unido	2012	Si
	Sociedad Malaya de Neurociencias[32]	Malasia	2010	Si

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM" en color rojo.*

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

***Informe de Respuesta Rápida**: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.*

***Proceso de Consulta Pública**. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 60 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a la Sociedad Neurológica Argentina, Sociedad Argentina de Neurología Infantil, Liga Argentina Contra la Epilepsia, Sociedad Argentina de Nutrición y a la Asociación de Lucha Contra la Epilepsia.*

Informe de Respuesta Rápida

Dieta cetogénica en epilepsia refractaria

Fecha de realización: Diciembre de 2018

ISSN 1668-2793

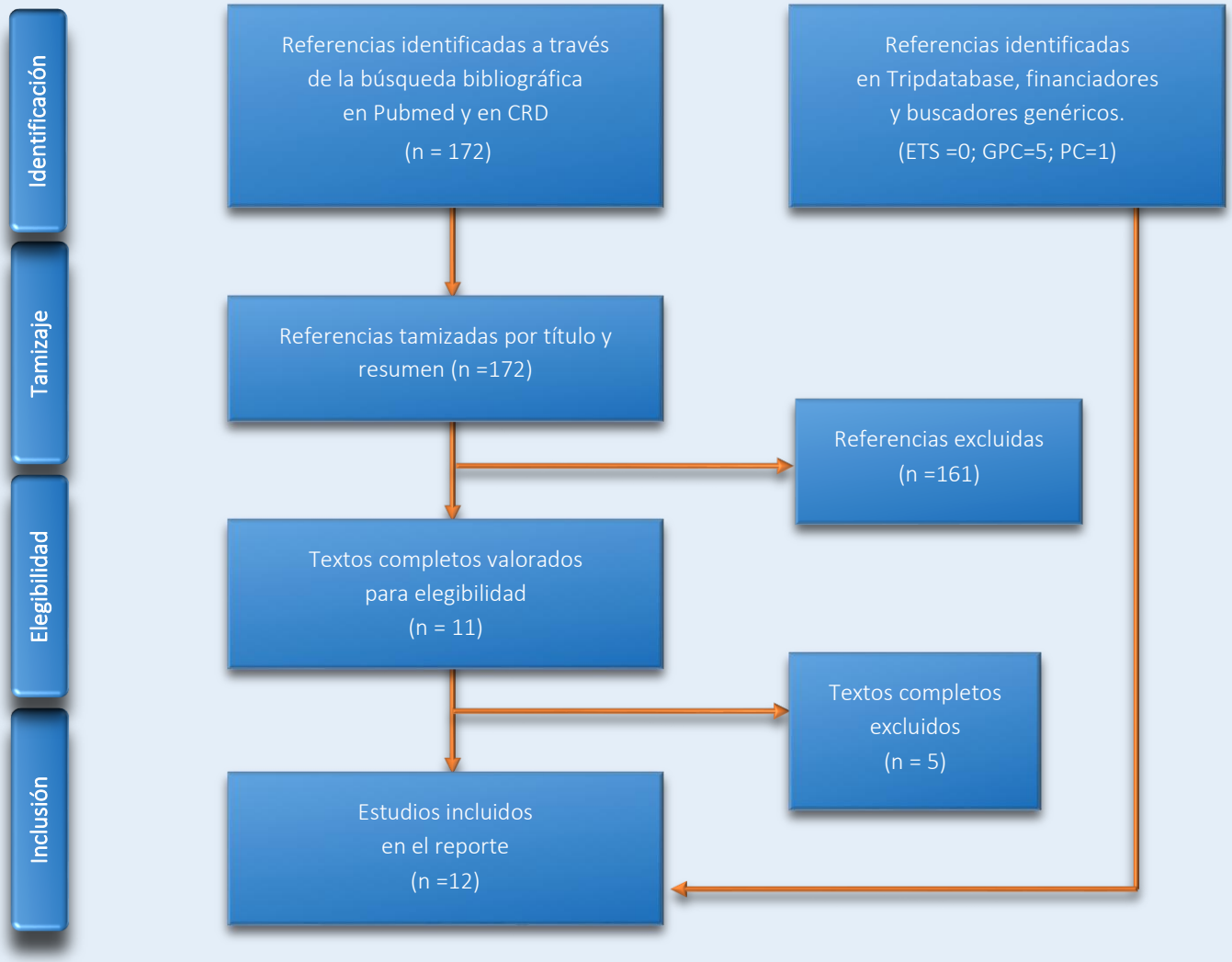
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: http://www.iecs.org.ar/contacto/

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 07/11/2018. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Sysrev_Methods[sb] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti])) AND (Diet, Ketogenic[Mesh] OR Diet Ketogenic[tiab] OR Ketogenic Diet*[tiab]) AND (Epilepsy[Mesh] OR Aura*[tiab] OR Epilep*[tiab] OR Seizure*[tiab])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



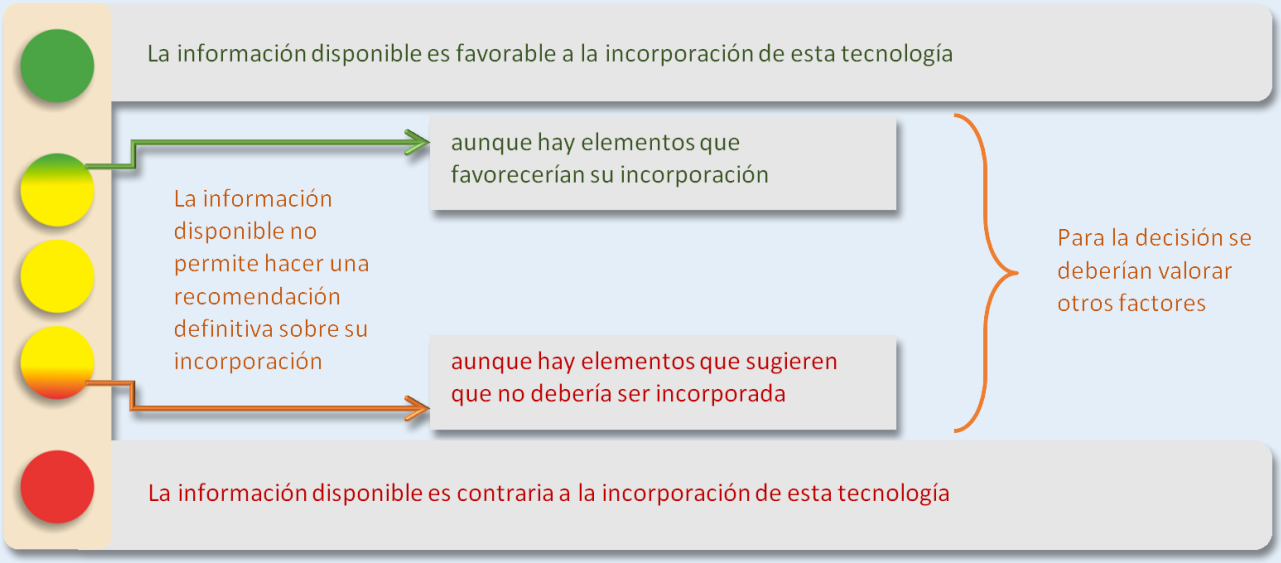
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (*Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. BMJ: British Medical Journal. 2008;336(7650):924-926*). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como "Mayor" pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de "Considerable", esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de "Alta" a "Moderada".

B) Beneficio neto	
Mayor	▪ Sobrevida (RR ≤0,85) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR ≤0,75)
Considerable	▪ Sobrevida (RR >0,85 y ≤ 0,95) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR >0,75 y ≤0,90) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR ≤0,80)
Menor	▪ Sobrevida (RR >0,95 y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR >0,90 y <1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR >0,80 y ≤0,90) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (*IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods. Cologne, Germany. 2015. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/*). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad <0,85 pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto "Considerable" o "Menor" en lugar de "Mayor".

(*continuación*). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato	
C) Costo-efectividad e impacto presupuestario	
Favorable	▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina **ó** ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] **ó** ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina **ó** ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

**Costo-efectivo*: *se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.*

[§]***Alto impacto presupuestario**: el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).*

[¥]***Elevado costo incremental respecto a su comparador**: superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).*

[£]***Población afectada pequeña**: hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.*

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 03/2018. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Dieta cetogénica en epilepsia refractaria

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.

SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Pacientes mayores de 2 años de edad con diagnóstico de epilepsia que hayan fracasado al menos a dos drogas anti-epilépticas y que no presenten alguna de las siguientes condiciones:

- Signos de malnutrición o índice de masa corporal ≤ 18,5 kg/m^2,
- Hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia,
- Enfermedad de hepática, renal o pancreática,
- Diabetes mellitus,
- Porfiria
- Indicación o preferencia por alguna dieta especial,
- Trastornos en la oxidación de ácidos grasos.

DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Las dietas cetogénicas presentan una relación 4:1 entre los gramos aportados por ácidos grasos y los aportados por proteínas e hidratos de carbono, donde entre el 80 y 90% de las calorías aportadas provienen de los ácidos grasos.

En niños, la relación entre ácidos grasos y proteínas más hidratos de carbono puede ser de 3:1 o 2,5:1[11].

REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Para la cobertura del tratamiento con dieta cetogénica el paciente deberá traer resumen de la historia clínica donde se confirme el diagnóstico de epilepsia refractaria y la ausencia de contraindicaciones, firmado por médico tratante. Antes de iniciar la terapia deberá presentar además, exámenes de laboratorio y estudios complementarios que descarten cualquier contraindicación mencionada anteriormente.

BIBLIOGRAFÍA

1. UpToDate. The ketogenic diet and other dietary therapies for the treatment of epilepsy - UpToDate. September.
2. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521. doi:10.1111/epi.13709
3. van Berkel AA, IJff DM, Verkuyl JM. Cognitive benefits of the ketogenic diet in patients with epilepsy: A systematic overview. *Epilepsy Behav*. 2018;87:69-77. doi:10.1016/j.yebeh.2018.06.004
4. Raimann T. X, Marín B. V, Burón K. V, Devilat B M, Ugalde F. A. Dieta cetogénica en epilepsia refractaria: Eficacia, evolución y complicaciones a largo plazo. *Rev Chil Pediatr*. 2007;78(5):477-481. doi:10.4067/S0370-41062007000500004
5. Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane database Syst Rev*. 2018;11:CD001903. doi:10.1002/14651858.CD001903.pub4
6. 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*. October 2017:1-18. doi:10.1080/1028415X.2017.1387721
7. IJff DM, Postulart D, Lambrechts DAJE, et al. Cognitive and behavioral impact of the ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsy Behav*. 2016;60:153-157. doi:10.1016/j.yebeh.2016.04.033
8. Caraballo R, Vaccarezza M, Cersosimo R, et al. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. *Seizure*. 2011;20(8):640-645. doi:10.1016/j.seizure.2011.06.009
9. Liu H, Yang Y, Wang Y, et al. Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies. *Epilepsia Open*. 2018;3(1):9-17. doi:10.1002/epi4.12098
10. Titre-Johnson S, Schoeler N, Eltze C, et al. Ketogenic diet in the treatment of epilepsy in children under the age of 2 years: Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):1-10. doi:10.1186/s13063-017-1918-3
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Epilepsies: diagnosis and management | Guidance and guidelines. April.
12. van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(6):798-809. doi:10.1016/j.ejpn.2016.07.009
13. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Ephane Auvin S, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Child Neurol Soc Epilepsia Open*. 2018;3(2):175-192. doi:10.1002/epi4.12225
14. Aetna. Hospitalization for the Initiation of Ketogenic Diet for the Treatment of Intractable Seizures - Medical Clinical Policy Bulletins | Aetna.
15. Superintendencia de Servicios de Salud.
16. Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías No SUS.
17. Principal - ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar. http://www.ans.gov.br/. Accessed February 19, 2019.
18. Orientación en Salud. Superintendencia de Salud, Gobierno de Chile. - Garantías Explícitas en Salud AUGE-GES.
19. Plan Obligatorio de Salud (POS).
20. Consejo de Salubridad General. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de insumos del Sector Salud. Cuadro básico y catálogo de medicamentos.
21. Home | Fondo Nacional de Recursos.
22. Homepage - Joint Federal Committee.
23. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).
24. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
25. Haute Autorité de Santé - HAS - Accueil.
26. Home. 2018.
27. Aetna- Health Insurance Plans & Dental Coverage.
28. Anthem Health Insurance, Medicare, & Group Health Plans.
29. Cigna Health Insurance | Global Health Service Company.
30. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
31. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status

epilepticus in children and adults: Report of the guideline committee of the American epilepsy society. *Epilepsy Curr*. 2016. doi:10.5698/1535-7597-16.1.48

32. Malaysian Society of Neurosciences. Consensus Guidelines on the Management of Epilepsy. 2010.