

XVIII CONGRESO SOBRE TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO.
Valencia 3 - 4 Marzo 2016

TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA Y EPILEPSIA: EL PAPEL DE LA DIETA CETOGÉNICA.

Dr. Juan José García Peñas.

Sección de Neuropediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

RESUMEN

Introducción.

Entre un 5-40% de los niños con autismo desarrollan epilepsia durante su evolución, siendo más frecuente esta asociación en el grupo de pacientes que presentan discapacidad intelectual. Esta alta incidencia de epilepsia entre la población autista parece seguir una distribución bimodal, con un primer pico entre los 1-5 años de edad y un segundo pico entre la edad prepuberal y la adolescencia. Aunque generalmente se controlan bien con medicación, hasta un 20-30% de estas epilepsias son refractarias al tratamiento farmacológico.

El tratamiento de la epilepsia en los TEA se realiza con muy diversos fármacos antiepilépticos (FAE), en monoterapia o politerapia, siendo los más frecuentemente empleados valproato, lamotrigina, levetiracetam, etosuximida, carbamacepina, oxcarbacepina y topiramato. Sin embargo, estamos aún muy lejos de disponer de un FAE ideal para la epilepsia de los TEA y la gran mayoría de los FAE no presentan un adecuado balance entre eficacia y tolerabilidad y, por otra parte, no siempre actúan favorablemente sobre el núcleo central de la sintomatología autista. Estas carencias de los FAE en el complejo autismo-epilepsia han condicionado el desarrollo de otras estrategias de tratamiento, con resultados muy variables, incluyendo dietas específicas, terapia inmunomoduladora, cirugía resectiva, sistemas de estimulación del nervio vago, transecciones subpiales múltiples, neurofeedback, y estimulación magnética transcraneal.

La experiencia obtenida con el tratamiento con dieta cetogénica (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.

Dieta cetogénica.

La DC es una dieta con un alto porcentaje de grasas, baja cantidad de hidratos de carbono y un adecuado aporte de proteínas. Existen 4 tipos fundamentales de DC, incluyendo la DC clásica, la DC con triglicéridos de cadena media (MCT), la dieta modificada de Atkins (MAD) y la dieta de bajo índice glucémico (LGIT). Se desconoce aún cuál es el mecanismo final por el que la DC suprime la actividad epiléptica.

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 como son el déficit del transportador de la glucosa tipo I y la deficiencia del enzima piruvato deshidrogenasa.

En general, el 50-60% de los pacientes tratados con DC experimentan al menos un 50% de reducción en la frecuencia de sus crisis quedando libres de crisis hasta un 15-20%.

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.

Las complicaciones en la fase de instauración de la DC 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 topiramato y zonisamida, y puede prevenirse con un adecuado suplemento de citratos.

Dieta cetogénica en los trastornos del espectro autista.

La experiencia acumulada con el empleo de DC en diversos síndromes epilépticos que asocian autismo y epilepsia, ya sea durante el debut de la epilepsia o tras la evolución de ésta, así como el potencial efecto neuroprotector y antiepileptogénico de la DC, hacen que esta terapia se considere cada vez más en el potencial tratamiento del complejo autismo-epilepsia. Se ha considerado especialmente el efecto beneficioso añadido de la DC sobre las alteraciones del metabolismo oxidativo mitocondrial de los pacientes autistas con o sin epilepsia.

En los estudios experimentales realizados en modelos animales que muestran rasgos autistas, 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.

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.

En los estudios específicos que analizan los efectos beneficiosos de la DC en pacientes con autismo, con o sin epilepsia, se encuentra que hasta el 60% de los tratados muestra mejorías evolutivas en la puntuación de la escala *Childhood Autism Rating Scale* (CARS), destacando los cambios positivos en capacidad de aprendizaje global, nivel de atención sostenida e interacción social recíproca.

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. El mayor problema en niños con TEA tratados con DC es 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.

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.

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.

Bibliografía recomendada.

- Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R, Ríos V, Soraru A, Arroyo H, et al. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. *Seizure* 2011; 20: 640-5.
- Nangia S, Caraballo RH, Kang HC, Nordli DR, Scheffer IE. Is the ketogenic diet effective in specific epilepsy syndromes? *Epilepsy Res* 2012; 100: 252-7.
- Pulsifer MB, Gordon JM, Brandt J, Vining EP, Freeman JM. Effects of ketogenic diet on development and behavior: Preliminary report of a prospective study. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 301-6.

Napoli E, Dueñas N, Giulivi C. Potential therapeutic use of the ketogenic diet in autism spectrum disorders. *Front Pediatr* 2014; 2: 69.

Evangeliou A, Vlachonikolis I, Mihailidou H, Spilioti M, Skarpalezou A, Makaronas N, et al. Application of a ketogenic diet in children with autistic behavior: pilot study. *J Child Neurol* 2003; 18: 113-8.