

Apuntes 8ª Conferencia de Glut 1

11-12 Julio 2019
– Washington D.C. -



El siguiente documento es fruto de los apuntes y notas de las familias Hispanohablantes que asistieron al Congreso, con mucho amor lo sociabilizamos con el objetivo de compartir lo que escuchamos de los profesionales que están atentos a esta enfermedad.

Nuria, mamá Candela (España)
Isa, mamá Isi (España)
Lulú, mamá Tomás (Argentina)
Belén, mamá Martín (Argentina)
Male, mamá Martín (Argentina)
Claudia, mamá Daniela (Chile)





Pasado, presente y futuro

Dr. Darryl De Vivo

New York Presbyterian Hospital

Detalló el estado de situación de las enfermedades raras en los Estados Unidos:

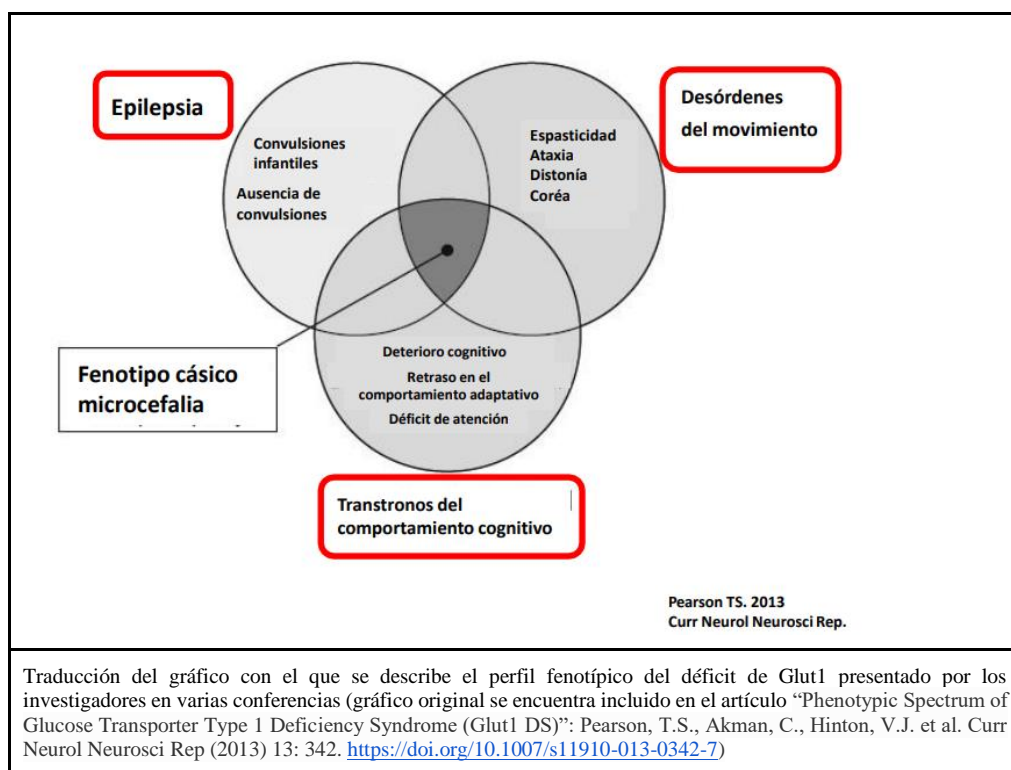
- Afectan entre el 8 y el 10% de los norteamericanos
- Existen 7000 enfermedades raras (ER). 2/3 de estos pacientes son niños.
- El 80% de las enfermedades raras son causadas por mutaciones genéticas
- Solo el 5% de las ER tienen tratamiento farmacológico aprobado por la FDA

Resumen sobre la historia del Glut1 DS.

- 1991 – Se describe el fenotipo clínico en dos niños, recomendando uso de Dieta Cetogénica (DC). El comienzo de la historia con el fenotipo original en 1991 con dos niños que presentaban convulsiones, retraso global del desarrollo, espasticidad, ataxia, distonía y desaceleración del crecimiento cefálico
- 1998 – Se confirma la mutación patogénica en el gen SLC2A1. Se sabe de la existencia de otros genes que también producen disminución de la glucosa. Se describe además la disminución del ácido láctico (CSF lactato) como indicador además de la hipoglucorraquia (disminución de la glucosa en LCR) en el diagnóstico de GLUT1T
- 2001 – El fenotipo del Glut 1 se expande incluyendo epilepsia, trastornos del movimiento, discapacidad intelectual, y una leve persistencia a los movimientos paroxístmicos.
- 2006 Se estima en los EEUU una incidencia de 1:900000 (aprox. 3150 casos)
- 2006 Se crea el ratón con Glut 1 para investigar la enfermedad.
- 2008-2011 Se describe la distonía en Glut 1.
- 2014 Se inician las investigaciones para explorar tratamientos de modificación del gen.
- 2015 Estudios Genéticos con pruebas en ratones
- 2016 Se presenta el primer caso clínico de movimientos paroxístmicos en niños.

El presente del Glut1

- El G1 presenta un **perfil fenotípico complejo**, pudiéndose destacar los siguientes aspectos neurológicos dominantes afectados en la enfermedad:
 - **Cognitivo** (perdura a lo largo del tiempo): discapacidad intelectual de moderada a severa.
 - **Comportamiento** (epilepsia en la infancia): amigables, AHDH, epilepsia, migraña, se han visto jaquecas, dolores de cabeza
 - **Movimientos** (Disquinesia en la adolescencia): Espasticidad, Ataxia, Distonía. **Un movimiento particular de ojos y cabeza en bebés es con frecuencia el primer desorden paroxístico** que se manifiesta, con el tiempo estos movimientos se van generalizando.
 - El Glut 1 afecta al sistema motor, el equilibrio, la postura.



Principales manejos del G1:

- Un diagnóstico y tratamiento temprano mejoran el impacto de la enfermedad, siendo la punción lumbar esencial para el diagnóstico.
- Hay correlación entre el grado de glucosa que llega al cerebro y la afectación de la enfermedad. Si es menos de 65 mg/dl glucosa es un problema, si es menos del 25 aún más, sobretodo para el cerebro en la etapa de la infancia.
- Se han detectado áreas del cerebro más sensibles a la falta de glucosa: lóbulo temporal y cerebelo.
- Tratamiento principal: brindar energía al cerebro, tiene especial relevancia la primera década de la vida.

- La Dieta Cetogénica es el tratamiento gold standard
Los cuerpos cetógenos cruzan la barrera de la sangre al cerebro brindando una fuente alternativa de energía al metabolismo del cerebro.
- Mantener medición de Betahidroxibutirato en 5 es la meta para alimentar el cerebro, las convulsiones pueden ser controladas aún con niveles más bajos.
- **Medir cetonas en sangre, no en orina.**
- Suplementar con ácido Alfa Lipóico y L-Carnitina
- Evitar barbitúricos, metilxantinas y otros inhibidores del transportador de Glut1 y otros inhibidores del G1.
- Se necesita un abordaje multidisciplinario de la enfermedad.
- Herramientas clínicas para diagnosticar: prueba de sangre (Metáfora).
- El Scan PET puede ser otra herramienta que refleje la baja de glucosa en el cerebro.
- Hace 30 años que se estudia la enfermedad y destacó como los profesionales fueron aprendiendo a medida que fueron creciendo los Glut-1.
- La persona, con más edad que se conoce que padece esta enfermedad hoy tiene 60 años.

El Futuro del G1

- **Amamantamiento:** la leche materna tiene más grasa que cualquier otra leche, se está estudiando su capacidad neuroprotectora. Se están haciendo observaciones en humanos y en ratones, con resultados positivos. El amamantamiento tiene un efecto protector por la propia composición de la leche materna rica en ácidos grasos (10-20% ácidos grasos para hacer cetonas). Las cetonas juegan un papel esencial en el desarrollo del cerebro del neonato, por ello es que los bebés pueden hacer cetosis tan fácilmente. La lactancia materna no sólo provee la energía cetogénica, también la salud del microbioma.
- Si bien la DC es el tratamiento gold standard, no modifica el déficit. El **diagnóstico temprano** y tratamiento de los síntomas son factores determinantes para la evolución de los afectados, mejoran los resultados
- La diversidad fenotípica es muy grande- Hay mutaciones muy diversas del gen SLC2A1. En la variedad de fenotipos se identifican diferentes compromisos cognitivo o impacto cognitivo, es necesario incrementar la mirada en los fenotipos que tienen mayor afectación.
- Pesquisa Neonatal – para el diagnóstico se necesita el método HTS y tratar la condición genética antes de que aparezcan los síntomas.
- Es necesario un tratamiento que modifique el déficit- El 25% de aumento en la actividad del transportador de glucosa puede ser suficiente (terapia molecular, Terapia genética a partir del modelo con ratones si es factible).
- Presentó el Desarrollo de la Terapia genética por Laboratorio Sanofi:
Ingeniería
Optimización de la Promoción
Elaboración



Registro e investigación

Dr. Juan Pascual

UT Southwestern Medical Center, Dallas,
Texas

Proyecto vinculado al uso de fármacos

- Presentó un Proyecto de investigación en el que trabajan con un “Super ordenador” donde van a introducir todos los medicamentos existentes en el mercado aprobados por la FDA, para de esta manera sacar mediante un programa informático, una relación de fármacos que puedan resultar beneficiosos para el Glut1DS.

Este programa **buscará efectos potenciadores de la glucosa entre las propiedades primarias o secundarias de los fármacos**. De esta forma esperan reducir el porcentaje de fármacos a aquellos que puedan resultar verdaderamente interesantes para el Glut1DS. Una vez finalizado este primer cizado, el Dr. Pascual espera reducir el número de fármacos útiles a 2000/3000.

Proyecto Tratamiento a partir de transfusiones

El Dr. Pascual mencionó que están realizando pruebas con otro tipo de tratamiento diferente a los farmacológicos. Tratamientos utilizados en otras patologías y que han demostrado ser efectivos.

En la Deficiencia de Glut1, el principal problema es que la glucosa que no traspasa la barrera hematoencefálica y el cerebro se encuentra desnutrido. Pero comenta que es el principal problema, no el único. La deficiencia de Glut1 afecta de igual modo a la glucosa que corre por las arterias y venas de los afectados. Esto quiere decir que aparte de no pasar al cerebro la glucosa que es transportada por nuestra sangre, en la sangre hay menos glucosa que en la población que no presenta esta enfermedad, lo que hace disminuir aun más el aporte energético al cerebro, se trata de una sangre que ya llega pobre en glucosa. Para mejorar esto propone comenzar a nivel experimental hacer **transfusiones** con el fin de dotar a los afectados de una sangre que contenga la cantidad correcta de glucosa, de esta forma se vera incrementado la cantidad de glucosa que acceda al cerebro. Se realizarían trasfusiones durante 120 días (tiempo que se tarda en cambiar toda la sangre de una persona) y una vez esta tenga la sangre en perfecto estado se va a valorar el impacto

cognitivo y general en estas personas, esperan encontrar mejorías a las pocas semanas de iniciado el tratamiento.

Tratamiento Triheptanoína o C7

Con respecto a la **Triheptanoína o C7**, se encuentran en una situación complicada por las dificultades para obtener este aceite. Según su experiencia se ha demostrado la efectividad del mismo, un porcentaje muy pequeño ha presentado problemas gastrointestinales que les obligó a abandonarlo, pero el avance a nivel cognitivo y de todas las afectaciones desencadenadas por la enfermedad son significativas. Con respecto a Ultrageniex, laboratorio que estaba realizando un ensayo clínico paralelo, después de los primeros resultados, decidió suspenderlo por considerar que no eran los esperados. Los primeros resultados del Dr. Pascual mostraron una reducción de las convulsiones en aproximadamente 7 de cada 12 pacientes tratados con C7. El tratamiento se estableció durante un período de tiempo (6 meses aprox.) y se detuvo. Algunos pacientes continuaron mejorando, otros mostraron una relentización de la mejoría.

Registro de pacientes

Hizo especial hincapié en la importancia del registro de pacientes www.G1DRegistry.org, ya que al tratarse de una enfermedad tan minoritaria es fundamental que todos los datos sean accesibles para los investigadores.

Resaltó el valor del registro y lo fundamental de la actualización del mismo con los nuevos datos que se vayan generando.

Documento consensuado sobre el Glut1DS

Dr. Jörg Klepper

Children's Hospital Aschaffenburg, Alemania

El Dr. Klepper declaró que los resultados en Glut1 no se basan únicamente en el tipo de mutación genética, sino también en la edad a la que se diagnostica a un individuo y comienza el tratamiento.

Alentó a la audiencia a unirse al [registro Glut1](#) para ayudar a avanzar en la investigación:

- "*Necesitamos como expertos, que nos cuenten sobre lo que está pasando con sus hijos y luego nosotros podremos hacer la investigación*".

Después de 28 años de estudiar la enfermedad un panel de expertos internacionales, 23 miembros, consensuaron un documento sobre el Glut1.

PANEL DE EXPERTOS 23 MIEMBROS

Darryl De Vivo	USA	Adela Della Marina	GER
Kris Engelstad	USA	Jörg Klepper	GER
Umrao Monani	USA	Nicole Heussinger	GER
Juan Pascual	USA	Stéphane Auvin	F
Eric Kossoff	USA	Hellen Cross	UK
Mackenzie Cervenka	USA	Sameer Zuberi	UK
Toni Pearson	USA	Pierangelo Veggiotti	IT
Cigdem Akman	USA	Valentina De Giorgis	IT
		Michèl Willemsen	NL
Elizabeth Neal	UK	Rosser Pons	GR
Baerbel Leiendecker	GER	Marisa Armero	ARG
		Ingrid Scheffer	AUS
		Hirokazu Oguni	JP
Mass. Barone	IT		
Glenna Steele	USA		

Aspectos a consensuar:

Presentación Clínica

- Epilepsia
- Desórdenes del Movimientos
- Variantes atípicas

Diagnóstico

- Punción Lumbar
- Estudio Genético
- Ensayos

Tratamiento

- DC Clásica
- Cetonas y cetoesteroides... Triheptanion
- Medicación Antiepiléptica

Investigaciones y Perspectivas a futuro:

- Investigación Básica –mecanismos de la enfermedad
- Terapia genética
- Nuevos desafíos: adultos –
- Como tratar a los bebés Glut1 que se sabe antes de su nacimiento que presentan la enfermedad.

Criterios de confirmación G1:

- Clínica
- Buena respuesta a Dieta Cetogénica.
- Punción lumbar
- Análisis genético

- Análisis de glóbulos rojos (Metáfora)

Controversias

Nivel cetosis: Hay quienes sostienen que el nivel de cetosis debe estar tan alto como sea posible para dar mayor energía (De Vivo-Kleeper vs Japoneses que tratan con DAM).

Casos de fracaso de Dieta cetogénica en Glut1

Michel Willemsen

Neuropediatra - Centro Universitario Médico Radboud - Holanda

- Su exposición se enfocó en el 20% de casos que los estudios indican como fracaso de la DC, casos donde la dieta no funciona. Casos donde, a diferencia de la mayoría, el EEG no mejora. Se plantea una cuestión que queda en el aire, por qué y qué tienen de diferentes con respecto al resto de buenos respondedores al tratamiento dietético.
 - Presentó un estudio *Fracaso de la DC en G1* ("[Failure of KD in G1](#)" (2019)) El estudio buscó identificar las características de los casos de fracaso de la DC. El estudio se basa en el caso de 7 niñas, con diagnóstico de Glut1 realizado a una edad promedio de 9 ½ años y epilepsia refractaria (convulsiones focalizadas en corteza frontal, la mayoría ocurrían dentro de la primera hora después de despertarse.), IQ, bajo, con un índice de glucorraquia muy variado de todos los niveles. A pesar de introducir la DC y lograr un adecuado nivel de cetosis, ésta tenía un efecto muy pobre y/o intolancia a la cetosis. Las convulsiones no cesaron ni tampoco se observaron mejoras en los EEG.
 - Se refirió al ácido láctico en sangre, un derivado de la glucosa, como una importante fuente de energía alternativa para el cerebro. Nuevos desafíos: poner la atención en el lactato en vez de cetonas.
 - Los G1 tienen BAJA GLUCOSA Y BAJO ÁCIDO LÁCTICO
 - Hay muchas maneras de probar que el cerebro utiliza lactato
 - Terapéutica con lactato en investigación.
-

Actualización sobre el desarrollo del análisis de sangre METAglut1

Dr. Vicent Petit

Médico veterinario, CEO de Metafora. Francia.



El diagnóstico del síndrome de deficiencia del transportador de glucosa 1 (GLUT-1 DS) puede ser un desafío debido a la heterogeneidad fenotípica entre los pacientes y a la actual forma para su confirmación basada en:

- una baja concentración de glucosa en el líquido cefalorraquídeo (LCR) a través de la punción lumbar que es un procedimiento invasivo. Situación que además no se da en todos los casos.

- el análisis genético del gen *SLC2A1*,

que puede conducir a resultados que son difíciles de interpretar.

A raíz de este escenario se trabajó en el análisis de sangre [METAglut-1](#). Capaz de detectar una expresión significativamente menor de GLUT-1 en la superficie de los glóbulos rojos en 23 de 30 pacientes evaluados que habían sido diagnosticados con la enfermedad. El estudio actual permite una evaluación a gran escala del rendimiento de la prueba y ha recibido una subvención a través del esquema de innovación Forfait del Ministerio de Salud francés y la Alta Autoridad para la Salud (Haute Autorité de Santé, Francia).

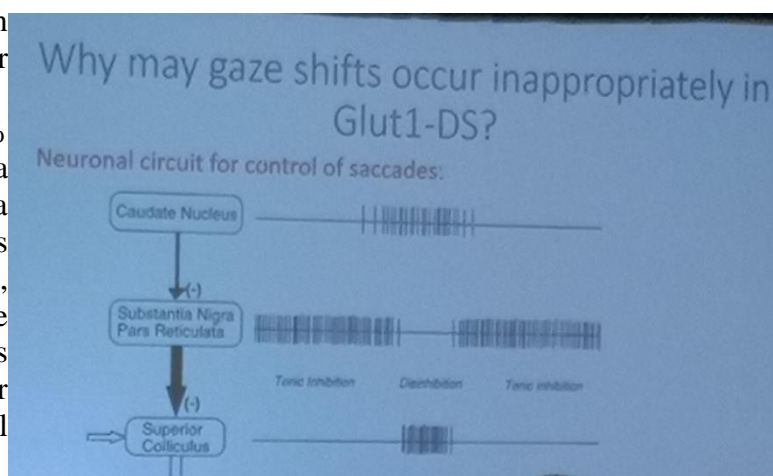
En la actualidad está instaurado en Francia, Bélgica y Luxemburgo. Se realizará en un breve período de tiempo en Alemania, y en una tercera fase entrarán España e Italia.

Desórdenes del movimiento en el déficit de Glut1

Dr Toni Pearson

Neuropediatra - Hospital de Niños St. Louis - Australia

- Se refirió a un estudio sobre los movimientos paroxísticos oculares¹
- Los movimientos vienen en la primera etapa de vida cuando están empezando a desarrollar la vista.
- A veces es el primer síntoma, la primera pista para investigar el gen SLC2a1 y hacer una punción lumbar.
- Los movimientos oculares, ¿son paroxísticos? ¿convulsiones? Se estudió la particularidad de ese movimientos de ojos y cabeza en simultáneo con pausa entre movimiento. Y se lo llamó “gaze saccades” Estos episodios pueden ser un signo de baja glucosa. A diferencia de una convulsión focalizada donde el movimiento se concentra solo en los ojos.
- Espasticidad y articulación de lenguaje pueden persistir durante la dieta
- La dieta no abarca el 100 % de las afectaciones de la enfermedad, a pesar de la DC. a efectividad de la DC es diagnóstico- dependiente, cuanto mas precoz se instale la dieta, mas posibilidades tiene el paciente de tener menos manifestaciones del Sme, y viceversa.



Possible explanation of the movement disorders in Glut 1:

En Glut 1 se produce una disminución de la energía en el tálamo, cerebelo y lobulillos temporales. Mutación del gen lleva a un defecto del transportador que afecta a la estructura cerebral y función cerebral, lo que ocasiona crisis.

¹ Texto completo del artículo en inglés disponible: Pearson, T, et.al (2017) [Paroxysmal eye-head movements in Glut1 deficiency syndrome](#), Neurology 88(17):10.1212/WNL.0000000000003867

Convulsiones en el Déficit de Glut1

Dr. Stéphane Auvin

Neuróloga Infantil, especialista en epilepsia, Hospital
Universitario Robert Debré - Paris Francia

- Cuando vemos convulsiones tenemos que pensar en Glut 1 y si hay síntomas sugestivos del glut 1.
 - Explicó las definiciones de convulsiones y epilepsia
 - Donde empieza la convulsion si es en la parte motora tiene relacion con la manifestacion clinica.
 - Sin EEG no sabemos que pasa en el cerebro, pero es importante grabar las convulsiones que pueden no aparecer en EEG.
 - Empezó a asociarse el GLut1 con sustancia blanca anormal (¼ pacientes) en RNM.
 - Glut 1 es genético y metabólico.
 - Puede ser clasificada según el tipo: Focal, Generalizada, Desconocida.
 - También tenemos las crisis epilepticas asociadas a síndromes.
 - La etiología puede ser: genética, estructural, metabólica, inmune, infecciosa, desconocida.
-

Consideraciones cognitivas en el Déficit de Glut1

Dra. Veronica Hinton

Neuropsicóloga - Profesora en la Universidad de Nueva York -
Formó parte del equipo del Dr. De Vivo

Hay áreas del cerebro que tienen menos energía y pueden impactar en algunos aspectos cognitivos: el tálamo, el cerebelo y los lóbulos temporales.

Hay mucho que todavía no sabemos.

1) Hay mucha diversidad entre los niños en cuanto a lo cognitivo.

El impacto del compromiso motor u otros asociados introduce muchas variabilidad al nivel cognitivo. Cada individuo es único! Se presentan datos de “grupos” pero cada uno necesita una evaluación individual para determinar sus debilidades y fortalezas. La data muestra “el riesgo al que están expuestos” los niños con diagnóstico de Glut1, pero no todos los niños tendrán las mismas características.

2) Lenguaje: El vocabulario receptivo es significativamente más fuerte que el expresivo.

Contó que cuando hacen tests de vocabulario receptivo es muy fuerte el nivel de comprensión (recepción) y el nivel de expresión es menor. **Es decir que entienden más de lo que puede parecer.**

Las dificultades en la comunicación son comunes: articulación pobre, un hablar poco fluído, puede ser difícil comprender su habla. Esta dificultad puede hacer pensar que su comprensión es menor de lo que es. La terapia del lenguaje puede ayudarlos a expresarse con más facilidad.

Para su vida es más importante la parte social que el vocabulario.

3) La atención visual en detalles es pobre. La atención lábil es común.

Se puede mejorar con rompecabezas, juegos de buscar las diferencias, ayudan a entrenar esta habilidad. Para ayudar en las tareas escolares es conveniente ir paso a paso para focalizar en detalles. La integración motora visual de tres cosas a la vez les es difícil, es difícil integrar información visual en un todo.

Sugiere enseñar paso a paso.

En el lenguaje pueden ir aprendiendo más palabras, a la hora de dibujar es como que se quedan.

4) Muestran un débil desempeño en las actividades que requieren de la motricidad fina. El escribir o copiar, tareas demandadas en la escuela pueden presentar dificultades. Por ejemplo, un teclado adaptado o un aplicación que traduzca voz a texto puede ser esencial para asegurarse que uno ve la calidad del contenido de la escritura sin el obstáculo de la motricidad fina implicada.

La terapia física y ocupacional puede ayudar en este aspecto.

Se recomienda jugar con bloques, legos y pequeños objetos y alentar al dibujo.

4) El abordaje paso a paso es una fortaleza. Hay estilo de procesamiento cognitivo que puede utilizarse como ventaja.

El procesamiento secuencial es significativamente más fuerte que el procesamiento simultáneo.

Procesamiento secuencial o local: toman información “bit a bit” de a pequeños bocados. A modo de línea de montaje, lidian con una cosa a la vez. Ven los árboles, no el bosque. Se recomienda usar estrategias de enseñanza que se apoyen en este abordaje secuencial o paso a paso. Enseñar una cosa, después otra y otra. Confiar en la repetición y el aprendizaje memorístico. Dividir largas tareas en pasos manejables. Considerar usar estrategias de organización similares a las utilizadas en niños con déficit atencional.

6) Hay un sesgo definitivo en el estilo de procesamiento cognitivo. Estar atento a las limitaciones.

Dificultad para el procesamiento simultáneo o procesamiento global. Ver el bosque o integrar información en un todo. La integración espacial están particularmente dañados, tal vez relacionados con la dismunición de la energía en el tálamo.

Es necesario brindar ayuda cuando intentan ver el cuadro completo. Trabajar con fábulas o leyendas pueden ayudar a hablar de la historia global y cuál es su moraleja. Jugar con rompecabezas abstractos en los que el dibujo entero es mejor que la suma de las partes permite trabajar en la integración de la información visual.

Estar atento a que los niños pueden estar focalizando en pequeños detalles.

7) Se observan mejoras en el desarrollo en el tiempo.

Si bien en los estudios no se detectan cambios significativos en el desempeño cognitivo en el tiempo, sí una tendencia ascendente en las habilidades secuenciales. Algunos niveles de desarrollo funcional permanecen estables.

No hay evidencia de deterioro cognitivo en el tiempo.

Los niños y adultos continúan aprendiendo.

Posibles mejoras en el procesamiento secuencial y habilidades verbales.

No hay asociación entre el desarrollo cognitivo y la edad o género.

8) Logros con la introducción y mantenimiento de la DC

Es Clave la DC

Los padres refieren mejoras en atención y aprendizaje.

Refirió también al estudio Di Giorgis, et. al², estudio que demostró un mejor desempeño cognitivo relacionado con la introducción temprana de la DC. Así como mayores logros en test verbales.

9. El comportamiento adaptativo es comparable con el obtenido en test cognitivos

Las habilidades para la vida diaria son cruciales para aprender. Establecer una rutina diaria ayuda.

Ayudarlos a ser cada vez más independientes en cuidarse a ellos mismos contribuirá a sentirse más confiados y esto ayudará a conseguir mayores logros.

10. Las habilidades sociales son una importante fortaleza

² Un [resumen en español de este estudio](#) fue publicado por la AsGlutdiece

Tienen mucha fortaleza en las **habilidades sociales**, mucha más que otras habilidades. Los niños aprecian el humor, son juguetones, empáticos, considerados, se interesan por otros, tienen personalidades encantadoras. Los padres reportan su calidez y afecto. Su habilidad para hacer amigos les servirá a lo largo de su vida.

Tienen una remarcable fortaleza social que no se enfatiza a nivel académico como otras habilidades.

Alentarlos a ser activos en sus grupos escolares y otros espacios sociales.

11. No se asocian problemas de comportamientos, ni depresiones con el déficit de Glut1. A medida que los niños maduran puede incrementar el riesgo de dificultades asociadas con su vida con un desarrollo con discapacidad. Especialmente en niños con mayor conciencia y percepción de las diferencias entre sus pares.

Alentarlos y felicitarlos por sus logros es la herramienta más útil para enseñar a los niños con Glut1.

Otros síntomas en el Déficit de Glut1

Dr. Juan Pascual

- Hay 3 ensayos médicos (trials)
- Los cuerpos cetógenos pueden variar con las hormonas.
- La dieta Atkins modificada, es mejor que nada.

Déficit de Glut1 en adultos

Dr. Mackenzie Cervenka

Neuróloga - Johns Hopkins Hospital - Baltimore - Estados Unidos

Hay un amplio espectro de capacidades, síntomas clínicos y respuesta al tratamiento en pacientes adultos con G1DS

El estrés emocional es el más común de los desencadenantes de crisis.

Las actividades físicas pueden reducir los síntomas

Los pacientes adultos en dieta muestran que tienen menos crisis que aquellos que siguen una dieta normal.

Terapia con dieta cetogénica

- 61% En dieta cetogénica

- 52% en modalidad clásica
- 33% en Atkins modificada
- 9% en dieta cetogénica modificada
- 3% dieta de bajo índice glucémico
- 3% dieta MCT
- 26% Siguen dieta regular
- 5% dieta regular con triheptanoína
- 5% dieta regular con 50 gr de maíz
- 3% dieta baja en carbohidratos (dieta diabéticos o FODMAP) no siguiendo una dieta estricta de KD
- De 40 con historia de crisis en la infancia, ninguno estuvo libre de crisis siguiendo una dieta regular, frente al 40% en terapia cetogénica.

Cambios hormonales

- 67% Han reportado cambios en la manifestación de sus síntomas llegada la pubertad
 - 37% empeoraron
 - 23% mejoraron
 - 31% reportaron nuevos síntomas como:
 - Disquinesia paroxística asociada al ejercicio
 - Otros trastornos de movimiento
 - Problemas en lenguaje
 - Migrañas
 - Cambios conductuales asociados al humor
- 62% de las mujeres reportan cambios en sus síntomas asociados con sus ciclos menstruales
 - 81% reportan un empeoramiento de síntomas con fatiga, crisis y migrañas
 - 13% reportan una mejora en su condición
 - Algunos reportan nueva sintomatología como trastornos de movimiento y del lenguaje

Factores desencadenantes (mayor de 1/3)

Los siguientes desencadenantes por orden son los siguientes: **Estrés emocional, excitación o anticipación, esfuerzo, calor, hambre y fatiga.**

Además:

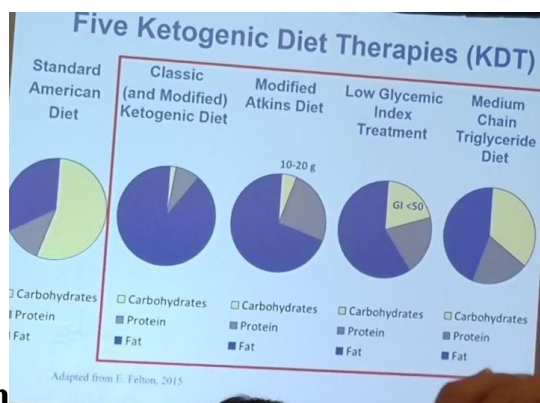
- Enfermedad
- Deshidratación
- Niveles elevados de glucosa por encima de 90mg/dl
- Determinados alimentos
- Cambios de hábitos alimenticios
- Excesivo sueño
- Luces parpadeantes
- Niveles bajos de cetonas

Tratamientos: Panorama general

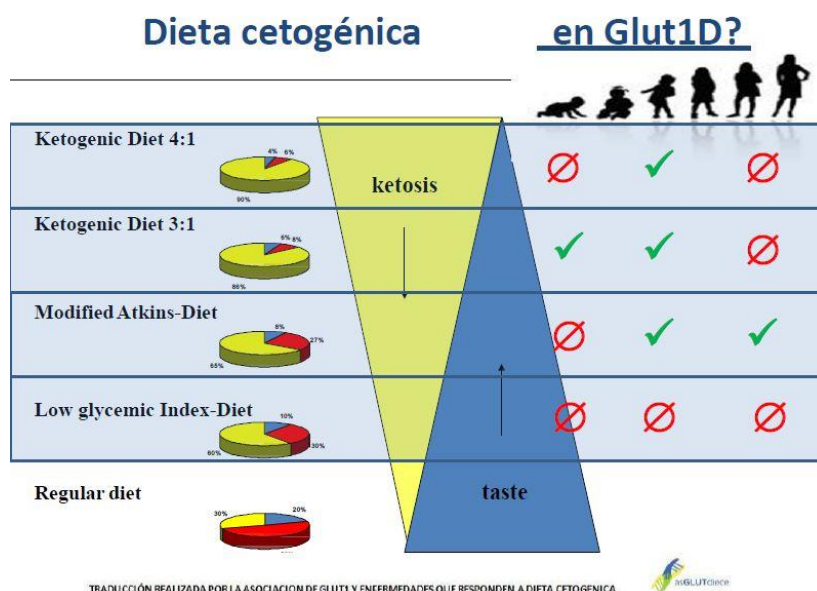
Dr. Jörg Klepper

Director Médico del Hospital de Niños de Aschaffenburg -
Alemania

Hay cinco tipos de Dietas Cetogénicas:



¿Qué tipo de dieta es la adecuada en
Glut 1?



atención en:

- Acidosis
- Triglicéridos y colesterol
- Carnitina
- Cetonas en sangre
- Vitaminas y minerales.

Hay que prestar

- Estreñimiento
- Deshidratación
- Fatiga y falta de cumplimiento en el seguimiento de la dieta.

OPTIMIZACION DE LA EFICACIA DE LA DIETA

- Encontrar el balance justo
- Preferir ratios altos para niños
- Incrementar cetonas: Salts, C7, KETONES ESTERS, Ayunos intermitentes

Acetazolamide in Glut1DS						
	Schneider S May Dis 2008	Anheim M J Neurol 2011	Gruber G Neuroped 2012	Ramus-Petersen A Dev Med Child Neurol 2012	Chumbo R Mov dis 2013	
N=	1	1	1	1 (#9)	1 (#10)	1
patient	25y F	18Y F	ND M	16y M	18 y M	10y M
SLC2A1	R91W	Ser294Pro	F460LfsX3	Arg269Cys	F263L fsX118	Arg126Cys
Onset of dystonia	childhood	7.5 y	16y	13y	2y	8y
frequency	5x/m	ND	12x/m	ND	ND	1x/m
KD	no	yes	no	yes	yes	no
Acetazola mide dose	750mg/d	500 mg/d	500 mg/d	750- 1250mg/d	750- 1250mg/d	125- 250mg/d (5 mg/kg)
Follow-up	ongoing	ND	12m	ND	ND	18
response	beneficial	complete	complete	NO	yes	mild asthenia

Diapositiva USO de Acetazolamida en Glut 1:
Un Estudio comparativo de 6 pacientes demuestran un uso beneficioso de la acetazolamida en 4 de ellos , incluso sin llevar dieta cetogénica en dos de ellos.

Terapia Genica

Dr. Smitha Jagadish

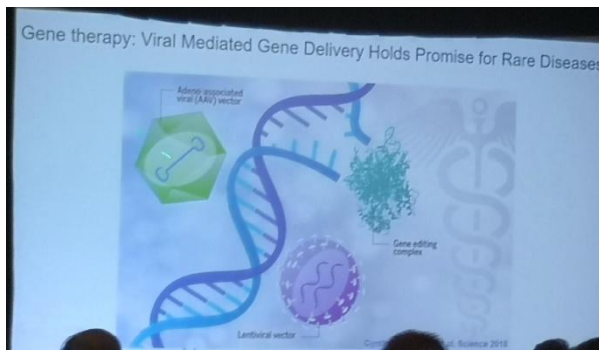
Jefa de Laboratorio del área de investigación de enfermedades raras y neurológicas del Laboratorio Sanofi

La terapia génica puede llegar a ser un tratamiento efectivo en enfermedades monogénicas. Todavía quedan años para su futuro desarrollo y perfeccionamiento.

Se trata de la corrección de células específicas, determinando el nivel de proteínas normales necesarias para mejorar la función celular y determinando el porcentaje de funcionalidad de las células que es necesario para mejorar su función. La dosis de terapia génica está determinada por el tejido objetivo a mejorar, que determina la ruta de administración y la dosis.

Diapositiva de terapia molecular con (AVV) Virus adenoasociados, que sirven como vehículo para llegar al objetivo (vectores) . Los adenovirus asociados han resultado ser muy novedosos en el campo de la terapia génica, porque se integran en el genoma y puede entrar en las células en división. Presenta también la ventaja que le hace ser un buen candidato como vector en terapia génica.

Diapositiva de ZOLGENSMA, terapia génica para casos severos de atrofia espinal-muscular (SMA). Aprobado por la FDA.



Dietas cetogénicas en la niñez

Dr. Eric Kossof

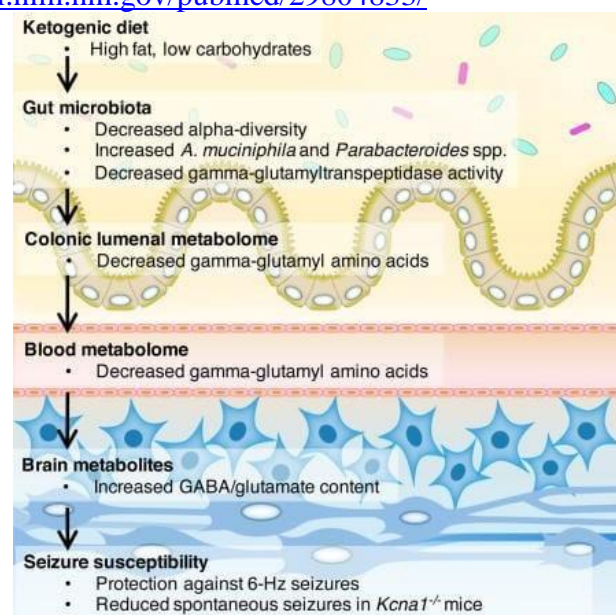
Johns Hopkins Hospital

Estamos en una explosión de la DC.

La DC cambia la microbiota (una bacteria que tiende a aumentar con la dieta) y esto se cree que tiene impacto positivo en las convulsiones, la pregunta es si usar o no usar probióticos.

Estudios realizados en ratones revelan un aumento de *Akkermansia muciniphila* y *Parabacteroides* tras cuatro días de dieta cetogénica. Dar esas bacterias después de tratamiento con antibiótico restauró la protección contra crisis. Está bajo estudio en humanos.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29804833/>



64% pacientes con Glut1 con DC no volvieron a tener convulsiones.
La DC es altamente efectiva para la cognición.

2009 Se elaboró el primer consenso científico sobre el manejo clínico óptimo de niños recibiendo la dieta cetogénica.

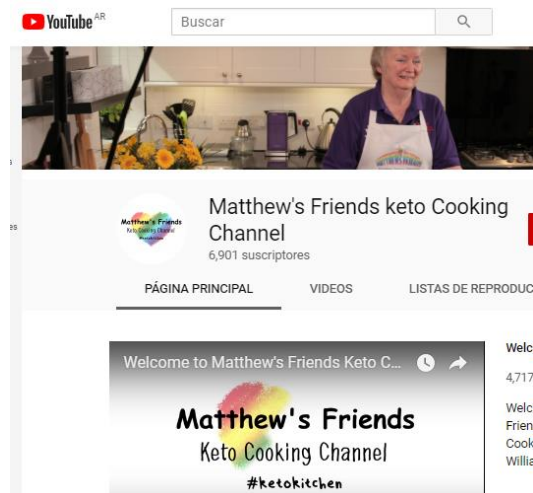
2018 se elaboró un nuevo consenso (liderado por Dr. Kossof).

En Glut1 la DC es recomendada aún cuando no haya convulsiones. Si no tienen convulsiones, coincidieron que el 96% igual debe entrar en dieta por lo menos hasta la adolescencia y si es posible hasta la adultez.

En la DC en sí misma no hay restricciones de calorías o fluidos (líquidos).
Hay 4 tipos de dieta cetogénica y todas son válidas.

Se recomienda sostener la clásica todo lo que sea posible. Por lo menos hasta los 12 años. Si es muy difícil de sostener antes de abandonar se recomienda pasar a otras dietas.

Recomendó los videos de Mathew's friends y mencionó la iniciativa para el entrenamiento de profesionales en DC y otros materiales para padres.



[Canal de youtube Mathews Friends Keto Cooking](#)

Videos sobre cocina cetogénica.

En el sitio web de Mathew's friend se encuentra una nueva sección de [Entrenamiento Keto](#) que incluye:

- Formación en línea para profesionales (dietistas y médicos que quieran especializarse) con videos y lecturas.
- Completa serie de films para introducir a padres en la dieta: <https://www.matthewsfriends.org/ketotraining/online-introductory-films-families-patients/>

Dietas cetogénicas en los adultos

Dra Mackenzie Cervenka

Johns Hopkins

¿Cuál es el desafío para los adultos?

Incentivó a los adultos con Glut 1 a enseñar a sus neurólogos de adultos sobre el Glut. Se refirió a la explosión de la DC. Hay productos que son buenos pero hay otros que hay que mirar tenemos que ser escépticos (al respecto la Dra Cervenka publicó una nota en la revista Cosmopolitan)

Mencionó cómo lo están usando en adultos, usan 5 tipos: Clásica 4:1, Clásica 3:1, Modificada clásica con ratios entre 2:5 y 2, Modificada Atkins (MAD) y baja en carbohidratos.

En los casos de Glut1 la dieta no tiene un límite temporario, a diferencia de los casos de epilepsia refractaria (1 a 2 años aprox).

Agregaron formula 4.1 con atkins a los casos con epilepsia refractaria para que tengan adherencia.

Los adultos que comienzan dieta al principio suben el colesterol, después al año se acomodan.

Mencionó el caso de una paciente en DC con epilepsia refractaria embarazada que encontraron algunas deformaciones en las orejas.

Buenas prácticas y ajustes en dietas cetogénicas

Wesley lowman

Nutricionista del Centro de Epilepsia Ann & Robert H. Lurie del
Hospital de Niños de Chicago

Para iniciar la dieta:

- registrar parámetros iniciales.
- considerar implicaciones sociales.
- revisar la medicación habitual (cambiar por una libre de carbohidratos)
- revisar la dieta particular
- tener claros los objetivos de la dieta.

La L-carnitina es necesaria para suplementar. **La DC reduce la carnitina y esto provoca la fatiga.**

Importante: que los que rodean al que está en Dieta entiendan que la mejor manera de darles amor es ayudarlos con la dieta.

Importante los chequeos de laboratorio: Magnesio, selenio, zinc, vit D

La Fatiga de la Dieta: A medida que se van cansando de la dieta es necesario ir pensando en cosas nuevas, cosas que no vayan comiendo, ir viendo nuevos aceites, nuevas mantecas.

Ver las distintas formas que le podemos dar al huevo, a la crema en cuanto a las proteínas.

Para los carbohidratos, por ejemplo fideos de zuchini, ver variedades.

¿Es GLUT1DS? Pacientes con genética negativa

Dr. Umrao Monani - Médico Genetista e investigador del
Columbia University Medical Center - Nueva York

Se muestra un mural sobre pacientes a los que llaman Fenotipos “parecidos a Glut1 Ds”

Casos:

109 pacientes son identificados para un estudio, con fenotipo similar a glut1 y biomarcadores consistentes con la enfermedad, pero no muestran mutación genética en SLC2A1. (genética negativa para glut1ds). Se estudia un caso de un paciente, con buena respuesta a la dieta, que se abandona al año la dieta por cálculos en el riñón. El fenotipo es consistente con Glut1 pero la genética es negativa. Se sugiere la existencia de mecanismos en la funcionalidad por diferentes vías. En el caso concreto estudiado es una mutación en PURA, que muestra un solapamiento de síntomas y biomarcadores como hipoglucorraquia.

En el siguiente enlace se muestra un estudio de pacientes con genética negativa y fenotipos y biomarcadores compatibles con glut1, que mostraron mutaciones para genes que codifican canales.

<https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-avance-resumen-estudio-pacientes-pediatricos-con-fenotipo-S0213485319300167>

Factores que influyen en cetosis

Dr Dominic D'Agostino

Profesor del Departamento de Farmacología y Psicología Molecular de la Universidad de Florida - Investigador del Institute for Human and Machine Cognition

APLICACIONES DE TERAPIA CON CETONAS

La terapia con cetonas preserva Homeostasis metabólica. Produce neuroprotección en células, órganos, animales y humanos.

Se muestra en diapositiva las que hay una evidencia fuerte y en las que hay una evidencia emergente bajo estudio

Su aplicación en neurología con una fuerte evidencia en:

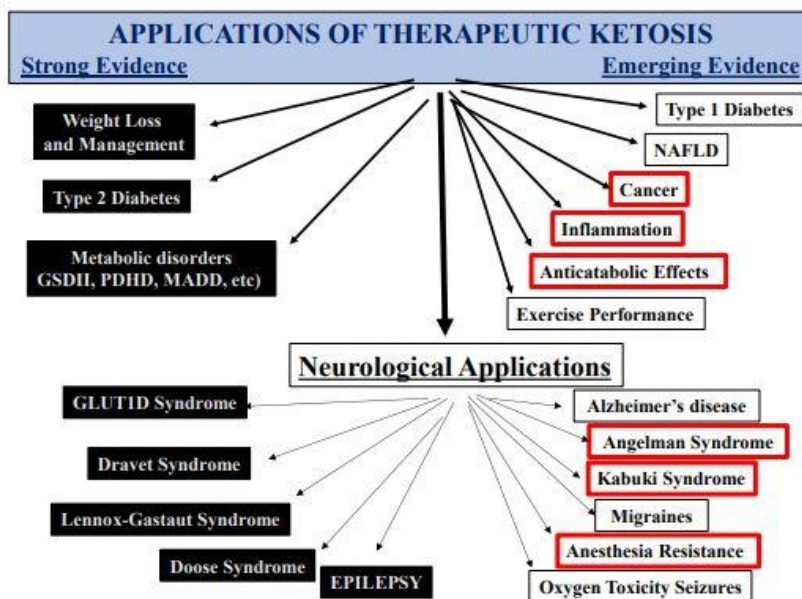
- Glut1
- Dravet Syndrome
- Lennox Gastaut
- Doose Syndrome
- Epilepsia.

Hay muchos factores que influyen en la glucosa y en la producción y utilización de las cetonas: ayunos y restricción calórica, dieta cetogénica, cetonas exógenas, grasa cetogénica.

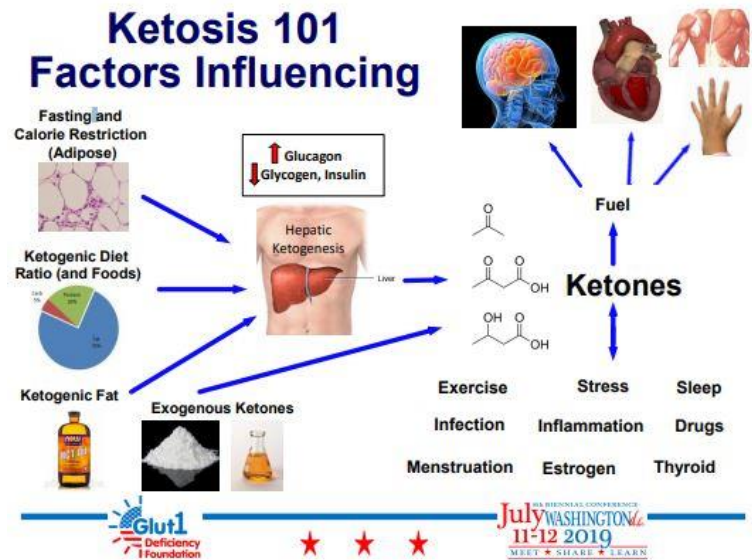
Tras una dieta cetogénica la insulina y el glucógeno baja, aumentando el glucagón.

Hay otros factores que afectan a la producción de cetonas:

- Ejercicio



- Infecciones
- Menstruación
- Estrés
- Inflamación
- Estrogenos
- Drogas
- Tiroides
- Sueño



- Los niveles de cetonas son importantes.
- Las cetonas son muy importantes en preservar la fisiología en distintos ambientes.
- Los ejercicios disminuyen las cetonas (si bajan, significa que estás haciendo bien el ejercicio).
- Los tipos de grasa y comida también son importantes en la DC.



FIN.