



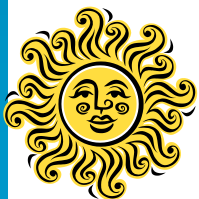
Dieta cetogénica y Trastornos del Neurodesarrollo ¿Puede tener implicaciones terapéuticas?



Dr. Juan-José García Peñas
Sección de Neurología Pediátrica
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid
Unidad de Epilepsia
Hospital San Rafael. Madrid



**XII Curso de Abordaje Multidisciplinar de los
Trastornos del Neurodesarrollo en la Infancia
Madrid, 3 y 4 de Noviembre de 2016**

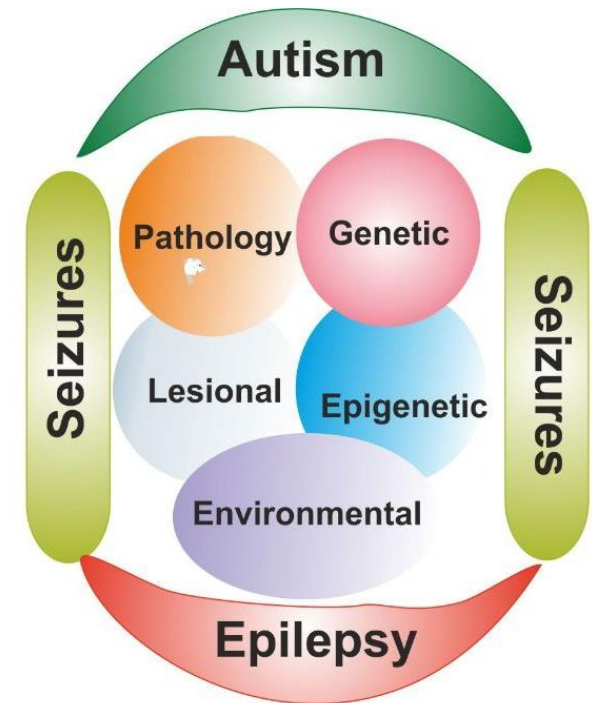


Trastornos del Neurodesarrollo

Mecanismos Comunes



- Etiologías comunes.
- Desequilibrio excitación-inhibición.
- Alteración de redes neuronales:
 - Locales.
 - A distancia.
- Mecanismos implicados:
 - Migración neuronal.
 - Diferenciación neuronal.
 - Sinaptogénesis.
 - Plasticidad neuronal.
 - Neurotransmisores.
 - Receptores ionotrópicos y metabotropos.
 - Metabolismo oxidativo mitocondrial.
 - Inmunidad.



Trastornos del Espectro Autista



- Fenotipos clínicos muy variados.
- Etiologías muy heterogéneas.
- Frecuente asociación con EEG paroxístico (60%).
- Frecuente asociación con epilepsia (30%).
- Frecuente comorbilidad:
 - Discapacidad intelectual.
 - Trastornos de sueño.
 - SDAH.
 - Trastornos de conducta.
- Tratamientos limitados y de eficacia variable.
- “Falsos mitos farmacológicos”.

Objetivos del Tratamiento en el grupo de los TEA

- Mejorar perfil cognitivo.
- Mejorar interacción social.
- Mejorar integración social.
- Mejorar comorbilidades:
 - Epilepsia.
 - Conducta.
 - Sueño.
- Mejorar la calidad de vida:
 - Niño.
 - Padres.



Mitochondrial dysfunction

Chronic neuroinflammation (Increased cytokines)

Environmental toxins & stressors

Omega-3-fatty acids, Multivitamins/minerals & nutritional supplementes

Anti-inflammatory agents

Chelating agents, Anti-stress drugs & Other non-pharmacological treatments

Immune dysregulation

Immunomodulators

Oxidative stress

Antioxidants

Anticonvulsants, Glutamate antagonists & Psychostimulants

Hormonal imbalance

Secretin, Melatonin, Oxytocin, etc .

Glutamate\ GABAergic imbalance

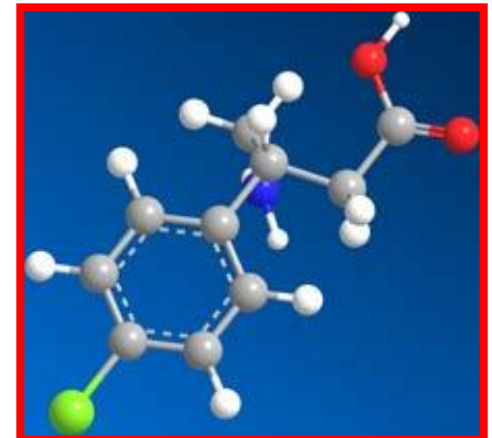
SSRIs & Antipsychotics

Dysregulation of monoaminergic neurotransmission

Autism

Tratamiento Farmacológico en el grupo de los TEA

- Neurolépticos (típicos y atípicos).
- Simpaticomiméticos.
- Antagonistas de los opiáceos.
- Antidepresivos.
- Antagonistas alfa-adrenérgicos.
- Beta-bloqueantes.
- Antiepilépticos.
- Estimulantes / Fármacos para TDAH.
- Terapia inmunomoduladora.
- Cofactores y Vitaminas.
- Dietas.
- Nootrópicos.



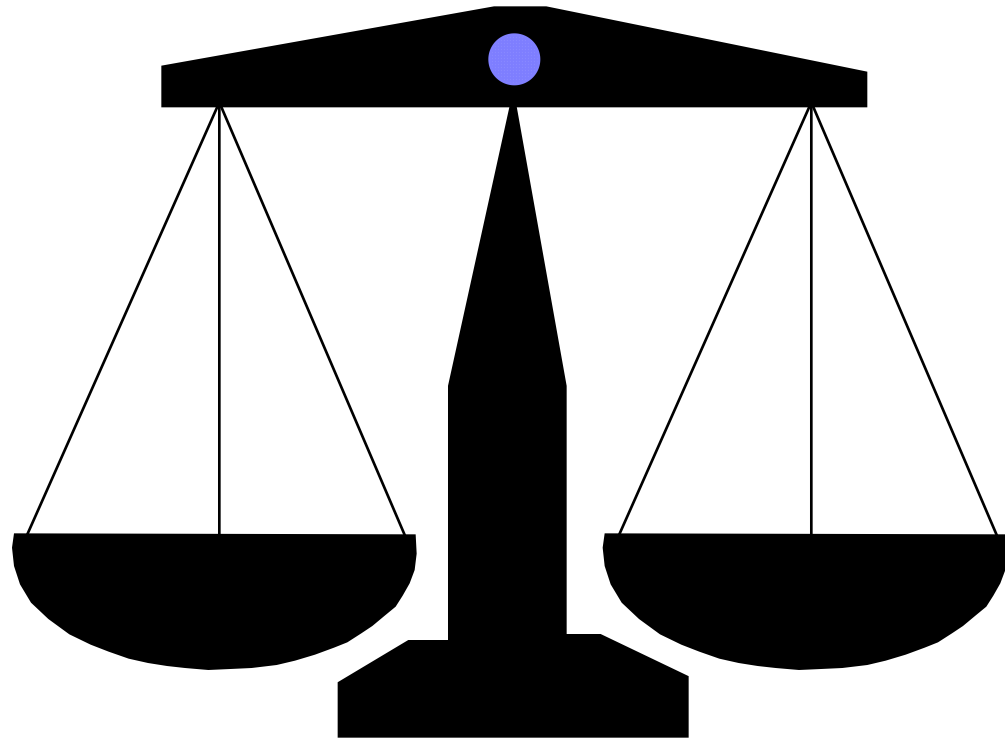
Epilepsia en TEA

Tratamiento con FAEs



- Opciones:

- Valproato.
- Levetiracetam.
- Lamotrigina.
- Etosuximida.
- Carbamacepina.
- Oxcarbacepina.
- Topiramato.
- ¿Perampanel?



Opciones distintas de FAEs



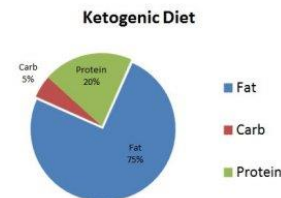
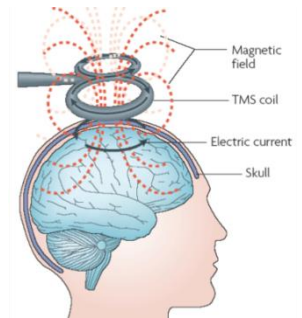
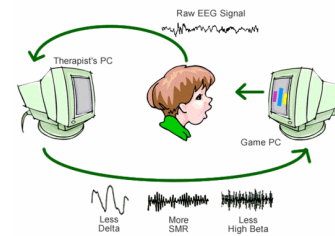
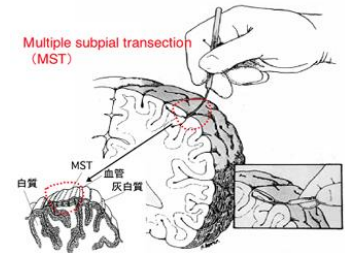
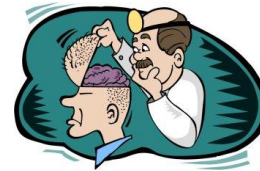
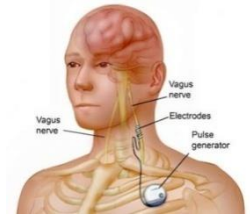
Otros Tratamientos



- Terapia Inmunomoduladora.
- Sistemas ENV.
- Cirugía Resectiva.
- Cirugía Paliativa: TSM.
- Estimulación Magnética Transcraneal.
- Neurofeedback.

➤ Dieta Cetogénica.

- Dietas Restrictivas.
- Vitaminas.
- Oligoelementos.
- Cofactores.



Dieta Cetogénica

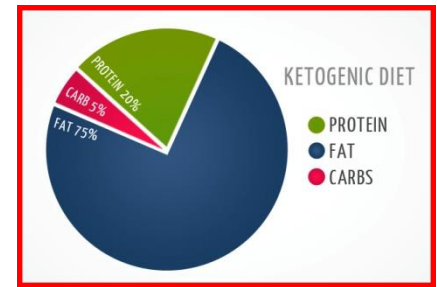


Composición de la DC



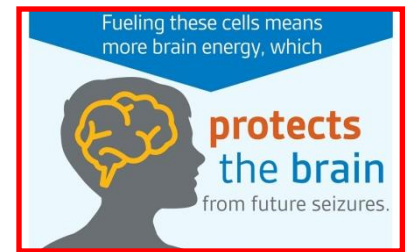
- La DC es una dieta con un alto porcentaje de grasas, baja cantidad de hidratos de carbono y un adecuado aporte de proteínas.
- La DC se diseña con una proporción específica de grasas frente a carbohidratos y proteínas (índice cetogénico).
- Este índice suele ser de 4:1, aunque se utilizan otros índices como 3:1 o 2:1 en lactantes, adolescentes y en aquellos pacientes en los que se desea mejorar así su tolerabilidad.

Tipos de DC



- **DC clásica:** el 90% de las calorías proceden de las grasas.
- **DC con MCT:** tiene un menor porcentaje de calorías derivadas de las grasas dado el mayor poder cetogénico de los MCT.
- **DC tipo MAD:** es una dieta menos restrictiva y más fácil de cumplimentar, ideal para niños mayores y adolescentes, dado que proporciona un alto contenido de grasas sin limitación de proteínas y con un aporte de carbohidratos de 10-20 gramos al día.
- **DC tipo LGIT:** es otra dieta menos restrictiva que permite un aporte de carbohidratos de 40-60 gramos al día, favoreciendo la ingesta de aquellos con bajo índice glucémico (índice glucémico menor de 50).

Posibles Mecanismos de Acción de DC



- Anticonvulsivant action of acetone per se.
- Increased arachidonic acid and docosahexaenoic acid (DHA).
- Increase in free fatty acids and polyunsaturated fatty acids (PUFAs) acting on peroxisome proliferator activated receptor (PPAR α).
- Anti-inflammatory action.
- Stabilization of neuronal membrane.
- Modification of neuronal cell membrane composition.
- Effects on neuronal excitability mediated by glutamate-glutamine cycle.
- Effects on sodium and calcium neuronal channels.
- Effects on neurotransmitter and amino acid concentrations.
- Increased norepinephrine with increased inhibitory tone on epileptic circuits.
- Decreased Leptin with increased Neuropeptide Y and Galanin inducing decreased seizure susceptibility.
- Increased uncoupling protein (UCP) expression related to neuroprotection.

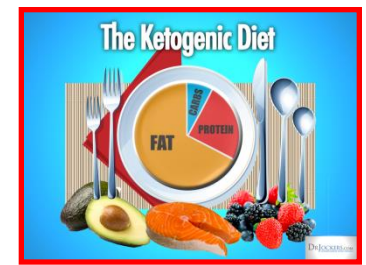
Modelos Animales



- Regulación de mecanismo de excitotoxicidad.
- Regulación función SNA del TE → vía noradrenérgica.
- Regulación número de sinapsis funcionantes.
- Regulación motilidad y función de espinas dendríticas.
- Regulación factores neurotróficos: BDNF.
- Regulación respuesta neuronal al stress metabólico:
 - Vía mTOR.
- Prevención daño neuronal por crisis:
 - Vía glutamato.
 - Vía de entrada de calcio en la neurona.
 - Vía citoquinas (TNF).
- Regulación respuesta a la insulina y ApoE.
- Regulación metabolismo oxidativo mitocondrial:
 - Córtez prefrontal.



Indicaciones de DC



- **La DC se emplea habitualmente como terapia añadida en la epilepsia infantil refractaria a FAE.** Este tratamiento debe considerarse en aquellos casos en los que han fallado previamente dos FAE correctamente indicados y bien tolerados, en monoterapia o politerapia.
- **Se debe valorar precozmente la indicación de DC en determinados síndromes epilépticos y en algunas etiologías de epilepsia** donde esta terapia es especialmente útil, incluyendo: síndrome de Dravet, espasmos epilépticos infantiles y síndrome de West, síndrome de Doose, síndrome de Lennox-Gastaut, esclerosis tuberosa y síndrome FIRES.
- **Por otra parte, la DC es el tratamiento de elección para enfermedades metabólicas específicas:** déficit del transportador de la glucosa tipo I (GLUT1) y deficiencia del enzima piruvato deshidrogenasa (PDH).

Dieta Cetogénica (DC)

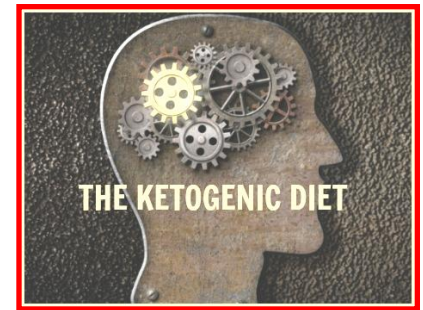
Eficacia Global en Epilepsia



- Respondedores totales: 50-80%
- Libres de crisis / >90% reducción crisis: 15-25%
- Considerar síndromes epilépticos específicos.
- Mejor respuesta en epilepsias generalizadas secundarias.

Tipo de epilepsia o síndrome epiléptico	Respondedores (>50% de reducción de frecuencia de crisis)	>90% reducción de frecuencia de crisis o libres de crisis)
Epilepsias Generalizadas	40-55% (media: 45%)	30-35%
Síndrome de Dravet	60-70%	10-30%
Epilepsias Mioclónicas y Síndrome de Doose	60-90%	40-78% (media: 50%)
Epilepsias con Ausencias	69-82%	18-48%
Epilepsias Focales	25-62% (media: 50%)	25-44%
Grupo Displasias Corticales Focales	50-60%	30-40%
Encefalopatías Epilépticas Precoces	50-66%	Excepcional Casos aislados
Espasmos Epilépticos y Síndrome de West	64-83%	20-56%
Síndrome de Lennox	40-50%	7-23%
Síndromes con POCS	40% (atenuación POCS)	20% (control POCS)
Grupo Status Epilépticos Refractarios / FIRES	50-80%	50-80% (control SE)
Complejo Esclerosis Tuberosa	47-92%	50-67%
Complejo Autismo-Epilepsia y síndrome de Rett	75-100%	40-50%

DC y Perfil Cognitivo



- Mejoría plasticidad sináptica en modelos animales.
- Mejoría memoria espacial y memoria operativa en animales.
- Mejoría cognición, alerta y atención en epilepsias tratadas con DC.
- Por efecto directo, por supresión de las crisis, por descenso en el número de FAEs → ¿Multimodal?
- Mejoría perfil cognitivo y conductual en pacientes con GLUT1-DS.
- Mejoría en los cocientes de desarrollo, atención y funciones sociales → Estudio Prospectivo (Pulsifer-2001).
- Mejoría de conducta, cognición, atención sostenida, memoria operativa, y estado de ánimo → Estudio Prospectivo (Ijff-2016).
- Mejoría en el ajuste psicosocial (Lambrechts-2013).

Contraindicaciones de DC



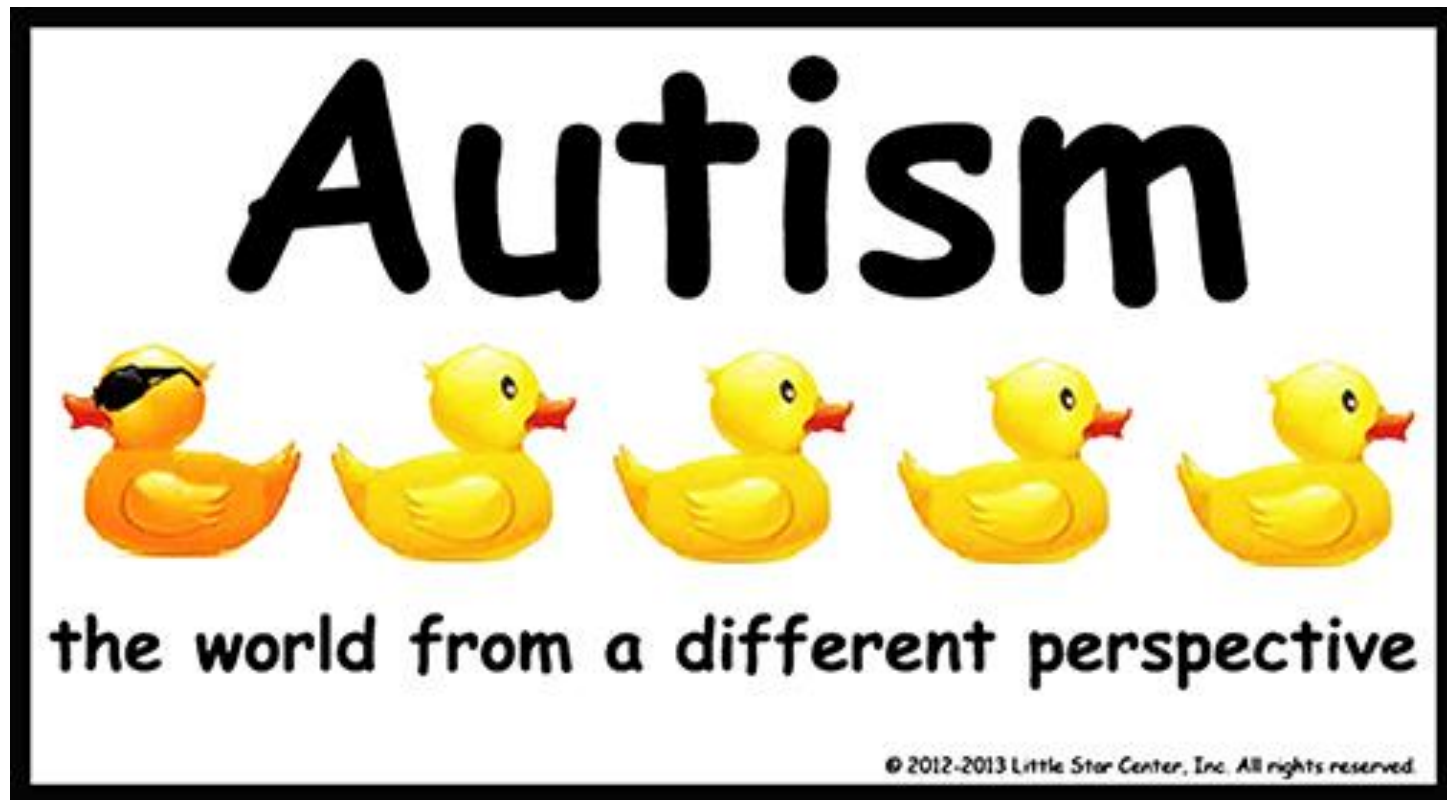
- **Los niños con una lesión estructural focal que pueden ser candidatos a cirugía de la epilepsia** es más probable que queden libres de crisis con cirugía que no con una DC.
- **Las contraindicaciones médicas de la DC incluyen:** el déficit de piruvato-carboxilasa, las porfirias, los desórdenes de la beta-oxidación mitocondrial, los trastornos de la biogénesis de la carnitina, y las alteraciones del metabolismo de los cuerpos cetónicos.
- **Algunos niños y adolescentes que no son capaces de cumplimentar las restricciones que implica la DC** y que pueden hacer transgresiones de la misma, no son, en principio, buenos candidatos para seguir una DC.

Tolerabilidad de la DC



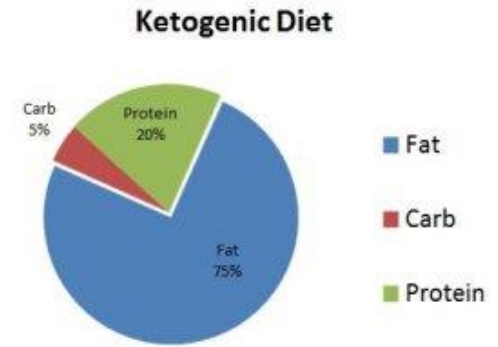
- **La DC tiene un perfil definido de efectos adversos** con distintas complicaciones que pueden aparecer durante la fase de instauración o durante el mantenimiento de la dieta.
- **Las complicaciones en la fase de instauración** son generalmente digestivas o metabólicas, son más frecuentes en lactantes, e incluyen, entre otras: deshidratación, vómitos, diarrea, rechazo del alimento, hipoglucemia y acidosis metabólica.
- **Las complicaciones evolutivas de la DC** son frecuentes, aunque son habitualmente leves y bien toleradas, destacando las digestivas (vómitos, estreñimiento, diarrea, y/o dolor abdominal) y las metabólicas (hipercolesterolemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, deficiencia de carnitina, y/o acidosis metabólica).
- **La litiasis renal** es una complicación a tener en cuenta en los niños tratados con DC y FAE inhibidores de la anhidrasa carbónica como TPM y ZNS y puede prevenirse con un adecuado suplemento de citratos.

DC en Trastornos del Espectro Autista



Experiencia con DC

- Distintas opciones de DC.
- Para todo tipo de crisis.
- Excelente balance eficacia-seguridad.
- Difícil de cumplimentar en niños TEA.
- Mejor con Dieta de Atkins Modificada.
- Efecto positivo sobre alerta, atención y conducta.
- No deterioro cognitivo ni comportamental.
- Potencial mejoría core central del TEA.
- Nivel de evidencia clase 2B.
- Opinión muy favorable de padres y cuidadores (nivel 3B).

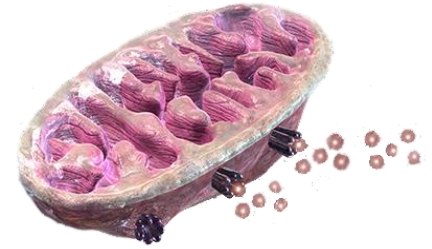


Consideraciones Generales



- **La experiencia obtenida con el tratamiento con DC en diversos síndromes epilépticos infantiles refractarios, incluyendo pacientes con encefalopatías epilépticas con TEA o regresión autista, ha llevado a considerar este tratamiento como una opción potencialmente eficaz y segura en el tratamiento del complejo autismo-epilepsia.**
- Por otra parte, la evidencia en **modelos animales** con rasgos TEA y los **efectos metabólicos** de la DC en los TEA sugieren que la DC sea potencialmente útil en los pacientes con TEA con o sin epilepsia.

Bases Metabólicas



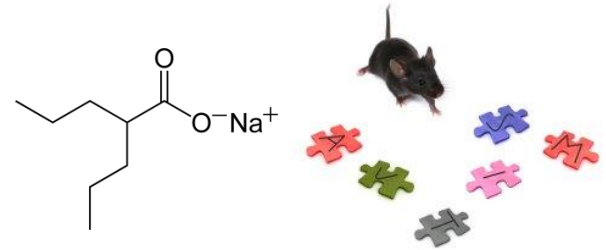
- **Se ha considerado especialmente el efecto beneficioso de la DC sobre las alteraciones del metabolismo mitocondrial de los pacientes autistas.**
- Los estudios del metabolismo de membrana celular, peroxidación de lípidos, producción de agentes desintoxicantes como el glutatión y la génesis de agentes antioxidantes naturales frente a radicales libres sugieren que existe una alteración del estrés oxidativo en los niños autistas → disfunción mitocondrial.
- Esta vía etiopatogénica bioenergética supondría un claro nexo entre el autismo, la epilepsia y la disfunción energética mitocondrial, compartiendo los tres pilares una alteración del metabolismo oxidativo que podría mejorar con la terapia con DC.

Modelos Animales-1



- Se ha analizado el papel de la DC en distintos modelos animales que reproducen el perfil funcional de los TEA, incluyendo ratones knock out para el gen MECP2 (síndrome de Rett), ratones autistas BTBR, y modelos knock out de deficiencia de succinato-semialdehido-dehidrogenasa (SSADH).
- En estos estudios experimentales, el empleo de la DC mejora las anomalías conductuales, aumenta la interacción social, disminuye las conductas repetitivas y estereotipadas, mejora el control de las crisis epilépticas y normaliza la ataxia.

Modelos Animales-2



- **Especialmente interesante resulta el modelo experimental de autismo en ratones con exposición prenatal al ácido valproico (VPA).**
- En el estudio de Ahn et al, se realizó una comparación entre ratones gestantes que recibían suero salino fisiológico y ratones gestantes expuestos a VPA.
- El grupo tratado con VPA desarrolló clara semiología autista postnatal y además una disfunción del metabolismo oxidativo mitocondrial.
- Cuando se instauró una DC en estos ratones previamente tratados con VPA, se normalizó el patrón de juego e interacción social, mejoraron las conductas repetitivas y los parámetros del metabolismo redox mitocondrial.

Utilidad Clínica en TEA-1



- **Se ha demostrado la utilidad de la DC en diversos modelos etiológicos del complejo autismo-epilepsia,** incluyendo: esclerosis tuberosa con alteración de la vía m-TOR, deficiencia de piruvato-deshidrogenasa (PDH), trastornos de la biogénesis mitocondrial, defectos de complejos de la cadena respiratoria mitocondrial, deficiencias del transportador de la glucosa tipo 1 (GLUT1), y diversas alteraciones de los receptores y/o del metabolismo del GABA y del glutamato.

Utilidad Clínica en TEA-2



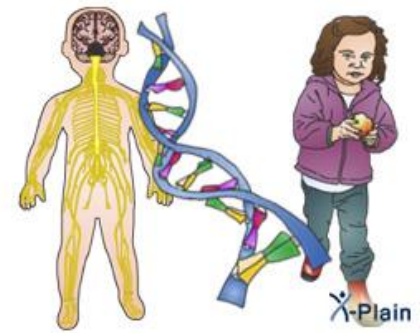
- **En el trabajo del grupo de Evangeliou et al, publicado en el año 2003**, se evaluó la eficacia de la DC en 30 pacientes autistas utilizando durante 6 meses el modelo de DC de John Radcliffe que emplea MCT como fuente de cetosis.
- El 40% de los niños tratados no toleraron o no cumplieron correctamente la dieta. El 60% restante mostró mejorías evolutivas en la puntuación de la escala Childhood Autism Rating Scale, destacando los cambios positivos en capacidad de aprendizaje global, nivel de atención sostenida e interacción social recíproca.
- Dos de los 30 niños tratados presentaron mejorías muy significativas en dicha escala (> 12 puntos), ocho tuvieron cambios moderados (8-12 puntos), y otros 8 evidenciaron cambios discretos (2-8 puntos).
- Es destacable en este estudio que los beneficios cognitivos y conductuales persistieron incluso después de retirar la dieta.

Utilidad Clínica en TEA-3



- **En el trabajo de Herbert y Buckley, realizado en el año 2013, se analizaron los efectos de una DC con MCT asociada a una dieta libre de gluten y caseína que se mantuvo durante 14 meses en un niño de 12 años con autismo y epilepsia de difícil control.**
- Con esta pauta, se consiguió un control casi completo de sus crisis, y, por otra parte, mostró una mejoría significativa del trazado electroencefalográfico, del patrón de comunicación verbal y no verbal, y de su interacción social recíproca, quedando totalmente libre de conductas estereotipadas.
- Tras el tratamiento dietético, su puntuación en la escala Childhood Autism Rating Scale bajó desde 49 a 17 puntos totales (diferencia positiva de 32 puntos) y su cociente de inteligencia aumentó en 70 puntos porcentuales con respecto a la fase de regresión autista inicial a los 4 años de edad.

Utilidad Clínica en TEA-4



- Por otra parte, es importante resaltar también la experiencia positiva con la DC en el tratamiento del **síndrome de Rett**, donde se consigue hasta un 70-75% de reducción en la frecuencia de crisis, con mejoría asociada en conducta y contacto social, y disminución de la frecuencia e intensidad de los manierismos.

Limitaciones de la DC



- El perfil de efectos adversos de la DC en pacientes autistas es similar al de los pacientes con epilepsia refractaria que reciben esta terapia.
- El mayor problema en estos niños con TEA es el de conseguir un adecuado cumplimiento de la dieta.
- Los sujetos autistas tienen hábitos alimenticios restringidos y toleran mal cambios en la rutina de su pauta de alimentación, tanto en el tipo de alimentos como en la apariencia externa, sabor, olor, y textura de los mismos.
- Por otra parte, estos pacientes, principalmente los adolescentes sin deficiencia cognitiva concomitante, es más probable que realicen transgresiones frecuentes de la dieta al procurarse la comida por sí mismos.
- Todo lo referido puede conducir a que el niño autista rechace la DC y desanimar a los padres para continuar con este tratamiento al considerarlo una terapia complicada y restrictiva.

Conclusiones



GUÍA PARA DETECTAR EL AUTISMO



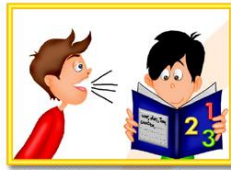
SE RÍEN SIN MOTIVO APARENTE



LES CUESTA MANTENER EL CONTACTO VISUAL



PUEDE NO TENER LENGUAJE ORAL, QUE NO INTENTA COMPENSAR CON GESTOS O MÍMICA, O TENER UN LENGUAJE CON ALTERACIONES



NO ATIENDEN CUANDO SE LES LLAMA POR SU NOMBRE, POR LO QUE A VECES SE SOSPECHA QUE SEAN SORDOS



SE ENTRETIEENEN CON JUEGOS REPETTIVOS, COMO ALINEAR OBJETOS O GIRARLOS



PUEDEN PRESENTAR UN APEGO INUSUAL A ALGUNOS OBJETOS



ALGUNOS SON HIPERACTIVOS O HIPOACTIVOS



SE RESISTEN A LOS CAMBIOS



TIENEN RABIETAS DIFÍCILES DE CONTROLAR



NO TIENEN MIEDO AL PELIGRO



NO MUESTRAN INTERÉS POR RELACIONARSE CON OTROS NIÑOS

Conclusiones-1



- La DC es una terapia eficaz y bien tolerada en aquellos pacientes con epilepsia refractaria que no son buenos candidatos para cirugía.
- Este tratamiento ha demostrado su eficacia en el complejo autismo-epilepsia, incluyendo casos de epilepsia refractaria con esclerosis tuberosa y diversas encefalopatías epilépticas como espasmos epilépticos infantiles, síndrome de West, síndrome de Dravet y síndrome de Lennox-Gastaut.

Conclusiones-2



- Por otra parte, los efectos beneficiosos de la DC sobre las alteraciones del metabolismo oxidativo mitocondrial implicadas en algunos casos de TEA, la experiencia positiva con DC en modelos animales de autismo, con o sin epilepsia, y la respuesta excelente de la DC en diversas etiologías genéticas y metabólicas del complejo autismo-epilepsia, sugieren que la DC puede ser una terapia alternativa eficaz para estos pacientes.
- Sin embargo, necesitamos aún de más estudios clínicos específicos que demuestren cuál es la utilidad real de la DC en los pacientes autistas y poder seleccionar así a los mejores candidatos para indicar este tratamiento.



Gracias