

# 2017 Glut1 Deficiency Foundation Conference Summary Report



El Síndrome de Deficiencia del Transportador de Glucosa Tipo 1 se referencia regularmente usando una variedad de términos, y estos resúmenes individuales no han sido una excepción. En aras de la claridad y la uniformidad, hemos utilizado el término Deficiencia de Glut1 en todo el resumen.

El Síndrome de Deficiencia de Transportador de Glucosa Tipo 1 también se conoce y está referenciado como: Glut1 Deficiencia, Déficit de Glut 1, G1D, Glut1 DS, Glut-1 DS, Glut1, Glut-1, Glut 1, GLUT1, Glut1D y De Vivo Disease



## 2017 Glut1 Deficiency Foundation Conference Summary

# Table of Contents

General Assembly Presentations agenda order, prepared by Kris Engelstad and edited by presenters	Página
Prof. Dr. Jörg Klepper Deficiencia de Glut 1: Desde la Edad Pediátrica hasta la Edad Adulta.	2-3
Juan Pascual, MD, PhD Deficiencia de Glut 1 en 2.017 y en el futuro.	4-6
Vincent Petit, DVM, PhD Prueba de reciente desarrollo para la Deficiencia de Glut 1.	7
Karthik Rajasekaran, PhD Ensayo con fármacos para la seguridad de la Deficiencia de Glut 1.	8-10
Dominic D'Agostino, PhD Propiedades y efectos terapéuticos de las cetonas.	11-15
Eric Kossoff, MD Terapia dietética para la Deficiencia de Glut 1.	16-19
Mackenzie Cervenka, MD Tratamientos mediante dieta cetogénica y estrategias de transición.	20-22
Umrao Monani, PhD Terapia de reemplazo génico para la Deficiencia de Glut 1.	23
Abraham Al-Ahmad, PhD Modelado de la barrera hematoencefálica utilizando células madre derivadas de pacientes: Un enfoque en el modelado del transporte de glucosa.	23

Prof. Dr. Jörg Klepper  
Children's Hospital Aschaffenburg  
Aschaffenburg, Germany

## Deficiencia de Glut 1 desde la edad pediátrica hasta la edad adulta.

### ANTECEDENTES:

La glucosa es el combustible esencial para el cerebro y penetra en el mismo a través del transportador cerebral Glut 1.

Sin suficiente glucosa, hay una crisis de energía en el cerebro; los niveles de glucosa y lactato son insuficientes indicando la deficiencia de este transportador Glut 1. Mediante un análisis de sangre obtenido de una punción lumbar se identifica la cantidad reducida de Glut 1.

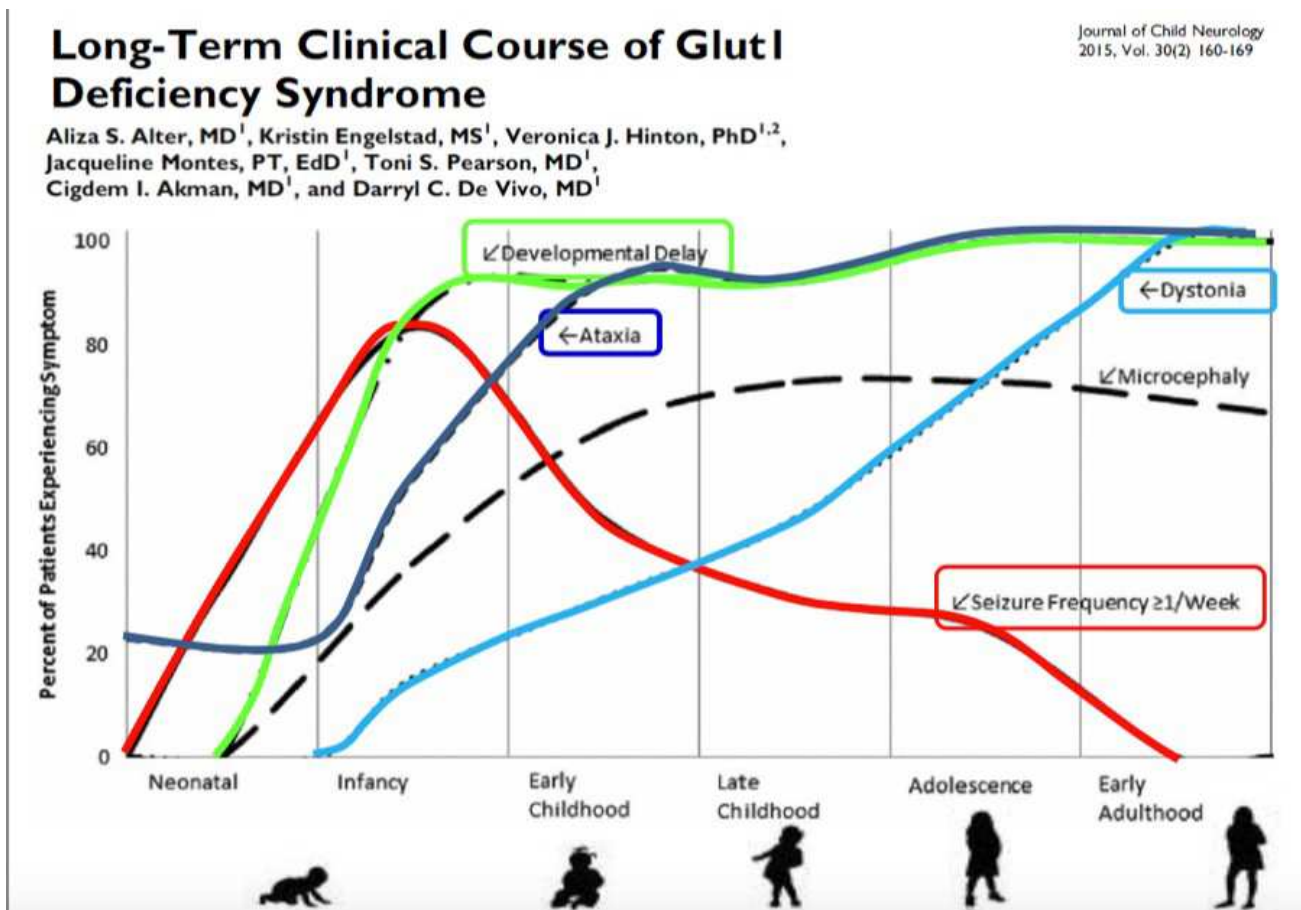
Los transportadores de glóbulos rojos (Glut 1 Deficiencia cuantitativa) se han desarrollado recientemente en Francia.

Las mutaciones del gen SLC2A1 a menudo dificultan el diagnóstico, pero la ausencia de mutaciones no debería ser excluyente para el diagnóstico de Deficiencia de Glut 1.

La "crisis de energía cerebral" se manifiesta con tres síntomas principales:

Epilepsia, trastornos del movimiento y problemas cognitivos o conductuales. Dichos síntomas se han descrito en diferentes combinaciones y diferentes grados de afectación.

Historia clínica a largo plazo:



**Leyenda (Figura 1):**

Durante la primera infancia y la infancia, las primeras crisis y el retraso del desarrollo son los síntomas prominentes que suelen estabilizarse más allá de la pubertad. Por el contrario, la ataxia, la distonía y los episodios paroxísticos son síntomas que tienen lugar durante la infancia y también continúan durante la adolescencia.

**DEFICIENCIA DE GLUT 1 DURANTE LAS DIFERENTES ETAPAS DEL DESARROLLO:****Lactantes y primera infancia:**

La primera sintomatología que presenta la Deficiencia de Glut 1 son convulsiones dentro de los primeros seis meses de vida. Los tipos de convulsiones pueden ser diversos, pudiendo aparecer en forma de hechizos cianóticos (rostro azul), ausencias, convulsiones focales (localizadas en una parte concreta del cuerpo), generalizadas (en el cuerpo entero), mioclonías (espasmos musculares), ó estáticas. En los bebés, los movimientos paroxísticos de la cabeza y los ojos se presentan como movimientos sacádicos abruptos de la mirada (movimientos oculares) con la cabeza y los ojos en movimiento. A menudo, estos son los primeros síntomas de la Deficiencia de Glut 1. Durante la infancia, debe utilizarse una dieta cetogénica clásica 3:1. En la primera infancia, el deterioro del desarrollo comienza a ser más apreciable. A menudo, la marcha no es normal para la edad del paciente (torpe, movimientos como si estuviese “borracho”, ...). Se ha demostrado que el 10% de las epilepsias tipo ausencias que aparecen en esta edad, son Deficiencias de Glut 1.

**Infancia:**

En la infancia y la adolescencia, los trastornos del movimiento tienden a empeorar. En la edad escolar, puede haber formas de andar anormales tales como: marcha de base amplia, distonía, ataxia. Los aspectos cognitivos tienden a ser un poco inferiores, aunque no todos los pacientes han descrito problemas cognitivos. Las deficiencias localizadas pueden ser: problemas de atención visual, habilidades motoras, lenguaje activo y procesamiento de imágenes completas (no se puede ver un bosque por los árboles. Por el contrario, las fortalezas de los pacientes con Deficiencia de Glut 1 incluyen: comprensión del lenguaje, interacción social, amabilidad y un progreso más lento pero constante en el desarrollo. El uso de dietas cetogénicas es variable. Cada vez se utiliza más la Dieta Modificada Atkins (MAD) en el tratamiento de la Deficiencia de Glut 1, pero aún no se dispone de datos sobre los resultados de ésta a largo plazo.

**Adolescencia:**

En la adolescencia,  $\frac{3}{4}$  de los pacientes con Deficiencia de Glut 1 sufren movimientos paroxísticos de aparición repentina tales como paros motores, movimientos involuntarios coreóticos o distónicos, caídas u otras incomodidades inesperadas. Estos episodios, a menudo comienzan en la pubertad. Los desencadenantes pueden ser la actividad física, la pérdida de cetosis y la falta de sueño. Es frecuente que ocurran a pesar de estar llevando a cabo la dieta cetogénica de manera adecuada y por lo tanto, en la actualidad, son difíciles de tratar. En muchos casos, los adolescentes suelen llevar mejor dichos episodios cuando utilizan la Dieta Modificada Atkins. La Dieta de bajo Índice Glucémico no es recomendable para pacientes con Deficiencia de Glut 1.

**Adultos:**

En la edad adulta, los síntomas de la Deficiencia de Glut 1 suelen estabilizarse. En la mayor parte de los casos, la epilepsia está controlada mediante dietas cetogénicas más moderadas y/o medicamentos anticonvulsivos. Las dietas cetogénicas, a menudo se reducen a la Dieta Modificada

Atkins (MAD) o se suspenden. Aún no está claro durante cuánto tiempo debe continuarse con el tratamiento dietético en adultos. Los problemas paroxísticos en adultos también ocurren, y han sido denominados como "Distonía por esfuerzo paroxístico (DEP)". Son difíciles de tratar y pueden presentarse en forma de migrañas, calambres y hemiplejía alternante. La mayoría de los pacientes con Deficiencia de Glut 1, mostrará deterioro cognitivo de diversos grados y requerirán de un entorno protegido, aunque hay casos de pacientes con títulos universitarios y en la actualidad se encuentran trabajando y viviendo de forma independiente. Los efectos adversos a largo plazo del tratamiento con dieta cetogénica con alto contenido en grasa como cálculos renales, deterioro del crecimiento o efectos secundarios cardiovasculares siguen siendo motivo de preocupación, pero los resultados preliminares indican que tales efectos secundarios pueden estar sobrevalorados. En un estudio realizado en 10 pacientes con Deficiencia de Glut 1 y en tratamiento con dieta cetogénica, mostraron que después de 10 años en dieta, los parámetros lipídicos se mantenían dentro del rango normal y el ultrasonido de las arterias carótidas no indicaba arteroclerosis (Klepper, J.)

#### **Panorama actual:**

El Glut1 se expresa en otros tejidos como en músculos, retinas, placenta, corazón, ... Potencialmente, la Deficiencia de Glut 1 también podría afectar a estos tejidos, pero hasta el momento no se tiene constancia de la participación de estos órganos; puede haber mecanismos compensatorios por otros transportadores de glucosa Glut1 en estos tejidos.

Para pacientes con Deficiencia de Glut 1 se recomienda continuar la dieta cetogénica en la edad adulta. Las opciones de tratamiento adicionales pueden ser el uso de ésteres de cetona, como la triheptanoína (C7) u otras cetonas artificiales. Los ésteres de cetona sirven como combustible para el cerebro al igual que las cetonas, pero tienen el efecto adicional de volver a producir el ciclo de TCA (anaplerosis) que genera energía. Se ha demostrado que C7 funciona en ratones con Deficiencia de Glut 1 y los primeros ensayos clínicos se encuentran actualmente en curso.

El Dr. De Vivo y su equipo de la Universidad de Columbia, Nueva York, están trabajando con éxito en la terapia génica para la Deficiencia de Glut 1. Los resultados son prometedores usando un vector viral que transporta el gen Glut1 en las células para corregir el defecto genético, pero la terapia génica en pacientes no estará disponible a corto plazo.

Para generar más datos sobre la Deficiencia de Glut 1 en todo el mundo existe un registro mundial de pacientes ([www.G1DRegistry.org](http://www.G1DRegistry.org)). Se solicita a todas las familias con Deficiencia de Glut1 que ingresen sus datos para proporcionar información novedosa sobre la incidencia, la presentación clínica, el espectro de mutaciones, el tratamiento dietético y los efectos secundarios.

**Juan Pascual, MD, PhD**  
**UT Southwestern Medical Center**  
**Dallas, Texas**

## **Deficiencia de Glut 1 en 2.017 y en el futuro**

¿Cuánta energía consume el cerebro en comparación con una bombilla? Piensa en la energía que supone una bombilla es de 60W. Un adulto utiliza 500W, un niño utiliza 1500W.

Los neurocientíficos hacen lo siguiente: diagnosticar, comprender y tratar. Los neurocientíficos utilizan diversos recursos para estudiar la Deficiencia de Glut 1: modelos en ratones, cerebro humano típico, otros pacientes con Deficiencia de Glut 1. Se conocen muchos datos sobre pacientes gracias al registro mundial de G1.

Para lograr la energía necesaria, el cuerpo tiene muchas formas de llegar al mismo lugar (es decir, de nutrir el cerebro).

Nos preguntamos si existe una forma diferente de nutrir el cerebro. La glucosa se metaboliza. Los neurotransmisores están hechos (glutamina, glutamato, GABA): si hay un problema para la penetración de la glucosa en el cerebro, entonces hay un problema con la construcción de neurotransmisores (que son la parte de señalización nerviosa del cerebro).

El metabolismo cerebral está involucrado con dos mecanismos: la construcción de productos químicos (llamado anabolismo) o quema / descomposición de productos químicos (llamado catabolismo) y los componentes básicos (por ejemplo, glucosa) Ambos deben realizarse. La anaplerosis implica mantener la llama(energía en el cerebro).

Las tomografías por emisión de positrones (PET) en la Deficiencia de Glut 1 muestran una baja cantidad de glucosa en el cerebro, especialmente en el tálamo y en la corteza del cerebro, lo cual no es normal y es una característica común de todos los pacientes con Deficiencia de Glut 1.

### **¿Cómo es la molécula Glut 1?**

### **¿Dónde afectan las mutaciones a la molécula Glut 1?**

Las mutaciones tienden a tener lugar en un área de la proteína. Parece que no hay correlación entre mutaciones y síntomas. Se han estudiado 7 pacientes con la mutación R333W y cada uno de ellos tenían un fenotipo diferente.

### **Registro G1D:**

El registro mundial para pacientes con Deficiencia de Glut 1 es muy útil para obtener datos sobre pacientes a medida que ingresan sus propios datos en el mismo. Los datos insertados incluyen muchas preguntas sobre pacientes con Deficiencia de Glut1 como:

Historial médico, problemática, patrones, etc. El registro es un sitio web seguro, compatible con HIPAA y protegido mediante un firewall. Existe una publicación de Pascual y Ronen sobre el registro en Neurología Pediátrica en 2015 (puede usted localizar el mismo en pubmed.com)

Muchos tipos de Deficiencia de Glut 1 se observan en este registro y se quiso saber cuál es la paciente típico con Deficiencia de Glut 1.

## **A continuación se enumeran los episodios que podría sufrir un paciente con Deficiencia de Glut 1 en diferentes edades:**

3 meses - movimientos involuntarios intermitentes  
6 meses - convulsiones  
1 año - crisis de ausencia  
3 años - disartria  
6 años - Fuertes habilidades sociales  
Pubertad- desórdenes en el movimiento  
Adults- rasgos obsesivos compulsivos

## **Utilizando ratones para aprender más sobre la Deficiencia de Glut 1:**

El ratón con Deficiencia de Glut 1 puede ayudarnos a aprender más sobre la enfermedad. El ratón Deficiencia de Glut 1 tiene convulsiones, ataxia, baja glucosa en el cerebro. Se puede hacer un EEG en ratones y también proporcionar acceso a venas sanguíneas para administrarle sustancias al mismo tiempo. Con el uso de ratones podemos comenzar a buscar información tal como:  
¿De qué parte del cerebro provienen estas convulsiones?

Sabemos que todo el cerebro tiene actividad de EEG al mismo tiempo. También podemos usar resonancias magnéticas funcionales (fMRI) para medir la actividad cerebral (no la estructura del cerebro). En los resultados de la resonancia, vemos regiones del cerebro que se mantienen activas cuando sufren convulsiones. La corteza somatosensorial y el tálamo están especialmente activas durante un ataque convulsivo ; aquí es también donde vemos baja glucosa en escaneos PET. Centraremos nuestra atención ahora en la corteza y el tálamo.

Si se toma una sección del cerebro de un ratón (sólo una pequeña sección, siempre que abarque una parte de la corteza cerebral y el tálamo) dicha sección puede tener una convulsión.

Nos preguntamos por qué estas áreas están tan activas cuando tienen convulsiones. Podemos grabar descargas eléctricas en una porción muy pequeña de cerebro en el laboratorio. Si hay un problema en la comunicación de celda a celda en el cerebro puede ocurrir una convulsión. Dos tipos de actividad en el cerebro son excitación e inhibición y debe haber un equilibrio entre ambas o habrá convulsiones. La excitación es generalmente normal en la corteza de pacientes con Deficiencia de Glut 1. Mientras que la inhibición generalmente es muy baja en la corteza del paciente. Lo mismo sucede en el tálamo.

En el tálamo hay un tipo de célula específica que está desinhibida y siempre está lista para encenderse. La célula es la célula reticular del tálamo. Por lo tanto, si podemos bloquear este tipo de célula de ser desinhibido tal vez esto podría ayudar a los pacientes con Deficiencia de Glut 1. Se seguirá investigando sobre esto.

## **Conocemos lo siguiente sobre el tratamiento:**

- Se necesita desarrollar más datos de MRI (resonancia) para observar el metabolismo cerebral en ratones.
- Se puede tratar la Deficiencia de Glut 1 con energía alternativa.
- La glucosa pasa por el Ciclo de Krebs (El Ciclo de Krebs es parte del ciclo metabólico).

- La Triheptanoína es un triglicérido de cadena media con 7 átomos de carbono. Esto es importante ya que puede alimentar el Ciclo de Krebs de una forma que las cadenas de carbono no pueden.

### **Estamos inmersos en ensayos clínicos con pacientes con Deficiencia de Glut 1 y Triheptanoína:**

Una dieta regular estándar conlleva el 65% de carbohidratos + proteínas y el 35% de grasas.

Una dieta cetogénica clásica 4:1 conlleva el 90% de grasa y el 10% de carbohidratos + proteína.

La Triheptanoína se proporciona al 35% con carbohidratos, 60% de proteínas y un 5% de grasas esenciales adicionales. También se está ensayando con el 45% de Triheptanoína.



## Prueba de reciente desarrollo para la Deficiencia de Glut 1

Los transportadores de nutrientes se utilizan en las células en el proceso de generación de energía. Estamos trabajando en desarrollar ligandos que se unen a los transportadores de nutrientes. Podemos usar los mismos para rastrear la función y el efecto de estos transportadores. Podemos determinar si están por debajo o si cubren los nutrientes consumidos. Desarrollamos pruebas para el metabolismo, incluida la demanda de energía en las células.

La Deficiencia de Glut 1 implica la imposibilidad de esta proteína en atravesar la barrera hematoencefálica. Sabemos que hay un largo tiempo para el diagnóstico en pacientes con Deficiencia de Glut 1. Tratábamos de desarrollar una prueba que recortase en ese momento evaluando la función de la proteína Glut1.

Utilizamos glóbulos rojos de un paciente y conectamos un ligando específico a la proteína Glut1 en el laboratorio. Después, calculamos la cantidad de proteína Glut1 expresada en los glóbulos rojos. Esta es una simple prueba de sangre que no requiere ayuno y está completamente automatizada; por lo tanto, no requiere mucho tiempo de técnico. Tenemos un informe sobre esta técnica en la revista "Annals of Neurology "(2017). Había 30 pacientes para su estudio. Determinamos el normal rango de nivel de expresión de Glut1 en la población de control, y se demostró que en la mayoría de pacientes con Deficiencia de Glut 1, los valores disminuían al menos en un 20%. Algunos de los valores para los pacientes deficientes de Glut 1 se mantuvieron dentro del rango normal, pero ningún valor de control estuvo por debajo del 80%. Por tanto, la seguridad de la prueba no es del 100%, pero es altamente representativa. Esto es similar si tomamos la glucosa CSF como medida.

Realizamos pruebas para ver si nuestros resultados serían los mismos si volviéramos a ejecutar los datos de la prueba. La prueba está aún realizándose, pero ya sabemos que se trata de una prueba rápida, no invasiva (se necesitan algunas gotas de sangre) y específica. Puede ser útil en pacientes con fenotipos poco comunes. Actualmente no es una prueba que cubran los seguros y se espera poner la misma a disposición de los pacientes en EE.UU, Europa y otros pasibles lo antes posible.

Karthik Rajasekaran, PhD  
UT Southwestern Medical Center  
Dallas, Texas

## Ensayo con fármacos para la seguridad en pacientes con Deficiencia de Glut 1

La glucosa es necesaria para una correcta función cerebral. La glucosa se transfiere de la sangre al cerebro a través de la barrera hematoencefálica. La glucosa se metaboliza a través de la glucólisis. Si entra menos glucosa al cerebro entonces hay menos glucólisis. La glucosa se descompone en acetil Co-A y produce ATP así como neurotransmisores. Uno de los neurotransmisores es el glutamato, que es un excitador neurotransmisor (cuando la neurona está expuesta al glutamato, se activa). El glutamato también se convierte en un neurotransmisor inhibitorio, ácido gamma-amino butírico (GABA). Cuando una neurona está expuesta a GABA está en reposo. Las neuronas necesitan un equilibrio entre la excitación y la inhibición, y las convulsiones ocurren cuando el balance se posiciona a favor de la excitación sobre la inhibición.

### **Opciones terapéuticas: medicamentos antiepilépticos (DEA):**

No hay buenas opciones terapéuticas para la Deficiencia de Glut 1; los medicamentos anticonvulsivos no son muy útiles. A veces, los medicamentos antiepilépticos normales que aparentemente funcionan al aumentar la inhibición pueden paradójicamente empeorar los resultados. Podemos probar medicamentos antiepilépticos (DEA) en el laboratorio con modelos animales para ver qué sucede. Hay un ejemplo realizado en ratones. Estos ratones son más propensos a sufrir convulsiones tónico clónicas que a menudo es una de las presentaciones iniciales de la Deficiencia de Glut 1. En el modelo de ratón, se les inyectan a los ratones productos químicos que pueden causar convulsiones. La cantidad mínima en la que el 50% de los animales tiene convulsiones se denomina dosis efectiva (ED5). Nosotros encontramos esta dosis efectiva inyectando a animales diferentes dosis de fármacos y luego estadísticamente analizamos los resultados de la respuesta (relación de respuesta a la dosis). En ratones de tipo silvestre (no enfermos) se necesita más medicamento para producirse un ataque que un ratón con Deficiencia de Glut 1. Cuando se administra el químico pilocarpina para inducir convulsiones en los ratones, vemos que los ratones con Deficiencia de Glut 1 son más propensos a las convulsiones GTC. Evaluamos si la Triheptanoína podría prevenir las convulsiones. También evaluamos si el Diazepam puede interrumpir las convulsiones en ratones con Deficiencia de Glut 1.

### **Diazepam:**

Cuando se inyecta pilocarpina y agregamos Diazepam 30 segundos después, ¿qué ocurre?

En ratones de tipo común, hay un cese de las convulsiones con Diazepan. Sin embargo, si esperamos tiempo suficiente para empezar con el Diazepan, se dan convulsiones.

En ratones con Deficiencia de Glut 1, no hay respuesta con el Diazepan. Y la respuesta a una dosis mayor de Diazepan, es aún peor. Hemos sacado en conclusión que estos animales no responden al tratamiento con Diazepan.

#### **Fenobarbital:**

Si se inyecta pilocarpina y luego fenobarbital (de 1 a 30 minutos más tarde); obtenemos respuesta a la dosis en el animal de tipo común. Obtenemos valor de ED50 en este tipo de animal.

En los ratones con Deficiencia de Glut 1 se observa dificultad respiratoria con dosis normales de fenobarbital que causa ED50 en animales de tipo común con fenobarbital.

#### **Trihepatanoína:**

Por otro lado, hemos visto que la Triheptanoína eleva el umbral convulsivo, es decir, hace más difícil tener un ataque convulsivo. La dosis ED50 en animales con Deficiencia de Glut 1 es mayor que sin Triheptanoína.

#### **Propuesta para un estudio de alto rendimiento:**

Tomados estos datos junto a la investigación del Dr. Klepper, creemos que el Diazepam y el fenobarbital pueden antagonizar la función del transportador Glut1, empeorando potencialmente los resultados de las convulsiones.

No solo es posible este tipo de interacción negativa con los medicamentos contra la epilepsia, sino que es igualmente posible con otros fármacos a los que los pacientes con Deficiencia de Glut 1 puedan estar expuestos para la gestión de otras enfermedades que no tengan que ver con las convulsiones. Nuestro deseo y propuesta es crear una biblioteca de los medicamentos más frecuentemente utilizados que pueden contraindicar la función del Glut 1. Dicha biblioteca sobre la potencial contraindicación de los medicamentos ambulatorios de uso común no existe actualmente. Su disponibilidad puede informar y sensibilizar a los médicos y las familias de los pacientes sobre posibles interacciones negativas, y poder así dar una oportunidad de elegir otro medicamento adecuado que no suponga estos efectos negativos.

#### **Una forma de alto rendimiento para la identificación de fármacos dañinos mediante el estudio de la translocación de Deficiencia de Glut 1.**

Cuando el Glut1 se encuentra sobre la superficie de la membrana celular, puede funcionar correctamente. Cuando está dentro de la célula, entonces no está disponible para transportar glucosa. Podríamos usar un ensayo de laboratorio de alto rendimiento para probar medicamentos que pueden empeorar los síntomas en Deficiencia de Glut 1 al desplazarlos de la superficie de la celda hacia el interior de la celda. Esto se puede lograr usando neuronas cultivadas en las cuales la proteína Glut1 está marcada fluorescentemente y depende de la ubicación en la célula (es decir, su presencia en la superficie de la célula o dentro de la celda) emitirá una señal fuerte o débil. Podemos agregar diferentes medicamentos y fármacos en diferentes concentraciones para determinar qué fármacos y en qué dosis pueden potencialmente antagonizar la función del Glut 1.

## **Los ensayos de captación como una segunda forma de identificación de fármacos dañinos:**

También es posible que los medicamentos sólo afecten la captación de glucosa sin ser trasladados. Tenemos un ensayo de captación de glucosa usando cultivos de astrocitos/neuronas que pueden estar expuestos a diversas concentraciones de diferentes tipos de fármacos. Podemos crear una curva de respuesta a la dosis para medicamentos que inhiben la absorción de glucosa. Esperamos encontrar un grupo de medicamentos que no se usen en pacientes con Deficiencia de Glut 1.

Finalmente, podemos probar medicamentos identificados para afectar la translocación o captación de la proteína Glut1 en el modelo animal con Deficiencia de Glut 1. Aquí podemos testar si los animales con Glut1 son más propensos a sufrir convulsiones y trastornos del movimiento. Podemos buscar ataxia en estos ratones mediante un "catwalk" (una prueba de ataxia en ratones).

Realmente, deberíamos estudiar los medicamentos pediátricos de uso común y ver si causan alguna problemática en pacientes con esta deficiencia. Hasta ahora, no se han evaluado los medicamentos para el asma, la fiebre, las alergias, TDHA, Tenemos previsto hacer este estudio pero en la actualidad se está esperando financiación para este punto.

**Dominic D'Agostino, PhD**  
**University of South Florida, Morsani College of Medicine**  
**Institute for Human and Machine Cognition (IHMC)**  
**Tampa, Florida**

## **Propiedades de señalización y efectos terapéuticos de las cetonas.**

### **ANTECEDENTES:**

La Oficina de Investigación Naval de Estados Unidos (ONR), ha intentado explorar y proporcionar un contador metabólico para mejorar la seguridad y el rendimiento en entornos extremos como durante el buceo en la profundidad del mar de focas marinas. Las focas marinas pueden permanecer hasta 50 pies de profundidad en el mar durante 10 minutos. Después, tendrán convulsiones debido a la toxicidad del oxígeno en el sistema nervioso central. Experimentaron mediante buzos con varios medicamentos como antiepilépticos para ayudar a reducir las convulsiones, pero estos fármacos propiciaron efectos secundarios no deseados y pueden ser causantes del perjuicio de las capacidades cognitivas.

Es necesario definir una estrategia para la toxicidad del oxígeno para los buzos que utilizan mascarillas de aire.

El modelo de convulsiones de oxígeno hiperbárico es importante para utilizar en la investigación de convulsiones como las tónico – clónicas: estas convulsiones son reversibles y reproducibles.

Se puede hacer un estudio sobre esto en el laboratorio utilizando una cámara de oxígeno hiperbárica; sin embargo, la investigación en las convulsiones en roedores son informativas pero no predictivas.

### **INVESTIGACIÓN:**

Podemos evaluar las convulsiones en una parte de tejido cerebral del ratón en el laboratorio. Centramos nuestro interés en el área del hipocampo y los problemas de aprendizaje y memoria. Exponemos los tejidos cerebrales de ratones en capas a altos niveles de oxígeno, al igual que en el mar se hacía con la inmersión en aguas profundas. Se detectan convulsiones en capas del cerebro y podemos estudiar este fenómeno con ausencia y con presencia de cetonas. Las cetonas ayudan a disminuir las convulsiones incluso cuando son provocadas por neurotoxinas. También se puede hacer este estudio a nivel de las mitocondrias, en EEG, en EKG, con datos fisiológicos y con datos neurológicos. Podemos medir las latencias de las convulsiones en respuesta a ambientes extremos a través de este método. En esta investigación vemos que la cetosis en ayunas casusa efectos neuroprotectores cuando se somete a altos niveles de oxígeno. Nos preguntamos cuál es el cambio de energía del cerebro en el contexto del ayuno.

Hubo un estudio publicado por Harvard Medical School donde los sujetos se sometieron a ayuno durante 40 días. Cuando se alimenta con una dieta normal, la mayor parte del combustible proviene de la glucosa. Sin embargo, cuando se mantuvo en ayuno a estos sujetos durante 40 días, 2/3 de los de la energía cerebral proviene de cuerpos cetónicos. Cuando se proporcionan grandes cantidades de insulina a una persona con una dieta normal, se produciría hipoglucemia grave y esto tiene fatales consecuencias. Sin embargo, cuando la insulina era proporcionada a estos pacientes en ayunas todos sobrevivieron y fueron asintomáticos a la hipoglucemia. Esta representa una demostración de que el cerebro puede usar cetonas como combustible incluso frente a lo que normalmente sería una hipoglucemia grave.

La protección de la terapia metabólica a niveles altos de oxígeno se puede lograr con la cetosis nutricional.

Entrar en estado de cetosis implica la adherencia sostenida a una dieta muy baja en carbohidratos donde hay un agotamiento de hígado de glucógeno. Esto también se puede lograr con un ayuno prolongado, pero esto no es difícilmente sostenible. Las sales de cetona están formuladas con sodio, potasio, calcio y magnesio unido a las cetonas, principalmente beta-hidroxibutirato. Las cetonas exógenas pueden eludir la dieta cetona establecida para entrar en la cetosis.

Las cetonas pueden ser metabolitos de señalización importantes, tales como: suprimir el estrés oxidativo (epigenético), suprimir en lammation (NLRP3, IL1B reducido), aumentar la proporción de GABA a glutamato, y aumentar la conversión de glutamato a GABA mediante la activación de la descarboxilasa de ácido glutámico (GAD)

El término anaplerótico se aplica en que los metabolitos se alimentan en las vías metabólicas para hacer neurotransmisores. Las cetonas pueden pasar por alto la deshidrogenasa GLUT1, GLUT3 y piruvato deshidrogenasa (PDH). Utilizan el transportador MCT para penetrar en el cerebro, y este transportador se incrementa en el tiempo con adherencia sostenida a la cetosis nutricional

El hígado es el lugar de producción de las cetonas. Produce cetonas pero no puede usar cetonas como fuente de combustible. Las cetonas pueden atravesar la barrera hematoencefálica y la pared externa mitocondrial con mucha facilidad. Así, las cetonas producidas de forma endógena y exógena son combustibles altamente eficientes y fácilmente disponibles para tejidos y órganos, especialmente para el cerebro.

Hemos demostrado que la administración de suplementos de cetona retrasa las convulsiones de oxígeno en ratas. Si una cetona "éster" se proporciona el resultado es similar a las ratas que han ayunado durante 1 semana (es decir, el nivel de cetosis es alto). Esta cetosis rápida (dentro de los 30 minutos) y sostenida (más de 4 a 8 horas) era una característica deseada porque podría inducir rápidamente un estado de neuroprotección.

La aplicación humana sería tan alta como 1 gramo / kg / día de ésteres de cetona, divididos en 2-4 Dosis. Al cabo de 30 minutos, vemos un gran aumento de cetonas y glucosa reducida. Ambos pueden ser medidos con un medidor de glucosa en sangre / cetona Precision Xtra (BHB) (laboratorios Abbott).

Además, el acetoacetato y el beta-hidroxibutirato se pueden medir en el laboratorio o por una variedad de otros dispositivos que están llegando al mercado (por ejemplo, Kaomoji).

Estudiamos el efecto neuroprotector de cetonas exógenas bajo el modelo de oxígeno al 100% en ratas. Esto es similar a 10 veces la cantidad de oxígeno que normalmente tenemos. Ratas administradas de ésteres de cetona demostraron una notable capacidad de recuperación frente a la toxicidad por oxígeno de la CND (convulsiones tónico-clónicas). Nosotros usamos 5 ATA de oxígeno, que típicamente produce convulsiones en 10 minutos (animales de control); mientras aquellos tratados con ésteres de cetona pudieron resistir las convulsiones por más de 1 hora. Esta neuroprotección y el efecto anticonvulsivo es más alto que el anticonvulsionante hasta donde sabemos.

Alimentamos ratas con cetonas exógenas mezcladas con una dieta estándar (10-20% de la comida en peso)

En ratones alimentados con ésteres de cetona y dieta normal, la glucosa en sangre disminuye cuando las cetonas suben y no estamos seguros de por qué sucede esto. Los ésteres de cetona aumentan el BHB y el acetoacetato en una proporción de 1: 1.

Los ésteres de cetona (diéster de acetoacetato de 1,3-butanodiol) eleva significativamente el acetoacetato; esto es importante para la actividad convulsiva. Las elevaciones de acetoacetato también se observan cuando las sales cetonas son administradas, pero no a los mismos niveles que con este éster de cetona.

### **Ratones con Deficiencia de Glut 1 y ésteres de cetonas:**

Los ratones con Deficiencia de Glut 1 y ésteres de cetonas muestran una gran variabilidad en la respuesta y tienden al desecho de cetonas rápidamente. Esto parece ser una indicación positiva de que su tejido (especialmente el cerebro) están hambrientas de combustible.

Una prueba de tolerancia a la glucosa muestra lo rápido que la glucosa es absorbida por el sistema. Del mismo modo, un "test de tolerancia de cetonas" es una buena indicación de que los ratones con Deficiencia de Glut 1 tienen una alta capacidad para usar cetonas como combustible, y esto puede dar como resultado niveles inferiores a los esperados en la sangre y los tejidos (es decir, quema de cetonas)

Cuando se les administran ésteres de cetona mezclados con alimentos, los niveles de cetona no aumentaron a los niveles que se ven típicamente en animales sin enfermedades.

El 20% de sal de cetonas fue mucho más fácil de administrar porque los ratones no se auto restringieron y esto fue bien tolerado.

Hubo pocos cambios en el peso corporal con el tiempo en los ésteres de cetona porque se producía mal sabor y los ratones los rechazaban al no gustarles. Sin embargo, los ratones que recibieron ésteres de cetona fueron mejores en la prueba de "Hangin Wire" (fuerza) y en la prueba Rotarod (función motora). En general, tenían capacidades físicas más robustas cuando estaban en un estado de cetosis nutricional en comparación con los que no se encontraban en tratamiento.

## **La suplementación de cetona en pacientes:**

¿Es seguro usar sales de cetona en pacientes? Tendrían que consumir una gran dosis.

Las sales de cetona se han utilizado durante décadas en diversos estados de enfermedades metabólicas. Las nuevas tecnologías están posibilitando el desarrollo de sales cetonas bioidénticas que se elaboran con una fórmula de mineral equilibrado que sería bien tolerada, segura y agradable de saborear en formas que se asemejan al ponche de frutas o un batido de chocolate. Esto también haría que grandes dosis fuesen más factibles.

El cumplimiento es uno de los principales problemas con la dieta cetogénica y a medida que las nuevas empresas desarrollan alimentos preparados y productos cetógenos elaborados, esto será cada vez mucho menos un problema. En el estudio del Dr. Eric Kossoff se ha demostrado que, en algunos casos, la dieta cetogénica (Atkins) modificada menos restrictiva (MAD), puede ser igualmente buena. Una dieta Atkins administrada con aceite MCT y cetonas suplementarias podría ser la estrategia ideal para el tratamiento y su correcto cumplimiento.

La dieta cetogénica suprime las convulsiones en muchos trastornos diferentes, como por ejemplo el Síndrome de Angelman. Hay un informe publicado sobre el uso de ésteres de cetona en el Síndrome de Angelman en ratones (2016).

La investigación en USF está llevando esta terapia a ensayos clínicos en múltiples centros.

Los resultados indican una presencia elevada de enzimas que pueden convertir más glutamato (excitador) en GABA (estabilizante) con cetosis nutricional. Los altos niveles de GABA tienen un efecto calmante y capacidad para suprimir las convulsiones.

Nuestra pretensión es hacer un estudio en pacientes con Deficiencia de Glut 1, especialmente dado que las cetonas exógenas han demostrado que reduce algunos de los síntomas que pueden estar asociados con esta enfermedad, incluyendo mejorar la función motora, reducir la ansiedad y también suprimir las convulsiones (incluidas las ausencias).

La combinación de triglicéridos de cadena media y sales minerales de cetona tiene el mayor efectos sobre la reducción de la ansiedad. Hay productos comerciales en el mercado que combinan sales de BHB + MCT y estas serían las fórmulas que estaríamos interesados en probar.

Cuando un paciente con Deficiencia de Glut 1 practica ejercicio, sus síntomas pueden empeorar. Quizás, si se le administran ésteres de cetonas como fuente de energía durante el ejercicio, pudiesen elegir la energía que más les conviniese en ese momento como hacen los deportistas de élite. La cetosis cambia el metabolismo energético de la glucosa a las cetonas con una reducción del 50% en el lactato. Esta observación tiene implicaciones significativas para los pacientes y su capacidad para ser más metabólicamente resistente durante el ejercicio. La alimentación antes del ejercicio podría ser importante. Se ha demostrado que las cetonas están implicadas en varias vías de señalización potentes, que conducen a efectos terapéuticos. Muchos de estos efectos son características deseables para un compuesto farmacológico, pero la cetosis nutricional tiende a estimular todos estos efectos (de una manera suave) con poco o ningún efecto secundario.



La implementación de la cetosis nutricional a través de la dieta debe ser el enfoque de primera línea para pacientes con Deficiencia de Glut 1, mientras que la suplementación con cetona exógena estará disponible en el futuro como alimentos medicinales recetados. Varias compañías ahora los venden como suplementos nutricionales. Hay un medidor de cetona en sangre en el mercado ahora (Precision Xtra). El parche Dexcom se adhiere a la piel y recoge glucosa y estos resultados se pueden enviar a un teléfono inteligente. La misma tecnología está bajo desarrollo para el control de la cetona. La iniciación de la dieta de cetosis toma aprox. 3-10 días mientras tomar cetonas exógenas es una forma rápida de entrar en cetosis y mantener los niveles terapéuticos.

**Eric Kossoff, MD**  
**Johns Hopkins Hospital**  
**Baltimore, Maryland**

## **Terapia dietética para pacientes con Deficiencia de Glut 1**

Se discute el estado actual de la terapia dietética para diversos trastornos, incluida la Deficiencia de Glut 1. Se están publicando muchos artículos sobre la dieta cetogénica (KD).

Hay más flexibilidad en la dieta ahora y esto ayuda a expandir el uso de la terapia dietética.

Hay 4 ensayos clínicos principales que usan dieta cetogénica que se han publicado.

La Colaboración Cochrane, documento publicado en 2012 que es útil para que los seguros médicos se hagan cargo de la dieta cetogénica, ya que clasifican la misma como terapia dietética valiosa y eficaz.

El 90% de los pacientes con Deficiencia de Glut 1 tienen al menos un 50% de reducción de ataques convulsivos.

Existe otro documento muy interesante de Masino y Rho del año 2012 que explica por qué funciona la dieta.

A día de hoy, la dieta cetogénica es mucho más flexible y accesible. Hay muchas fórmulas diferentes en el mercado, desde fórmulas preparadas para cocinas hasta diferentes compañías que están fabricando directamente productos cetógenos ya preparados.

Existen 4 dietas principales:

- 1) Dieta cetogénica clásica.
- 2) Dieta MCT – Triglicéridos de cadena media.
- 3) Dieta MAD – Modificada de Atkins
- 4) Dieta de bajo índice glucémico

Usamos la Dieta Modificada Atkins en Hopkins como una alternativa a la dieta clásica principalmente. Esto incluye menos grasa, un poco más de carbohidratos, más proteína, sin hospitalización y sin calorías o restricción de líquidos en comparación con la dieta cetogénica clásica. No hay alimentos pesados en la escala de gramos; los pacientes pueden tener 15-20 gramos de carbohidratos por día. En pacientes menores de 2 años, la dieta cetogénica era ligeramente mejor que la dieta MAD para niños con convulsiones. La mayoría de los centros utilizan la dieta clásica para niños menores de 2 años.

## ¿Qué sabemos sobre la Deficiencia de Glut 1?

Tres problemas clave que los padres comúnmente solicitan a los centros médicos para sus hijos con Deficiencia de Glut 1\_

- 1) ¿Es igual de efectiva la dieta clásica como la MAD Atkins?
- 2) ¿Cuáles son los niveles apropiados de cetonas?
- 3) ¿Puedo parar la dieta alguna vez?

En la Deficiencia de Glut 1 estamos hablando de una falta en la energía en el cerebro, por lo que si puede haber más cetonas se considera mucho mejor . Sin embargo, esto es meramente anecdótico.

Tal vez, cuanto más joven es el paciente, las cetonas son de más calidad.

Hay algunos aspectos negativos de este concepto, principalmente que las cetonas son altas, pero algunos pacientes todavía tienen algunas convulsiones.

¿Qué hay de la dieta cetógena clásica frente a la dieta MAD? Algunos pacientes cambian a la dieta MAD y el cambio es para mucho mejor. Esta decisión es complicada y los resultados pueden variar enormemente de unos a otros. No existe una forma única de tratar a todos los pacientes.

### **Informe de Kossoff (2016) sobre la terapia dietética y las convulsiones en la Deficiencia de Glut1:**

92 familias completaron una encuesta sobre el uso de la terapia dietética para sus hijos con Deficiencia de Glut 1. Se completó en la convención de la Fundación Déficit Glut 1 de 2015 en Orlando.

El rango de edad de los pacientes fue de 1-24 años con una media de 9.9 años y 90 pacientes habían sido tratados con terapia dietética. 2 pacientes no habían sido tratados.

El desglose de las dietas utilizadas fue KD (Dieta clásica) = 59, MAD (Atkins) = 29, MCT (Triglicéridos de Cadena Media) = 4 y LGIT (Bajo Índice Glucémico) = 2.

El cambio era común; muchos cambiaron de KD (Dieta clásica) a MAD (Atkins) , a menudo solos sin indicación médica.

Algunos pasaron de MAD a KD. Para el KD (Dieta clásica) había una gran variedad de razones; muchos no estaban en ratio 4: 1 (aproximadamente 2/3 de los pacientes), si no que estaban en ratios más bajos.

El 46% dijo que su hijo estaba libre de ataques en la dieta y el 80% tenía una reducción de más del 90% convulsiones. Esto demuestra cuán efectiva puede ser la terapia dietética para los niños con Deficiencia de Glut 1. ¿Por qué algunos pacientes pueden tener convulsiones? No queda nada aclarado a partir de la encuesta.

Otros descubrimientos:

- 1) Edad en el momento del diagnóstico: cuanto más joven, mejor adaptación a la dieta.
- 2) La edad actual del paciente marca la diferencia a la hora de volver a tener convulsiones ( Los pacientes más jóvenes dejan de tener convulsiones más fácilmente)

- 3) La dieta MAD ofrece iguales resultados que la KD en cuanto a la reducción de convulsiones en esta encuesta según los padres de los pacientes.
- 4) El ratio 4:1 de grasa/carbohidratos + proteínas no marca ninguna diferencia en la reducción de convulsiones (el ratio más bajo mejora las convulsiones por igual)
- 5) No hay ninguna diferencia entre controlar las cetonas en sangre frente a hacerlo en orina.

### **Suplementos adicionales tomados por los pacientes de la encuesta:**

Carnitina (=62), citratos orales (=25), aceite MCT (=20), ninguno estaba tomando C7.

76/76 con trastornos del movimiento mejoró los trastornos del movimiento y la cognición en una de las modalidades de la dieta.

Cetonas: Controlar los niveles de cetonas varía mucho entre los pacientes. 34% comprobando sangre, 34% comprobado en orina, 21% ambos, y 11% no revisado en absoluto.

Pubertad: 22 pacientes estaban en la pubertad y el 64% dijeron que habían tenido un cambio en la actividad convulsiva.

Los efectos secundarios de la terapia dietética incluyen algunos pacientes que tenían problemas gastrointestinales y 1 persona con un problema de colesterol alto.

5.5 años fue el tiempo promedio en la dieta (1 familia había estado durante 20 años).

El 67% no estaba seguro de si el paciente debería abandonar la dieta en el futuro.

Desde nuestro estudio de 2016, se ha prestado más atención a las dietas y a la enfermedad:

Nuevo estudio de Amalou (2016)

10 niños comenzaron con dieta MAD (2 bebés).

Los datos mostraron que hubo una mejora similar con MAD en comparación con KD.

Estudio de Japón:

Los datos mostraron que la dieta MAD (Atkins) es más apetecible para pacientes con Deficiencia de GLUT 1 y con mejores resultados que en algunos pacientes en KD (Dieta Clásica)

Registro G1D:

Los datos en el registro constan de 181 pacientes. De nuevo, muchas dietas diferentes. 54% estaban en el KD Dieta Clásica).

Resumen:

Está bien hacer un cambio ya que el ratio 4:1 en la Dieta Clásica no es efectiva en todos los pacientes.

Los resultados en las dietas son espectaculares para pacientes con Deficiencia de Glut 1 y son excelentes para las convulsiones, trastornos cognitivos y del movimiento.

El manejo de la dieta también es variable, incluidas las cetonas y los suplementos.

Necesitamos más estudios para la pubertad, interrupción, correlación con cetosis y suplementos.

En el futuro evaluaremos la cognición y también a los adultos con Deficiencia de Glut 1.

Futuros posibles nuevos enfoques para pacientes con Deficiencia de Glut 1:

- Triheptanoína C7
- C10
- Ésteres de cetonas
- Maicena modificada

**Mackenzie C. Cervenka, MD**  
**Johns Hopkins Hospital**  
**Baltimore, Maryland**

## **Tratamientos de Dieta Cetogénica y Estrategias de Transición**

La Deficiencia de Glut 1 se descubrió en la década de 1990 y los primeros pacientes diagnosticados son todos adultos.

Los adultos con Deficiencia de Glut 1 pueden tener síntomas atípicos, como migraña, calambres y hemiplejía alternante que puede no ser reconocida como síntomas de esta enfermedad.

Los pacientes adultos con Deficiencia de Glut 1 también pueden tener los siguientes síntomas: encefalopatía, convulsiones infrecuentes, espasticidad variable, ataxia y distonía de esfuerzo paroxística (PED).

Las mutaciones genéticas son típicamente autosómicas dominantes y, con mayor frecuencia, de novo (no transmitida por un padre).

Algunos pacientes tienen una disminución en las convulsiones durante la infancia y cuando los encontramos como adultos sólo tienen otros tipos de síntomas. Sin embargo, el cuadro clínico de adultos es a menudo no tan diferente que en los niños. ¿Pero queremos saber cómo son diferentes a los niños?

Consideraciones dietéticas:

La dieta estadounidense estándar para la mayoría de los adultos en nuestra sociedad incluye comer muchos carbohidratos. El cerebro en desarrollo necesita más energía. Sin embargo, la necesidad de energía de un adulto es menor que la de un niño pequeño.

Los pacientes con Deficiencia de Glut 1 están en la dieta cetogénica pero realmente no sabemos la cantidad de cetonas que estos pacientes necesitan.

La dieta cetogénica clásica es 90% de calorías de grasa. La proporción de grasas a carbohidratos y proteínas combinado es 4: 1 ó 3: 1. La dieta cetogénica modificada y la dieta modificada Atkins (MAD) son menos restrictivas que la dieta clásica y utilizada por algunos pacientes, pero todavía miden las cetonas. El ratio de grasas a carbohidratos y proteínas combinadas es típicamente 2: 1 o 1: 1.

Muchos pacientes adultos comienzan estas dietas por sí mismos; ya que muchos de los centros de dieta cetogénica no ofrecen dietas a adultos y la mayoría de los centros de epilepsia para adultos no usan dietas cetogénicas para el tratamiento. Esta no siempre es la mejor manera de hacer las cosas.

Pong, 2012 informó que el 62% de los pacientes con Deficiencia de Glut 1 se libraron de las crisis epilépticas en la dieta cetogénica. El cumplimiento fue del 84%.

Hay poco en la literatura con respecto a la efectividad de la dieta cetogénica modificada en adultos.

La dieta modificada Atkins se utiliza en el Hospital John Hopkins y en otros centros dietéticos para adultos.

Para la dieta MAD, los adultos toman 20 gramos de carbohidratos netos por día (la fibra no cuenta). Los pacientes no están obligados a tomar una cierta cantidad de grasa, solo lo suficiente para entrar en cetosis. La dieta MAD equivale aproximadamente a una proporción de 1: 1 a 2: 1 de grasas a

carbohidratos y proteínas combinadas. Cuando los adultos reducen los carbohidratos, muchos entrarán en cetosis con solo esto. Si los pacientes no tienen una mejoría en convulsiones y otros síntomas, les pedimos que comiencen a pensar en usar una dieta cetogénica clásica.

### **Cómo se usa la dieta MAD en pacientes con Deficiencia de Glut 1:**

En el registro G1D de pacientes con Deficiencia de Glut 1, 2/3 de los pacientes utilizaron dietas modificadas. Sabemos que la dieta MAD puede reducir el estrés oxidativo

La dieta MAD también se ha utilizado para los trastornos del movimiento. Los adultos con Deficiencia de Glut 1 a menudo tienen problemas con los trastornos del movimiento y menos problemas con las convulsiones. En pacientes con un nivel de betahidroxibutirato de 0.2-2 mmol / L se observó una importante reducción en los trastornos del movimiento (Estudio: Leen et al., 2013).

### **Transición a un centro de dieta para adultos desde un centro de dieta pediátrica:**

La transición significa que muchos pacientes con Deficiencia de Glut 1 serán más independientes cuando sean adultos. Se les puede pedir que elijan los alimentos apropiados, controlen las cetonas y controlen los síntomas.

Los pacientes adultos a menudo quieren conducir. Sin embargo, para poder conducir, el paciente debe estar totalmente libre de convulsiones. Existe un requisito para que el tiempo transcurrido sea libre de ataques para obtener permiso para conducir y estos varían de un estado a otro. Esto también es cierto para los trastornos del movimiento que pueden afectar la capacidad de conducción.

Los padres u otros adultos pueden obtener la tutela de pacientes con Deficiencia de Glut 1 una vez que cumplan 18 años si no pueden tomar decisiones por sí mismos.

La discapacidad en los adultos con Deficiencia de Glut 1 puede ser significativa. Los pacientes adultos pueden ser cubiertos por el seguro de salud de los padres (la edad varía según la compañía de seguros y el estado).

La planificación de la transición antes del inicio de la edad adulta es importante por varias razones. La graduación del sistema de escuelas públicas pasa de 18-21 años y los pacientes pueden planear participar en

programas diurnos o requieren cuidado / supervisión en el hogar. Algunas universidades ayudarán a hacer los alimentos cetógenos en los comedores.

### **Transición a la edad adulta:**

A la edad de 10-13 años comienza a prepararse un plan de transición con el pediatra y el neuropediatra del paciente. A las edades de 14-15 años continúan planificando. Las edades de 16-17 años, comienzan a trabajar para su futura independencia o su posible tutela, y la búsqueda de programas laborales.

A los 18 años, se inicia la transición.

### **Consejos de transición:**

- Planifique con anticipación para evitar los olvidos.
- Evite reinventar la rueda (tomando las mismas pruebas o probando viejos tratamientos de nuevo que no funcionaron la primera vez).
- La planificación mejora la satisfacción del paciente y del proveedor de atención médica.
- Tener una clínica de dieta de transición. Hay varias clínicas de dieta dependiendo de la nación.

Los doctores Kossoff y Cervenka escribieron un artículo sobre "Pacientes pediátricos en transición que que reciben dieta cetogénica para la epilepsia" donde describen la experiencia en 10 pacientes con epilepsia (año 2013)

Consejos para mejorar el cumplimiento de la dieta:

- Considere modificar la dieta para que sea menos restrictiva y más fácil de seguir.
- Recursos dietéticos cetogénicos como clases de cocina, libros de cocina y sitios web con recetas, y aplicaciones móviles para monitorizar la dieta están disponibles.
- Muchos alimentos cetogénicos están disponibles comercialmente o como alimentos médicos (requieren una prescripción).
- Los posibles efectos secundarios de estas dietas pueden ser estreñimiento y se pueden evitar los cálculos renales con una buena hidratación.

### **¿Qué sucede si una mujer en la dieta cetogénica queda embarazada?**

¿Hay teratogenicidad (daño al feto)? Hay muy poca información en la literatura sobre esto (Van der Louw, 2017).

Hay algunos efectos secundarios potenciales a largo plazo para evitar:

Deficiencia de vitamina (riesgo conocido)

Déficit de carnitina (riesgo conocido)

Cálculos renales (riesgo conocido)

Osteopenia / Osteoporosis (riesgo conocido)

Enfermedad cardiovascular (riesgo desconocido)

Problemas cerebrovasculares (riesgo desconocido)

### **Medidas preventivas para ayudar a prevenir los efectos secundarios:**

Reemplace la crema espesa con aceite de oliva o aceite de triglicéridos de cadena media en pacientes con lípidos elevados.

Reduzca las calorías en pacientes obesos.

Suplementos multivitamínicos

Citratos orales (para cálculos renales)

Comprobar la hiperlipidemia (en dieta MAD) dado que el LDLy el colesterol total a menudo suben sobre todo en los primeros 6 meses. Después estos valores suelen volver a la normalidad en 1-2 años con la terapia de dieta. Estudios en niños han demostrado que en 12 meses hubo una disminución en la elasticidad vascular, pero esto mejora y no fue significativa llegados a los 24 meses (Kapetanakis, 2014; Coppola, 2014).



## **Todavía necesitamos aprender más acerca de los adultos que utilizan dietas cetogénicas para la epilepsia y para la Deficiencia de Glut 1**

- ¿Cuánto tiempo deberían los adultos permanecer en estas dietas?
- ¿Qué hay de los suplementos?
- ¿Qué dieta es la mejor?
- ¿Qué niveles de cetonas son los mejores?
- ¿Hay otros efectos secundarios que aún no conocemos?

Tanto el Dr. Umrao Monani como el Dr. Abraham Al-Ahmad son receptores de premios de investigación de la Fundación de Deficiencia Glut1 y presentaron actualizaciones sobre su trabajo en la última conferencia de Nashville. Debido al horario de viaje de Kris Engelstad, no pudo asistir a sus presentaciones.

Tenemos algunos recursos relacionados con sus conversaciones para compartir a continuación.

**Dr. Umrao Monani, PhD**  
**Columbia University Medical Center**  
**New York, New York**

Dr. Monani presented on **Gene Replacement Therapy for Glut1 Deficiency**.

Dr. Monani's team has published a paper related to their research on gene therapy. You can access the full text article [here](#):

[https://www.nature.com/articles/ncomms14152?WT.feed\\_name=subjects\\_developmental-disorders](https://www.nature.com/articles/ncomms14152?WT.feed_name=subjects_developmental-disorders)

**Abraham Al-Ahmad, PhD**  
**Centro de Ciencias de la Salud de Texas Tech University**  
**Lubbock, Texas**

El Dr. Al-Ahmad presentó "Modeling the Blood-Brain Barrier" utilizando un tallo derivado del paciente: un enfoque en el modelado del transporte de glucosa.

El Dr. Al-Ahmad proporcionó las diapositivas para su presentación, a las que puede acceder aquí.

[http://www.g1dfoundation.org/wp-content/uploads/2017/08/G1D\\_Presentation\\_Alahmad\\_mini.pdf](http://www.g1dfoundation.org/wp-content/uploads/2017/08/G1D_Presentation_Alahmad_mini.pdf)

Otros recursos de la conferencia:

También puede encontrar recursos adicionales para la conferencia en nuestro sitio web, incluida la agenda, diapositivas de presentación, fotos y una lista de expositores y patrocinadores.