



AUTISMO
platica 2017 ETP

DRA. ANA CAROLINA AGUILAR VENEGAS
NEUROLOGA PEDIATRA,

AUTISMO

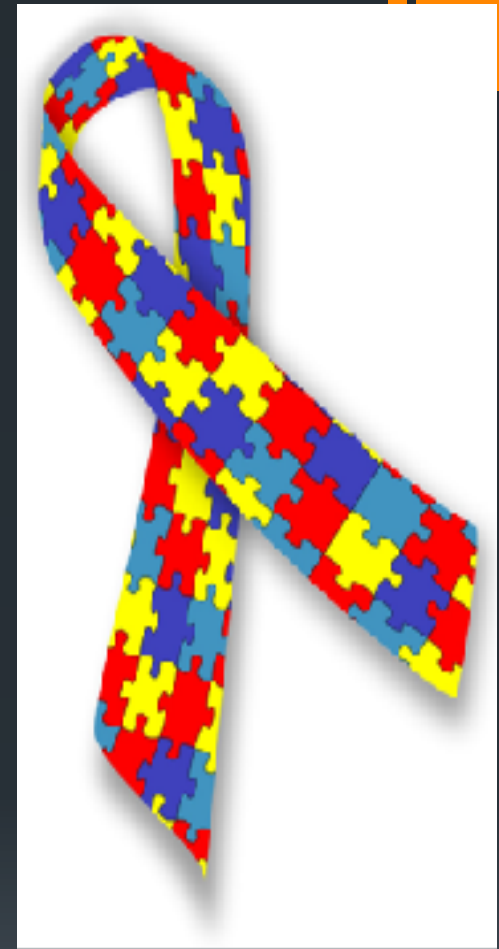
La CDC en el artículo publicado marzo 2014
estima actualmente que 1 de cada 68

Niños tienen el trastorno

1 en 42 varones

1 en 189 niñas

Se sigue diagnosticando tarde





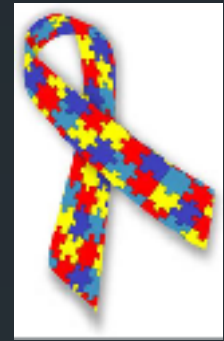
TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

- 80 % han recibido servicio de educación especial o diagnóstico de parte de un médico

AAP promueve examen 9-18-24 o 30 meses

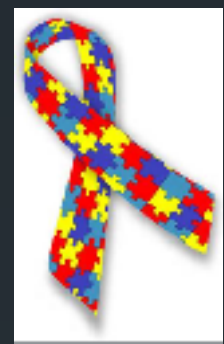
Casi la mitad 46% CI PROMEDIO O SUPERIOR AL PROMEDIO CI85

Promedio del dx 4 años, menos de la mitad 44% había sido evaluado antes de los tres por preocupaciones sobre su desarrollo



DEFINICION

- El DSM-IV, publicado en 1994, definía el autismo y sus trastornos asociados como “trastornos generalizados del desarrollo” (TGD). En el DSM-5, esta definición ha sido sustituida por el término “trastornos del espectro autista” (TEA), que han sido incluidos a su vez dentro de una categoría más amplia de “trastornos del neurodesarrollo”.



SUBTIPOS

- En el DSM-IV, la categoría de los trastornos generalizados del desarrollo comportan cinco subtipos de autismo
- El DSM-5 ha sustituido cuatro de estos subtipos “trastornos del espectro autista” (TEA). El síndrome de Rett ya no forma parte de este sistema de clasificación. DSM-5 especifica tres niveles de gravedad en los síntomas

Criterios para el diagnóstico de trastorno autista (DSM V)

a) Déficit persistentes en la interacción y comunicación social en múltiples contextos.

1. Déficit en la **reciprocidad socio-emocional**: aproximaciones sociales anómalas; problemas para el desarrollo normal y seguimiento de una conversación; problemas para compartir intereses, emociones y afectos o para iniciar y responder a las interacciones sociales.
2. Déficit en **comportamientos de comunicación no verbal usados en la interacción social**: ausencia o contacto visual anómalo; dificultades en la comprensión y uso de gestos; falta total de expresión facial o comunicación no verbal.
3. Déficit en el desarrollo, mantenimiento y comprensión de las **relaciones sociales**: dificultad para ajustar la conducta a contextos sociales, para compartir juegos, hacer amigos, ausencia de interés por los iguales....

a) Patrones de conducta, intereses y actividades o acciones repetitivas y restringidas (al menos dos):

- a) Movimientos motores estereotipados, manipulación de objetos o discurso repetitivo (estereotipias, golpeo de objetos, ecolalias, frases estereotipadas)
- b) Rutinas o patrones de conducta ritualizados (malestar ante cambios pequeños, necesidad de seguir las mismas rutas o comer los mismos alimentos, dificultad ante las transiciones...)
- c) Intereses fijos y obsesivos que resultan anómalos por su intensidad (apego a objetos inusuales, interés perseverativo por una cosa, etc...)
- d) Hiper o hiporreactividad ante estímulos sensoriales.

b) Los síntomas se presentan desde un período temprano del desarrollo.

c) Los síntomas causan un déficit significativo en el funcionamiento social, ocupacional o de otras importantes áreas funcionales.

d) El déficit no puede ser explicado por deficiencia intelectual o retraso global en el desarrollo. No obstante, el déficit intelectual y el trastorno autista coexisten con frecuencia.

DIFERENCIAS ENTRE DSM IV Y V

La definición diagnóstica del autismo en el DSM-IV se caracterizaba por 3 síntomas de base (tríada):

- a. deficiencias en la reciprocidad social
- b. deficiencias en el lenguaje o en la comunicación
- c. repertorio de intereses y actividades restringido y repetitivo.





DIFERENCIAS ENTRE DSM IV Y V

- En el DSM-5, sólo quedan dos categorías de síntomas:
- a. “deficiencias en la comunicación social” (los problemas sociales y de comunicación se combinan)
- b. “comportamientos restringidos y repetitivos”.



DIFERENCIAS ENTRE EL DSM IV Y V

- Las categorías de síntomas “deficiencias en la comunicación social” y “comportamientos restringidos y repetitivos” recogen los mismos elementos que en el DSM-IV, a excepción de dos cambios importantes:
 - a. Las “deficiencias o retraso en el lenguaje” ya no se incluyen en esta categoría de síntomas del DSM-5.
 - b. El síntoma clínico “sensibilidad inusual a los estímulos sensoriales”, que no aparecía en el DSM-IV, se incorpora ahora a la categoría “comportamientos repetitivos”.



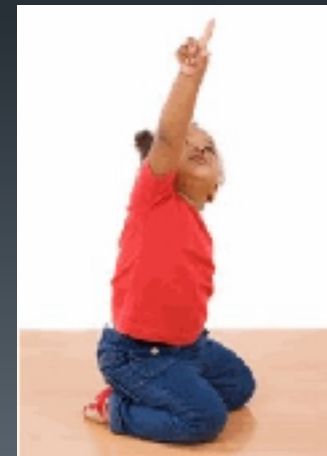
APARICION

Otro cambio es la sustitución del criterio diagnóstico del DSM-IV que indica que los síntomas del autismo debían aparecer antes de los 36 meses de edad AHORA solo en la infancia temprana



DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

- El DSM-5 introduce una nueva etiqueta diagnóstica dentro de la categoría “deficiencias en el lenguaje”: “los trastornos de la comunicación social”
- Problema de comunicación verbal y
Y no verbal.





DETECCION TEMPRANA

Intervención temprana mejora el pronóstico

Actualmente la prueba de M Chat se recomienda a los 18 meses y 24 meses, teniendo

Mayor certeza a los 24 meses (Baird 2000 criticada por falsos positivos)

En la mayoría de los casos los signos están presentes a los 2 años aunque se diagnostica

En promedio hasta los 4 años

Cuestionario de Autismo en la Infancia- Modificado (M CHAI)¹

Por favor, rellene lo que su hijo hace habitualmente. Trata de responder a todas las preguntas. Si la conducta es poco frecuente (o, lo ha observado uno o dos veces), responda "NU".

1. ¿Disfruta su hijo cuando se le balancea, se le hace saltar sobre sus rodillas...?	Si	No
2. ¿Muestra su hijo interés por otros niños?	Si	No
3. ¿Le gusta a su hijo subirse a las cosas, como p.ej. las escaleras?	Si	No
4. ¿Disfruta su hijo jugando a cucu-tras o al escondite?	Si	No
5. ¿Su hijo simula alguna vez, por ejemplo, hablar por teléfono o cuidar a las muñecas o imagina otra cosa?	Si	No
6. ¿Utiliza su hijo alguna vez su dedo índice para señalar indicando algo?	Si	No
7. ¿Utiliza su hijo alguna vez su dedo índice para señalar mostrando su interés en algo?	Si	No
8. ¿Puede su hijo jugar apropiadamente con juguetes pequeños (ej. coches o bloques) sin meterlos en la boca, toquetarlos o tirarlos únicamente?	Si	No
9. ¿Le acerca su hijo alguna vez objetos para enseñárselos?	Si	No
10. ¿Le mira su hijo a los ojos durante más de uno o dos segundos?	Si	No
11. ¿Su hijo parece hipersensible a los ruidos? (ej. tapándose los oídos)	Si	No
12. ¿Responde su hijo con una sonrisa a su cara o a su sonrisa?	Si	No
13. ¿Le imita su hijo? (ej. poner una cara que su hijo imita?)	Si	No
14. ¿Su hijo responde cuando se le llama por su nombre?	Si	No
15. Si usted señala un juguete al otro lado de la habitación, ¿su hijo lo mira?	Si	No
16. ¿Anda su hijo?	Si	No
17. ¿Mira su hijo e las cosas que está usted mirando?	Si	No
18. ¿Hace su hijo movimientos raras con los dedos de la de su propia cara?	Si	No
19. ¿Trata de atraer su hijo la atención sobre su propia actividad?	Si	No
20. ¿Alguna vez ha escuchado que su hijo era sordo?	Si	No
21. ¿Entiende su hijo lo que dice la gente?	Si	No
22. ¿A veces su hijo se queda mirando fijamente al vacío u deambula sin ningún propósito?	Si	No
23. ¿Mira su hijo a su cara para observar su reacción cuando se enfurece con algo desconocido?	Si	No

¹ Traducción oficial del original Rubin DC, et al. (2002). Modified Checklist for Autism in Toddlers. Journal of Autism and Developmental Disorders.

Instrucciones de corrección del M CHAT

Un niño puntúa negativamente en el cuestionario cuando no usa **2 o más ítems críticos** O cuando no pasa **3 ítems cualquiera**. A continuación se listan las respuestas que puntúan negativamente para cada uno de los ítems del M-CHAT. Las respuestas en negrita y mayúscula son los ítems críticos.

No todos los niños que puntúan negativamente en el cuestionario cumplen los criterios diagnósticos del espectro autista. Sin embargo, los niños que lo hacen deben ser evaluados de una forma más profunda por un especialista.

1. No	5. No	11. Si	16. No	21. No
2. NO	7. NO	12. No	17. No	22. Si
3. No	8. No	13. NO	18. Si	23. No
4. No	9. NU	14. NU	19. No	
5. No	10. No	15. NO	20. Si	

A LOS 24 MESES EL NIÑO DEBE DE

AREA SOCIAL

Imitar

Conciente de si mismo como persona independiente

Emoción con la compañía de otros

AREA EMOCIONAL

Progresivamente mas independiente

Empieza a mostrar comportamiento desafiante

Ansiedad por separación aumenta y luego desaparece

AREA COGNITIVA

Encuentra objetos escondidos aun debajo de varias sabanas

Clasifica formas y colores, Juega con la imaginación

AREA DE LENGUAJE

Señala objetos e imágenes cuando se las nombran

Reconoce nombres de personas cercanas, objetos y partes del cuerpo

Dice varias palabras solas entre los 15 y 18 meses, Frases sencillas entre 18 y 24 meses

Oraciones de 2-4 palabras, Sigue instrucciones sencillas

Repite palabras que escucho en conversaciones ajenas

AREA MOTORA

Camina solo

jala juguetes mientras camina

Puede cargar un juguete grande o varios al caminar, corre, para de puntas, pateo la pelota, trepa y baja muebles, sube y baja escaleras apoyándose.

AREA DESTREZAS MANUALES

Garabatos por si solo, voltea recipientes , hace torres de 4 bloques, puede usar una mano mas que la otra

Uso de emisiones otoacústicas y TEA

- Evaluaron niños entre los 6-17 años la mitad con TEA
- Niños con TEA dificultad para escuchar frecuencia entre (1-2khz)
- Importante para el procesamiento del habla
- Correlación entre deterioro coclear y severidad de TEA -

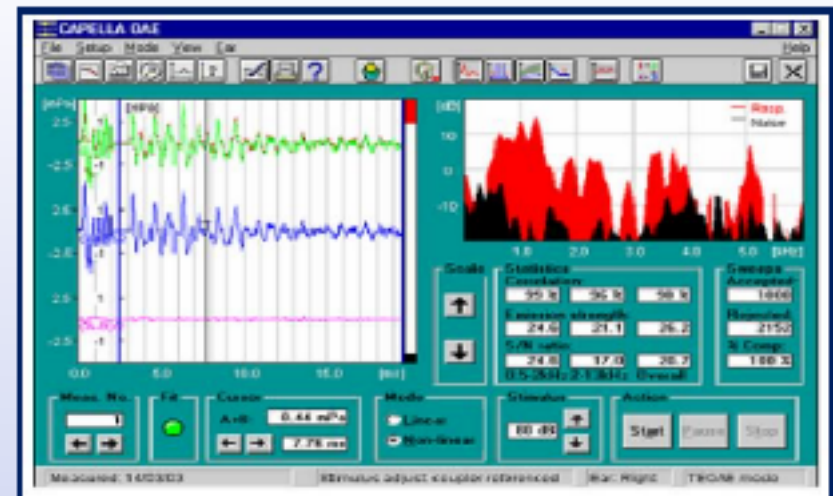
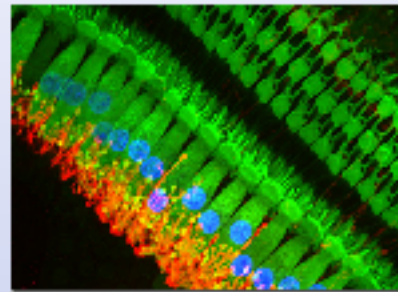


Loisa Bennetto, profesora asociada en el Departamento de Ciencias Clínicas y Sociales en Psicología de la Universidad de Rochester y co-autora del estudio. “Si bien no existe una asociación entre los problemas de audición y el autismo, la dificultad en el procesamiento del habla puede contribuir a algunos de los síntomas principales del trastorno. La detección temprana puede ayudar a identificar el riesgo de TEA y permitir que los médicos intervengan antes. Además, estos hallazgos pueden ayudar al desarrollo de enfoques que corrijan la deficiencia auditiva con prótesis u otros dispositivos que puedan mejorar la gama de sonidos que el oído puede procesar”.

Loisa Bennetto, Jessica M. Keith, Paul D. Allen, Anne E. Luebke. Children with autism spectrum disorder have reduced otoacoustic emissions at the 1 kHz mid-frequency region. *Autism Research*, 2016; DOI: [10.1002/aur.1663](https://doi.org/10.1002/aur.1663)

DEFINICIÓN

Las emisiones otoacústicas, es la respuesta sonora, generada por una actividad neuro-eléctrica de las células pilosas externas del órgano de Corti.



PRODUCTO SEÑAL -
RUIDO



ANALISIS DE METABOLITOS PREDICTIVOS

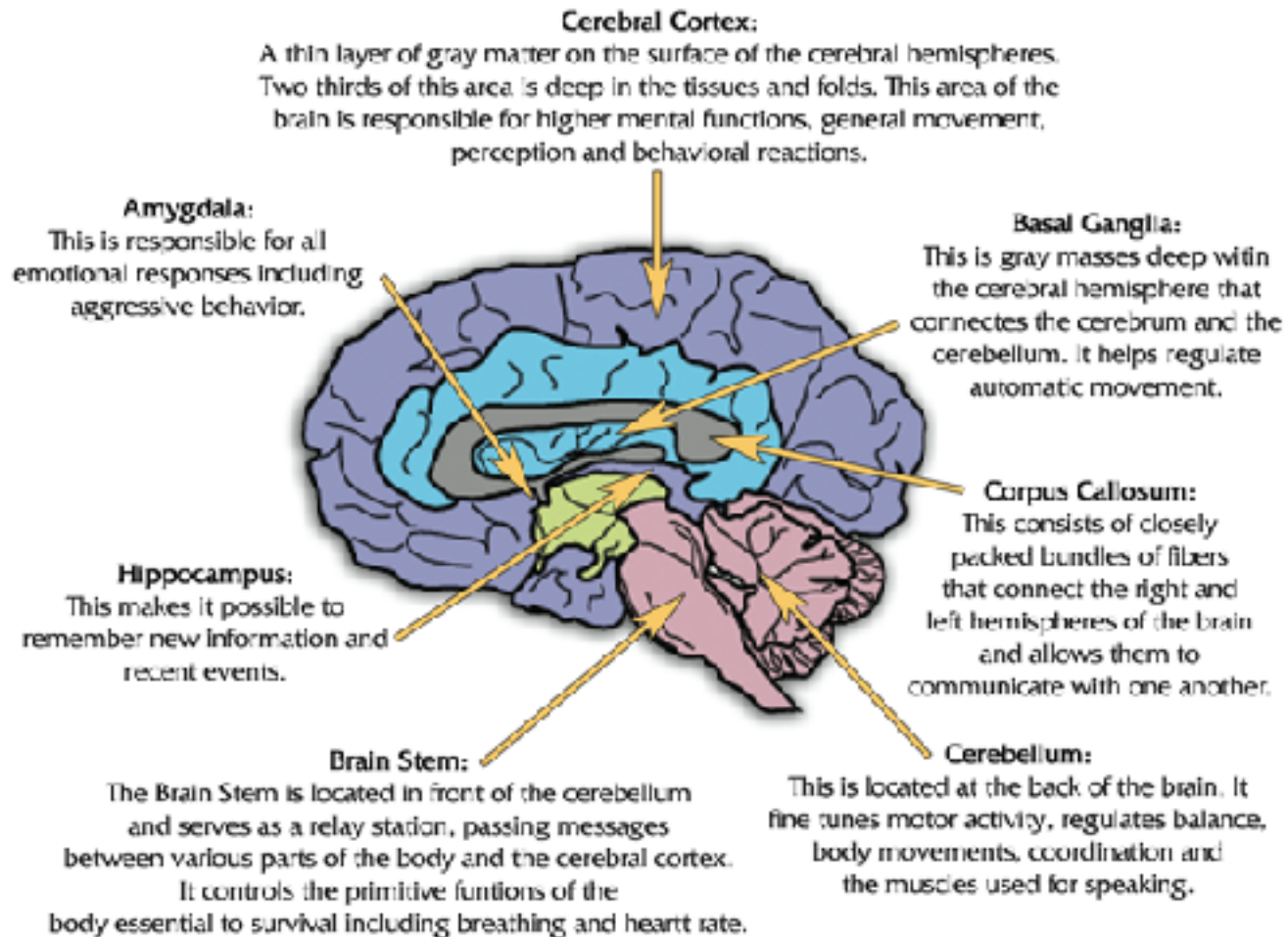
Nuevos métodos que analizan biomarcadores metabólicos

Juergen Hahn y Daniel Howsmon of Rensselaer Polytechnic Institute, New York, encontraron en sangre sustancias del proceso metabólico folato dependiente de un carbon FOCM y de las vías de transulfuración TS, ambos alterados en los niños con autismo.

En el hospital de niños de Arkansas encontraron una diferencia marcada depende de la concentración de estas sustancias entre niños de 3-10 años y permitió clasificarlos en un 97.6% de los niños con autismo y 96.1% de los niños neurotípicos

1Daniel P. Howsmon, Uwe Kruger, Stepan Melnyk, S. Jill James, Juergen Hahn. **Classification and adaptive behavior prediction of children with autism spectrum disorder based upon multivariate data analysis of markers of oxidative stress and DNA methylation.** *PLOS Computational Biology*, 2017; 13 (3): e1005385 DOI: [10.1371/journal.pcbi.1005385](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005385)

Parts of the Brain Affected by Autism





Tratamiento en TEA

- Los medicamentos para tratar autismo son mas efectivos cuando se usan en conjunto con terapias.
- Idealmente son complemento de otras estrategias de tratamiento



TRATAMIENTO

- MULTIDISCIPLINARIO
- TERAPIA LENGUAJE, OCUPACIONAL, NEUROSENSORIAL, FAMILIAR.
- TRATAMIENTO POR MEDICAMENTOS: EXISTEN CRISIS CONVULSIVAS? SINTOMATICO, PARA ANSIEDAD.



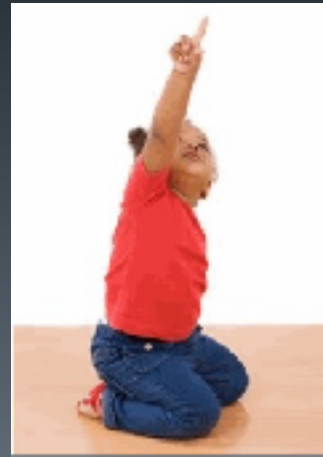


TRATAMIENTO DE TRES OBJETIVOS

PROBLEMAS DE COMUNICACIÓN

PROBLEMAS SOCIALES

COMPORTAMIENTO RESTRINGIDO Y REPETITIVO





Medicamentos usados en autismo

- NEURODIVERSIDAD
- Mas de 1000 genes diferentes encontrados
- No todos los medicamentos funcionan para todos
- Todos los medicamentos tienen efectos secundarios

Mutaciones Genéticas



EL GENOMA IDENTIFICADO CRECE

Ultimos estudios identifican 18 nuevos genes ligados al autismo
5205 genomas de familias analizado

Genoma MSSNG 61 variaciones con mayor riesgo de autismo
Algunos ligados a epilepsia, defecto cardiaco, otros en diabetes en la
edad adulta y alteración de las vias metabólicas.

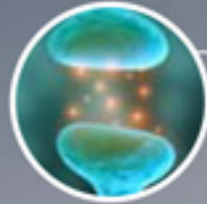
Neurodiversidad.

Joachim Hallmayer, Bartha M Knoppers, Evdokia Anagnostou, Peter Szatmari, Robert H Ring, David Glazer, Mathew T Pletcher, Stephen W Scherer. **Whole genome sequencing resource identifies 18 new candidate genes for autism spectrum disorder.** *Nature Neuroscience*, 2017; DOI: [10.1038/nn.4524](https://doi.org/10.1038/nn.4524)

INSIDE THE AUTISTIC MIND

MIND THE GAP

Things go wrong with the way brain cells 'talk' to each other across tiny gaps called synapse



AUTISM ANOMALY

Found in frontal lobe (planning), amygdala (emotion) and hippocampus (learning)



NOT IN SYNC

When the brain processes information, some signals are just noise. An autistic brain finds it difficult to distinguish vital signals from noise.



FRAGILE GENES

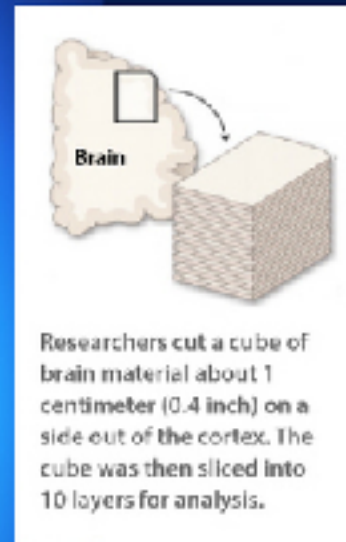
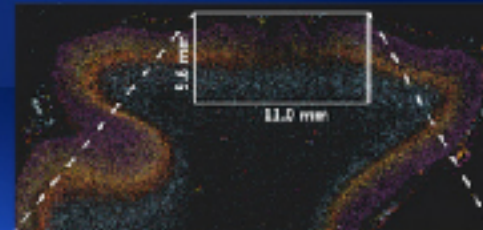
Genetic mutation in X chromosome, a common cause.

Explains why autism tends to run in families.

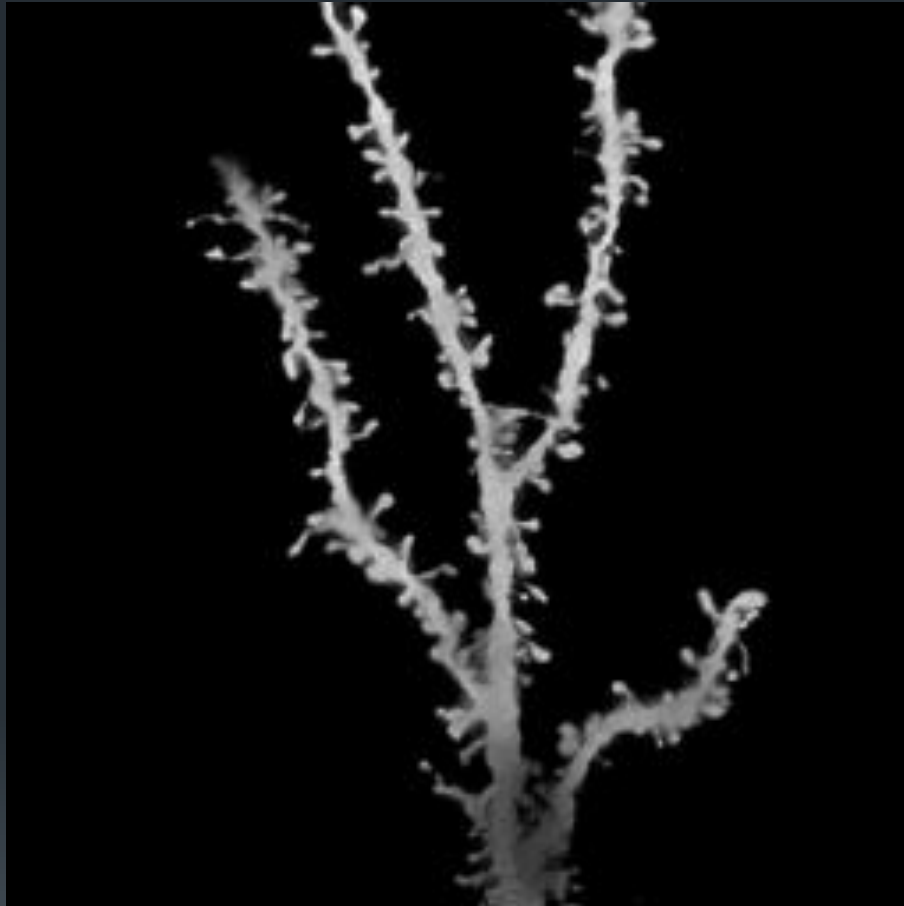


SLICES OF AN AUTISTIC BRAIN

Researchers have found patches of disorganized cells in the outer layers of the brains of children with autism. In the photo at right, the six layers of the cortex are colorized. Cells within the box are not properly organized into layers.



SOURCES: STONER ET AL., "PATCHES OF DISORGANIZATION IN THE NEOCORTEX OF CHILDREN WITH AUTISM" / NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, SHUTTERSTOCK





ACTUALMENTE

- Muchos de los medicamentos que se utilizan para autismo están fuera de la etiqueta
- Ya que mejora principalmente los síntomas comorbidos.



TRATAMIENTO APROBADO POR LA FDA

- RISPERIDONA
- ARIPRIPAZOL



ANTIPSIKOTICOS ATIPICOS

- MEJORA DE LOS PRINCIPALES SINTOMAS
- DISMINUYEN LA IRRITABILIDAD
- MEJORAN SOCIALIZACION
- DISMINUYEN LOS BERRINCHES
- DISMINUYEN LAS EXPLOSIONES AGRESIVAS
- Y LA AUTOAGRESION
- INCREMENTAN LA INTENCION DE COMUNICACION

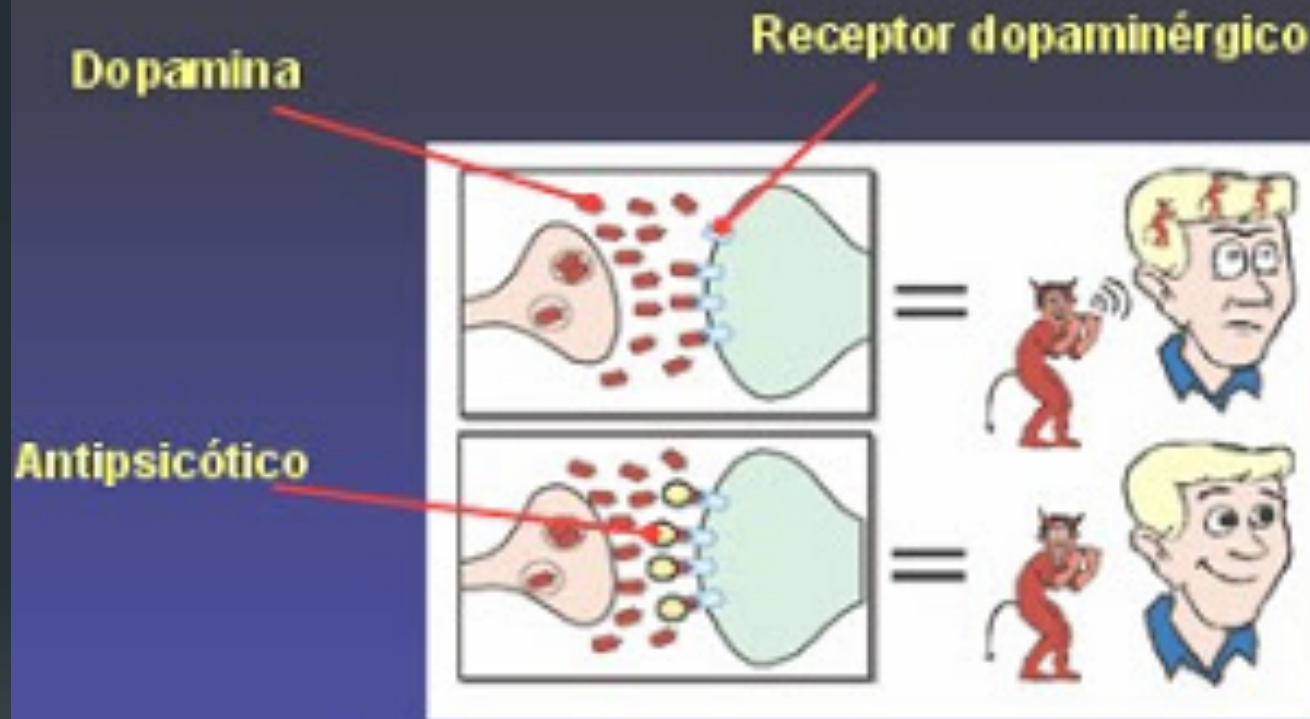
PSICOFARMACOLOGIA.

- Evidencia actual en psicofarmacología.

ANTIPSIKÓTICOS.

3. Risperidona (Risperdal)
4. Mecanismo de acción: inhibición de dopamina y serotonina.
5. Utilizado para control de la psicosis, hiperactividad, agresividad, irritabilidad y algunas manifestaciones del espectro autista.
6. Vida media de aproximadamente 12 hrs.
7. Efecto a corto plazo y a largo plazo.
8. Efectos indeseables: Somnolencia, mareo, dolor de cabeza, irritabilidad, distonia.
9. Observaciones especiales: Ha resultado muy útil en algunos niños con manifestaciones de autismo.

Mecanismo de Acción de los Antipsicóticos



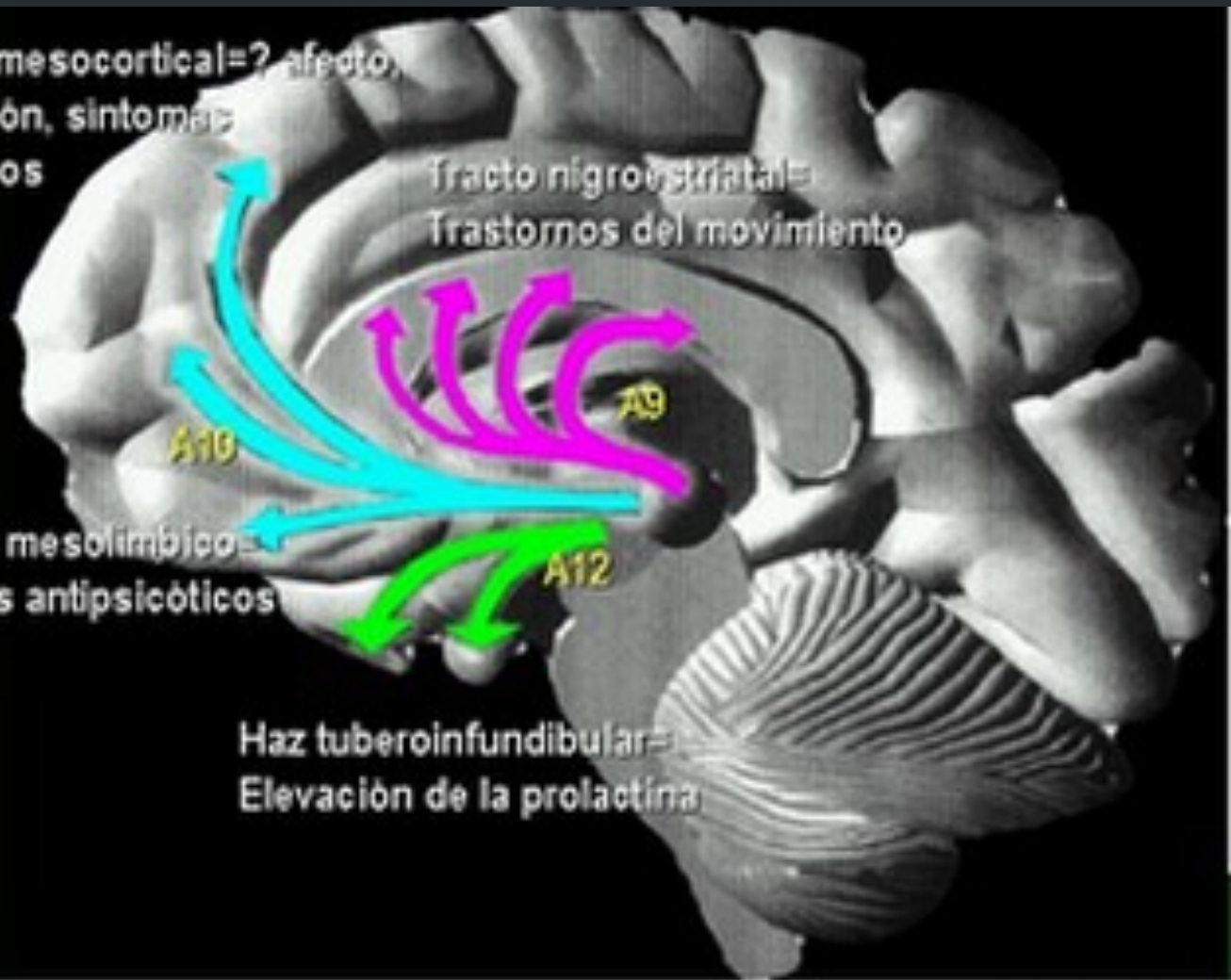
Bloqueo de receptores dopaminérgicos D2

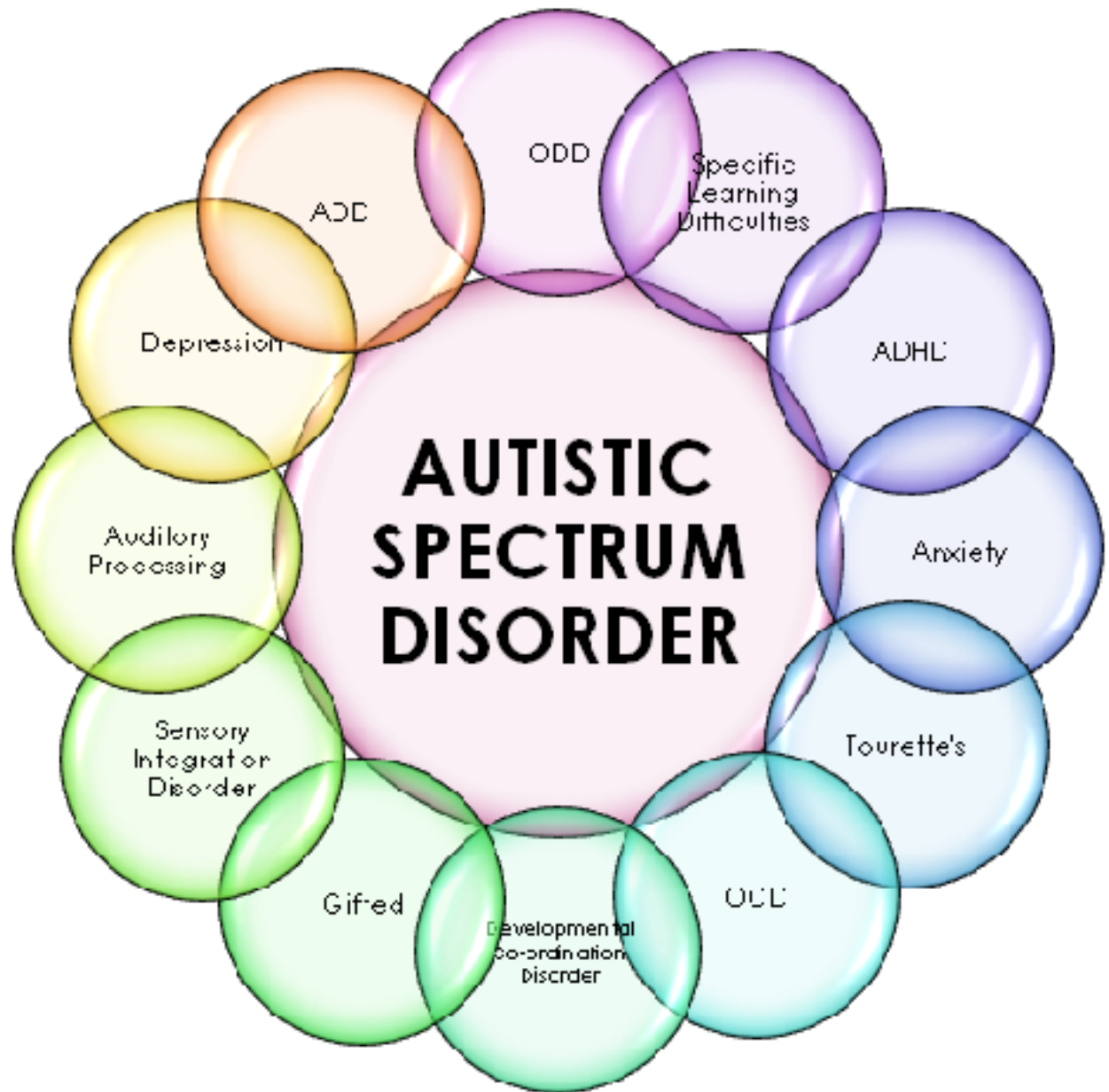
Tracto mesocortical=? afecto,
cognición, síntomas
negativos

Tracto nigroestriatal=
Trastornos del movimiento

Tracto mesolímbico=
efectos antipsicóticos

Haz tuberoinfundibular=
Elevación de la prolactina

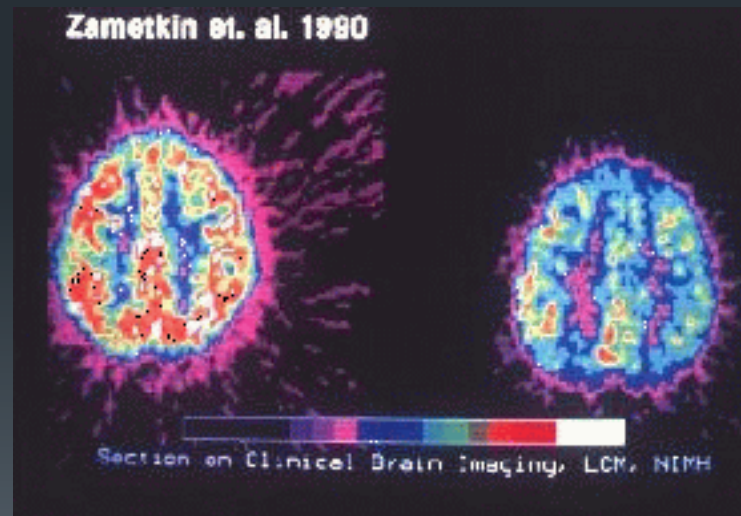






Tratamientos para comorbilidad de atención e hiperactividad

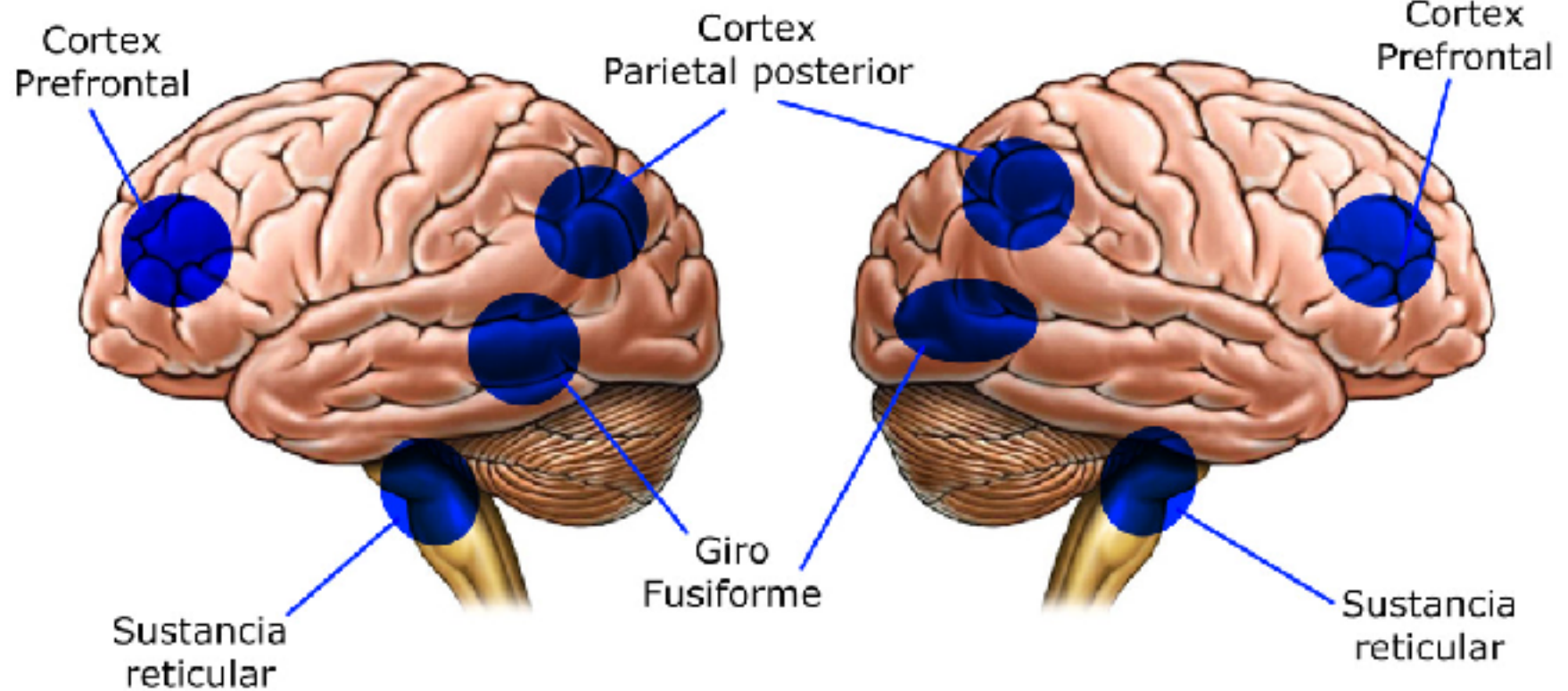
- Metilfenidato
- Atomoxetina
- Vyvanse
- Clonidina
- Imiprina
- Guanfasina



ÁREAS CEREBRALES RELACIONADAS CON LA ATENCIÓN

Hemisferio Izquierdo

Hemisferio Derecho



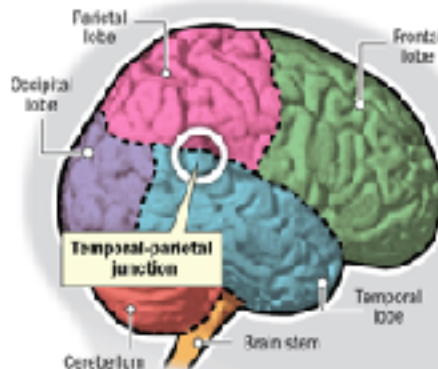
Atención Auditiva

Atención Visual

Making the connection

Studies conducted by Carnegie Mellon University suggest that one of the key problems in autistic people's brains is that the brain areas that do "theory-of-mind" processing, figuring out what is in someone else's mind, are both overactive.

Researchers tested this by asking a group of people with high-functioning autism and another group that did not have the disorder to watch **line-drawing animations** while lying in a magnetic resonance scanner, which can measure blood flow in the brain. The **people with autism** had a much harder time figuring out what the animated characters were doing and why.



When brain images taken while the autistic people were struggling with this task showed some activity in one key area of their theory-of-mind network, the **temporal-parietal junction**. The scans also showed that other important spots in the **frontal lobe** of the brain were less active than in the control group and **were not synchronized well** with areas further back in the brain.

Autism group

RIGHT SUPERIOR
TEMPORAL AREA



SUPERIOR MEDIAL
FRONTAL AREA



Control group (Subjects without autism)

RIGHT SUPERIOR
TEMPORAL AREA



SUPERIOR MEDIAL
FRONTAL AREA



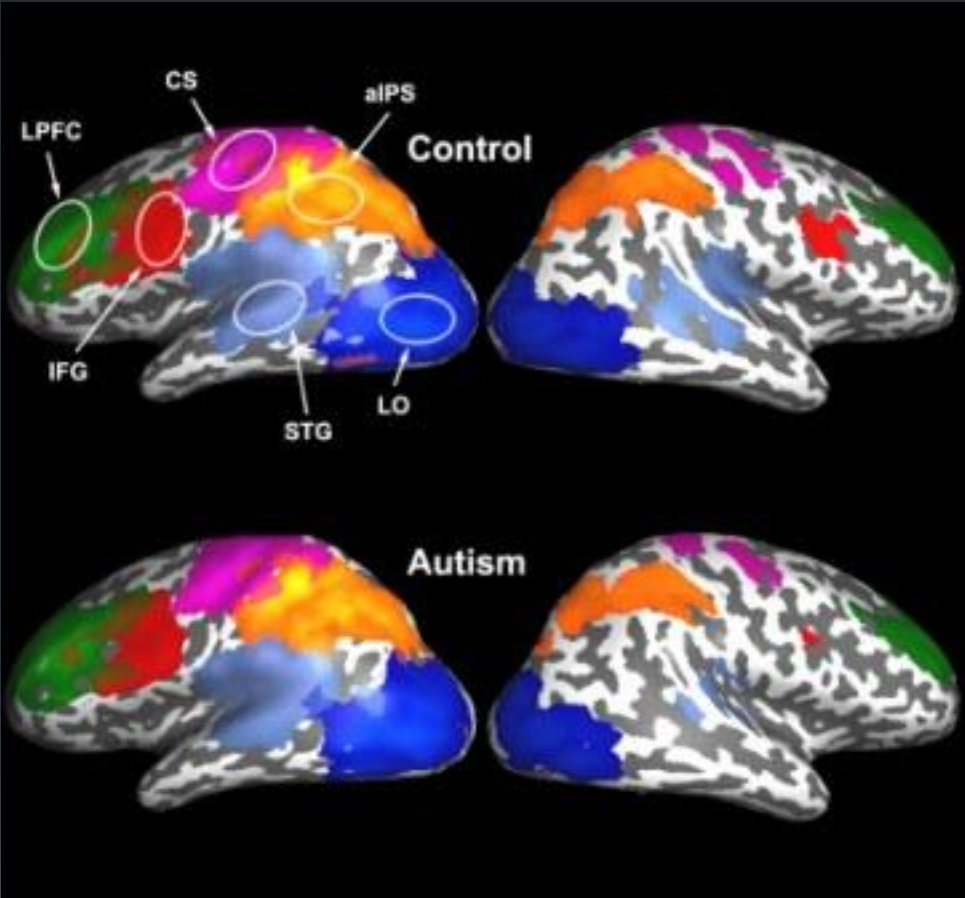


Tabla I. Partes del tratamiento del TDAH

1. Psicoeducación y entrenamiento a los padres en manejo conductual:

Entender los síntomas del TDAH

Manejo conductual: juego, elogio, límites, castigos, sistema de puntos, estructura (horarios regulares de comida, sueño, ejercicio-ocio...)

2. Apoyo Académico:

Dirigido en gran medida al entrenamiento neuropsicológico en funciones del sistema ejecutivo, motivación, organización, planificación, flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo, autoevaluación, etc., así como los ajustes necesarios durante las clases y evaluaciones, y el apoyo específico de los trastornos de aprendizaje asociados

3. Medicación aprobada para TDAH:

Estimulantes:

- **Metilfenidato**
 - **Acción corta** (Rubifén, Medicebrán, dextro-metilfenidato)
 - **Acción intermedia** (Medikinet 50:50, Equasym 30:70)
 - **Acción larga** (Concerta 22:78, parches de metilfenidato, Ritalin-LA, Ritalin-SR, Focalin-XR)
- **Dextroanfetamina**
 - **Acción corta** (Dexedrine, Dextro-Stat, Adderal)
 - **Acción larga** (Lisdexanfetamina, Adderall-XR, Dexedrine spansule)

No estimulantes:

- **Atomoxetina**
 - **Agonistas Alfa-2** (Clonidina de larga, **Guanfacina de acción larga***)
-

En negrita, medicaciones disponibles en España.

***Guanfacina-XR**, solo disponible en algunos centros en ensayos clínicos.

TABLA 1

Principales diferencias entre los psicoestimulantes y la atomoxetina en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Psicoestimulantes

Atomoxetina

Ventajas

- Acción rápida (tarda 1 h)
- No hay que tragar la pastilla

Inconvenientes

- Acción lenta (tarda 3-5 semanas)
- Hay que tragar la pastilla entera (problema en niños pequeños)

Inconvenientes

- Acción menos duradera
- Irritabilidad
- Insomnio
- Facilita oposicionismo
- Aumenta la ansiedad

Ventajas

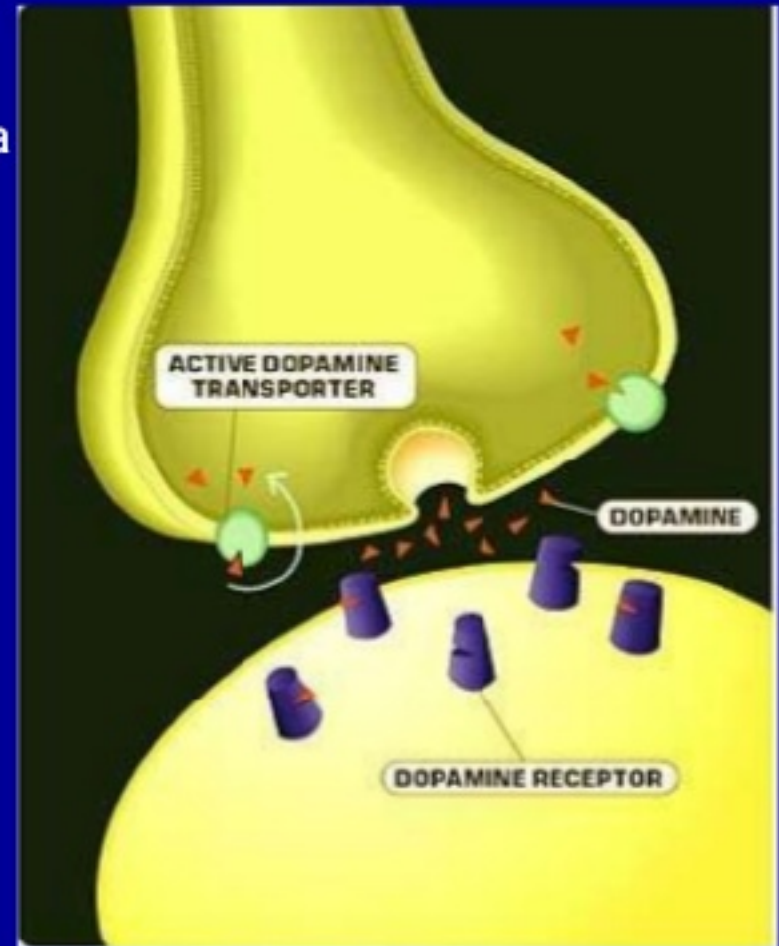
- Acción más duradera
- No produce irritabilidad
- No produce insomnio
- No facilita oposicionismo
- No aumenta la ansiedad

Mecanismo de acción

Se desconoce su mecanismo de acción
Se piensa que bloquea la recaptación
De norepinefrina y dopamina
en la membrana presináptica de la neurona
Y aumenta la salida de estas
monoaminas al espacio intersináptico

Metilfenidato bloquea la recaptura e
incrementa salida desde la vesícula de
nor epinefrina y dopamina al espacio
sináptico

Anfetamina produce la salida de
dopamina recién sintetizada reserpina
resistente y bloquea su recaptación
desde las neuronas pre sinápticas





FUTURO

- EL RANGO DE MEDICAMENTOS SE INCREMENTARA EN UN FUTURO
- MULTIPLES INVESTIGACIONES SOBRE NEUROFISIOLOGIA Y LOS MECANISMOS ESPECIFICOS PARA MEJORAR LA FUNCION SUGIEREN QUE EXISTIRAN TRATAMIENTOS CON UN GRAN POTENCIAL PARA EL USO CLINICO.



Inhibidores de recaptura de serotonina

Principal tratamiento para la ansiedad y depresion

FLUOXETINA

SERTRALINA

CITALOPRAM

Mejora la socializacion

Inhibidores de la recaptura de monoamina

(SSRIs, TCAs, venlafaxina, duloxetina)

Monoaminas persisten por más tiempo en la hendidura sináptica

Inhibidores de la recaptura de monoamina oxidasa

Produce aumento y acumulación de neurotransmisores y de sus derivados, con una evidente disminución de los catabolitos finales

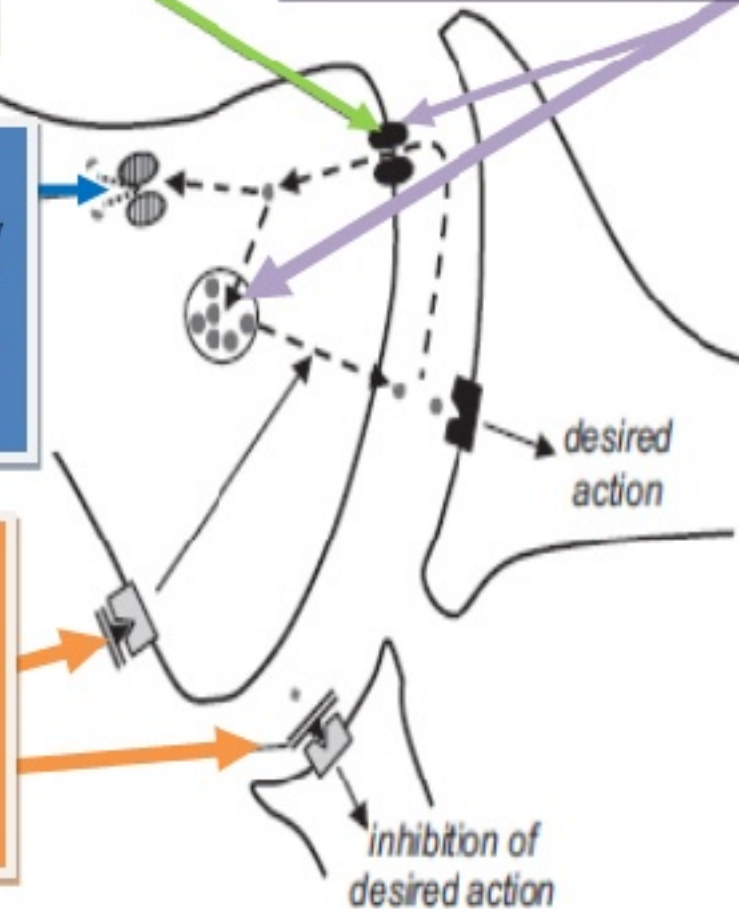
MAO-A: NA y 5-HT; MAO-B: dopamina y feniletilamina

Antagonistas de los receptores

Pre sináptica: libera serotonina y norepinefrina
Postsináptica: libera monoaminas de otros sitios

Antidepresivos psicoestimulantes

Bloquea la recaptación de noradrenalina y dopamina en la neurona presináptica y aumenta la liberación de estas monoaminas al espacio extraneuronal





Antidepresivo Triciclicos

- Imipramina mejora atencion 1-5mgkd



en trastornos de sueño

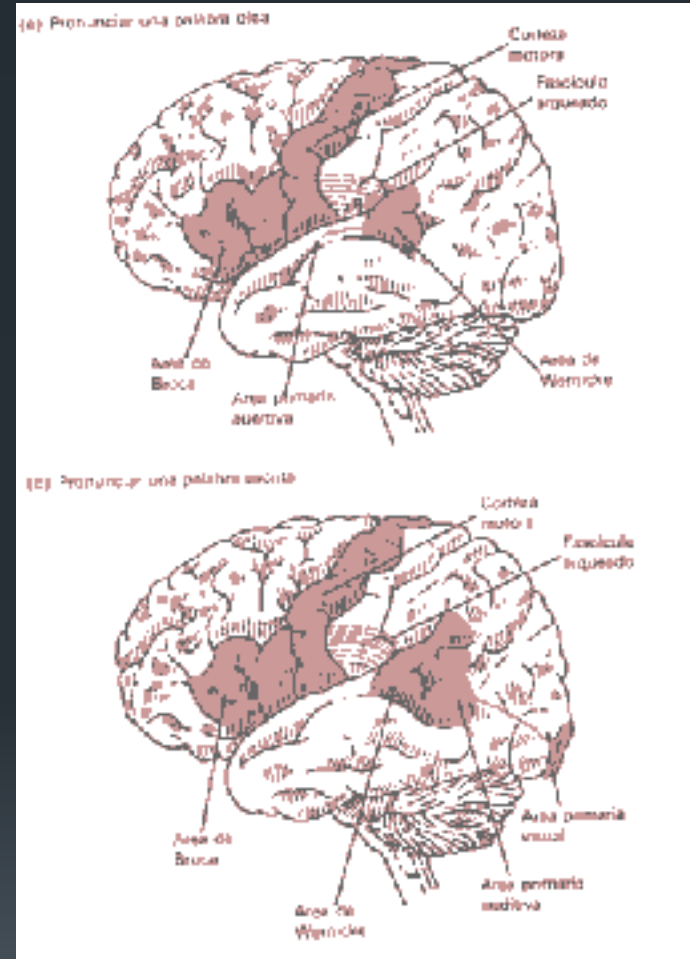


NALTREXONA

- Aprobada por la FDA contra adicciones de alcohol y opioides
- Ayuda a disminuir la autoagresión repetitiva

OTROS

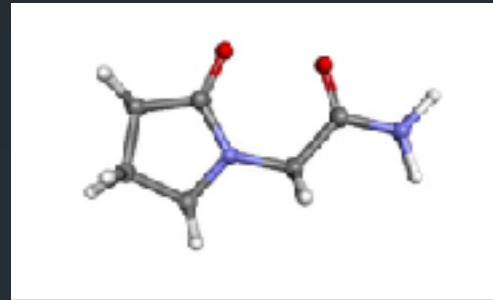
- NOOTROPIL piracetam
- SOMAZINA Citicolina
- ENCEPHABOL Piritinol





Piracetam

- Farmaco nootropico
- Mejora el metabolismo de la neurona
- Aumenta la captacion de oxigeno
- Estimula la conversion de adenosin difosfato en adenosin trifosfato.
- Restaura la estructura laminar de la membrana
- Evita estrés oxidativo



Piracetam

- 1. Mejora del aprendizaje y de la memoria, especialmente si el metabolismo neuronal está alterado por una carencia de oxígeno, electrochoque o problemas relacionados con la edad.
- 2. Facilitación del flujo de información entre los hemisferios cerebrales.
- 3. Mejora de la resistencia general del cerebro a daños físicos y químicos.
- 4. Estar libre de cualquier otro efecto psicológico o fisiológico, es decir, no presentar ningún tipo de propiedad no deseada.



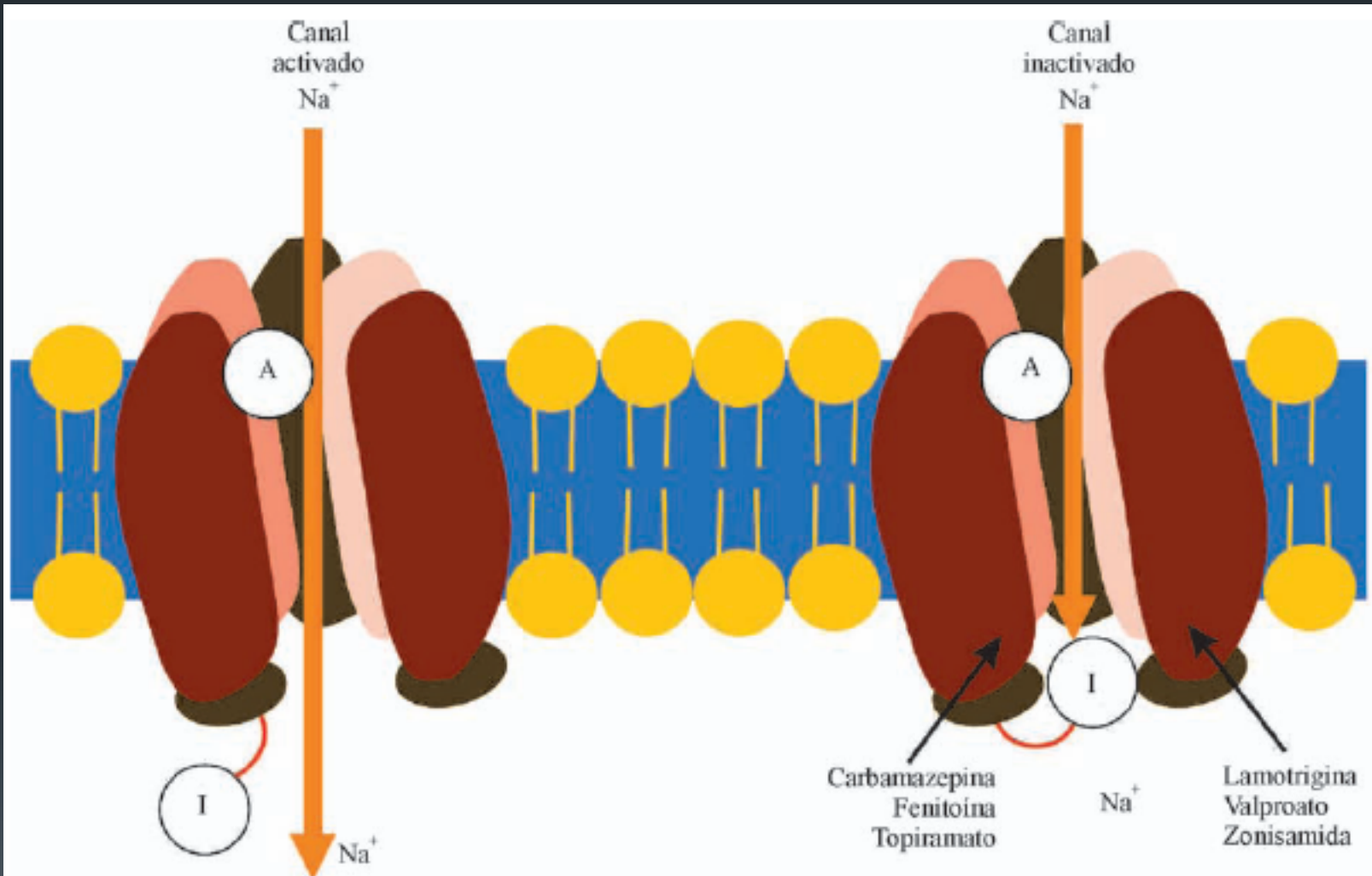
ANTICONVULSIVANTES

- 30% de los pacientes con TEA pueden llegar a convulsionar
- Hay dos formas de relación de epilepsia y TEA
- Que esta genere los síntomas
- El mismo gen puede ocasionar los dos problemas
ESCLEROSIS TUBEROSA, ANGELMAN, X FRAGIL
- Solo muestran eficacia si el paciente ha convulsionado



Anticonvulsivantes

- En caso de epilepsia
 - Valproato de magnesio 30mgkd
 - Oxcarbazepina 30mgkd
 - Lamotrigina 3-5 con valproato 9-12 mgkd solo o otros
 - Levitracetam 30mgkgdo
 - Lacosamida 6-8mgkd



DIETAS

- LIBRE DE GLUTEN
- LIBRE DE CASEINA



Neuromoduladores

- Acido valproico (valproato de m
- Lamotrigina
- Oxcarbazepina
- Carbamazepina
- Dosis menores que como anticomiciales





OTRAS TERAPIAS

- GAMAGLOBULINA
- FACTOR DE TRANSFERENCIA
- QUELACION DE METALES
- NISTATINA (CANDIDIASIS)
- ANTIPARASITARIOS (ENEMAS),
- BICABONATO



ANTES DE MEDICAR

- ELECTROENCEFALOGRAMA
- EXAMENES DE METABOLISMO
- ESTUDIOS DE IMAGEN



Mutaciones Genéticas

Los estudios demuestran alrededor de 1000 genes relacionados con el autismo.

Gen, enzima UBE3A, causa anormal e hiperactivo desarrollo del cerebro y autismo.

Mark Zylka profesor de biología y fisiología uBE3A switch regulatorio

PKA

Rolipram

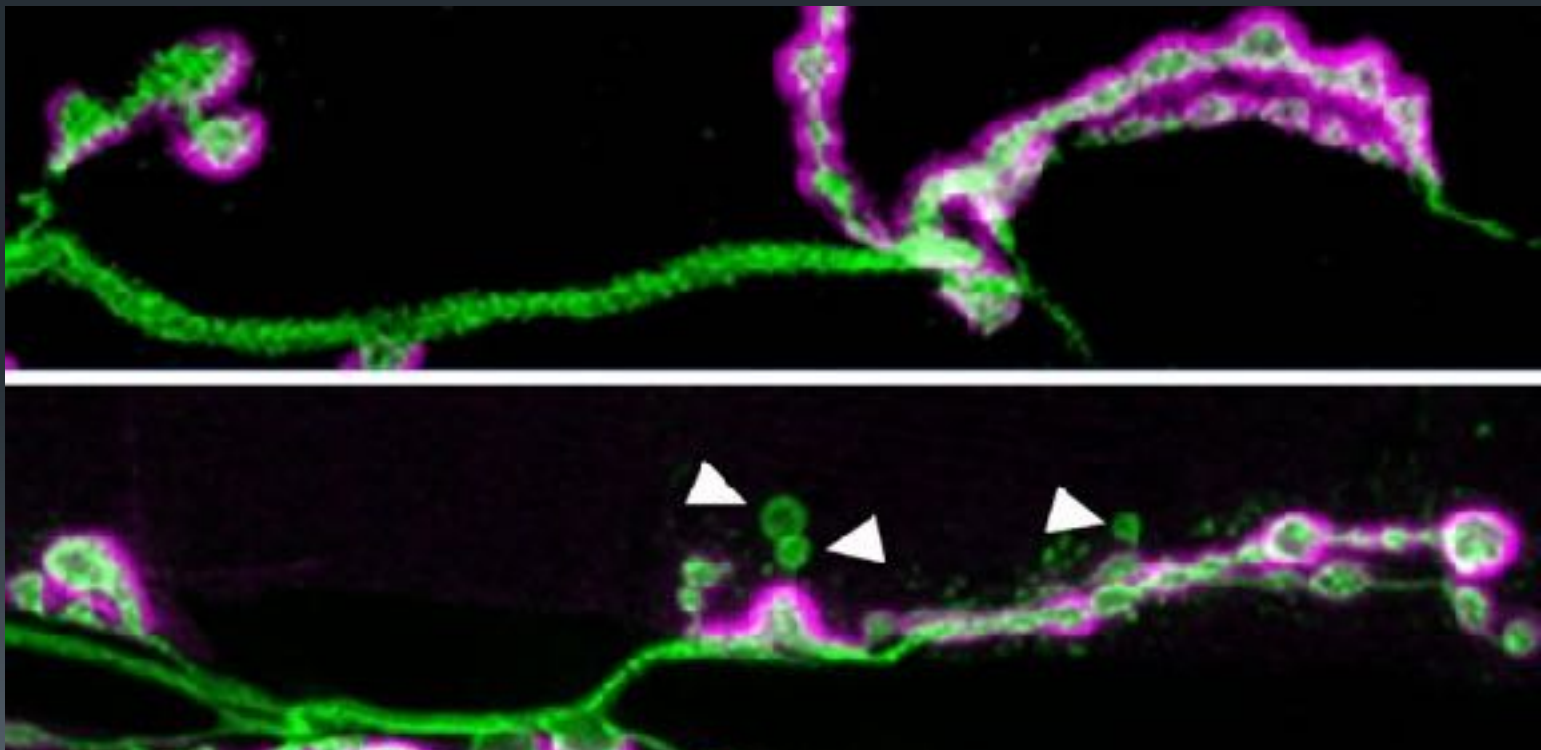


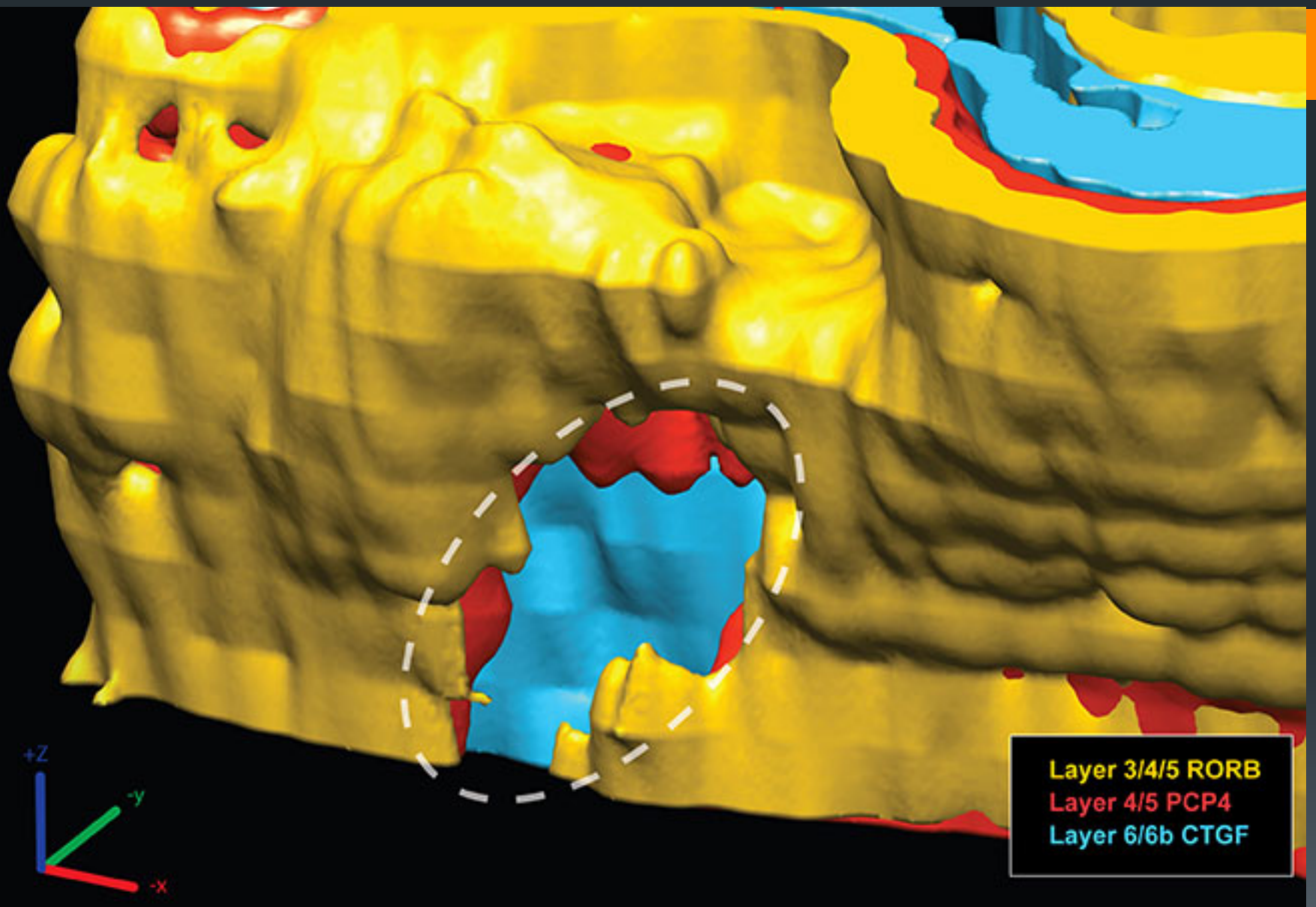


Alteración en las vías, contribuye en los comportamientos repetitivos

- Mutación del gen SHANK 3 afecta el desarrollo de sinapsis en dos vías, contribuye al control motor y a comportamientos repetitivos

Formación de dendritas y proteína SHANK





Layer 3/4/5 RORB
Layer 4/5 PCP4
Layer 6/6b CTGF

EXCESO DE SINAPSIS PERO INEFICIENTES

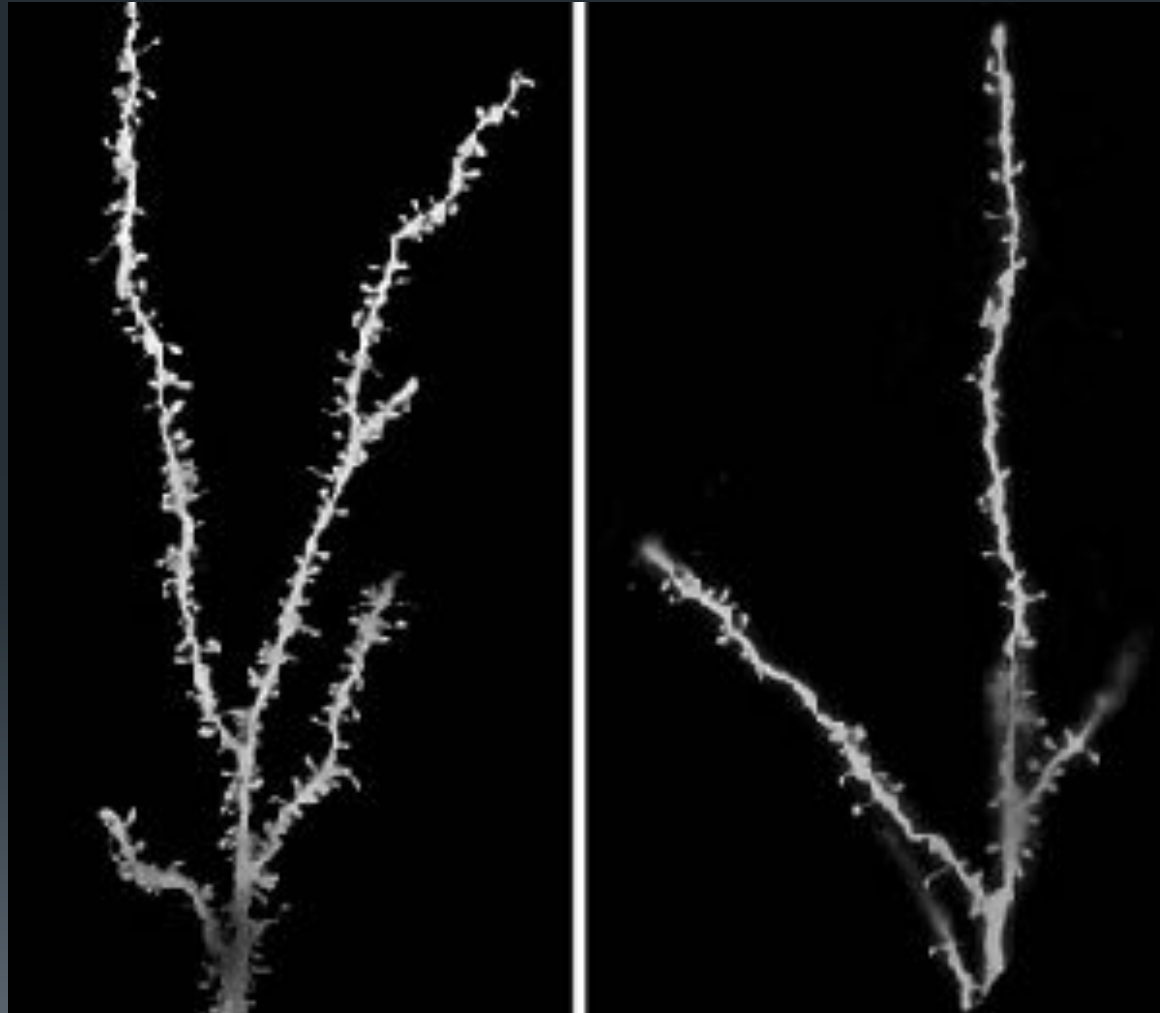




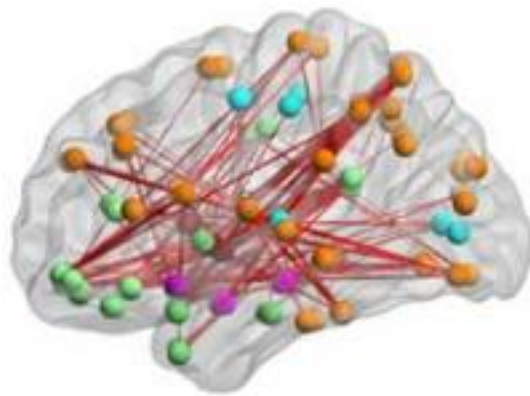
ALTERACION EN LA PODA DE SINAPSIS A NIVEL DE LA ADOLESCENCIA

- las sinapsis involucionan durante la infancia y sobre todo en la adolescencia permitiendo a las vías ser mas eficaces y funcionales.
- Tratamiento con Rapamicina se ha propuesto con mejoría y es también usada en la esclerosis tuberosa

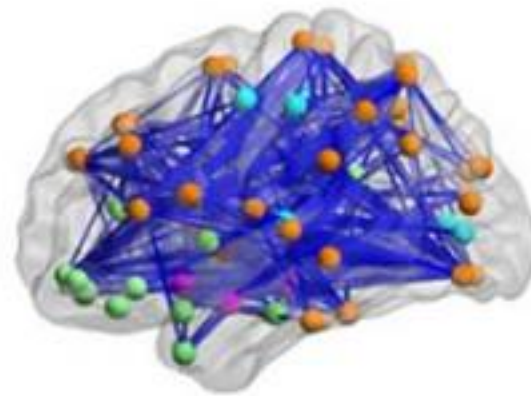
Sinapsis



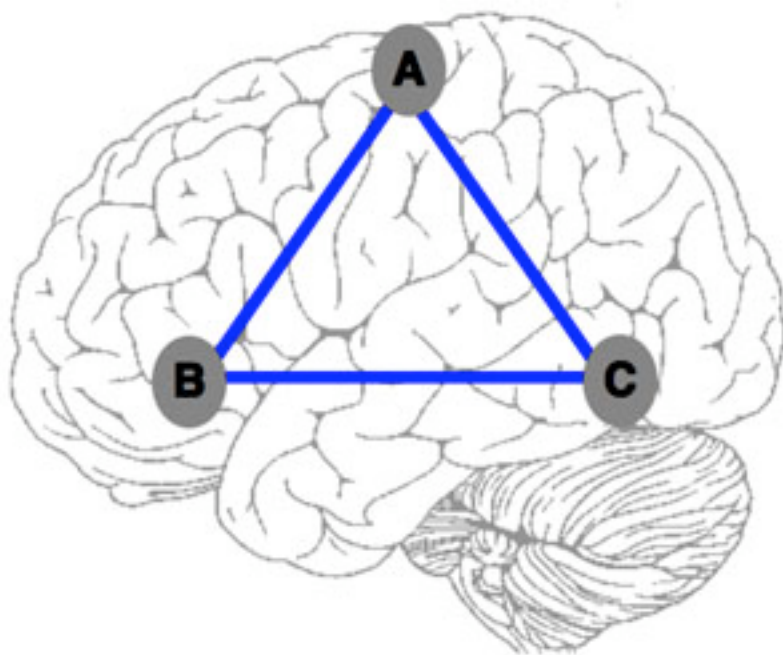
Typically developing children



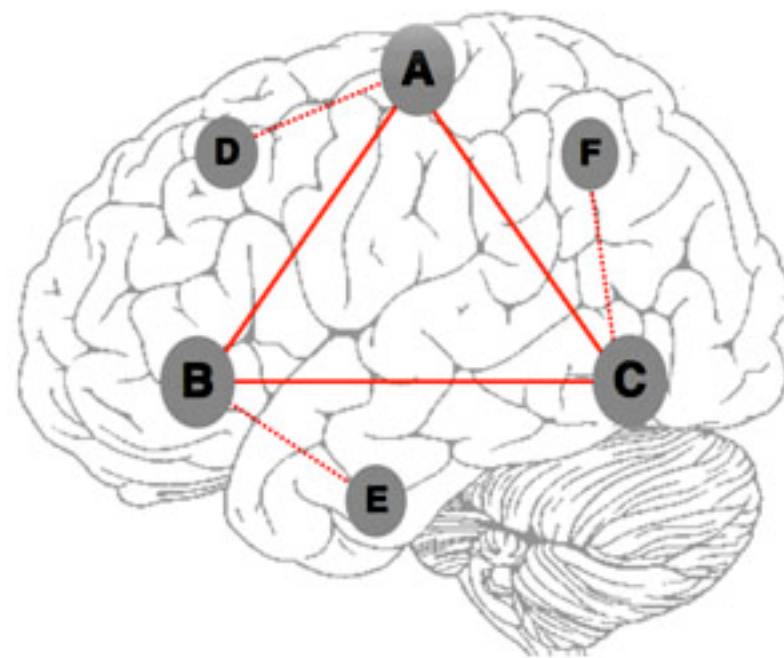
Children with autism



Typical Brain



Autistic Brain



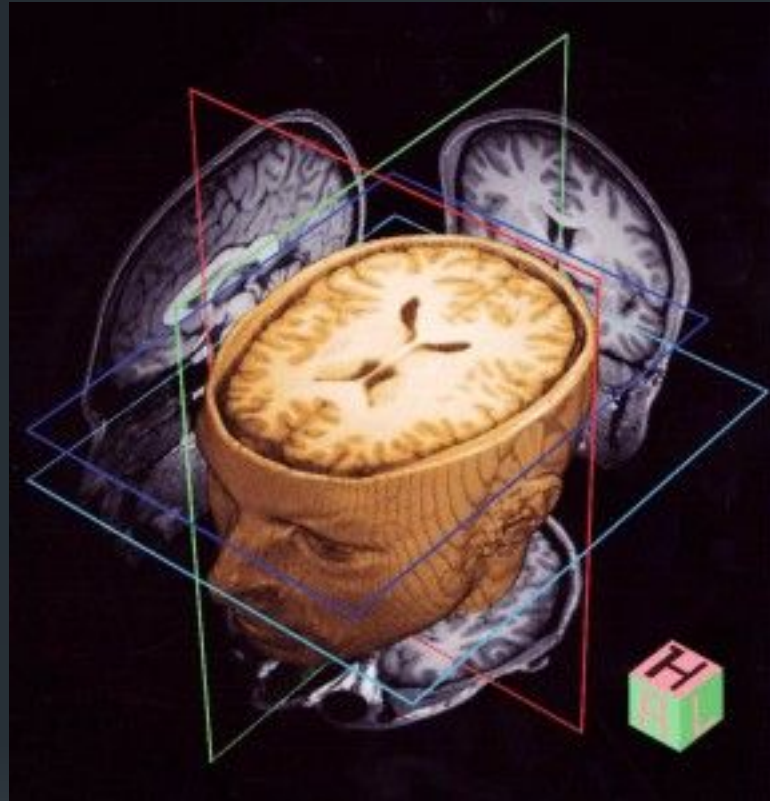
Control



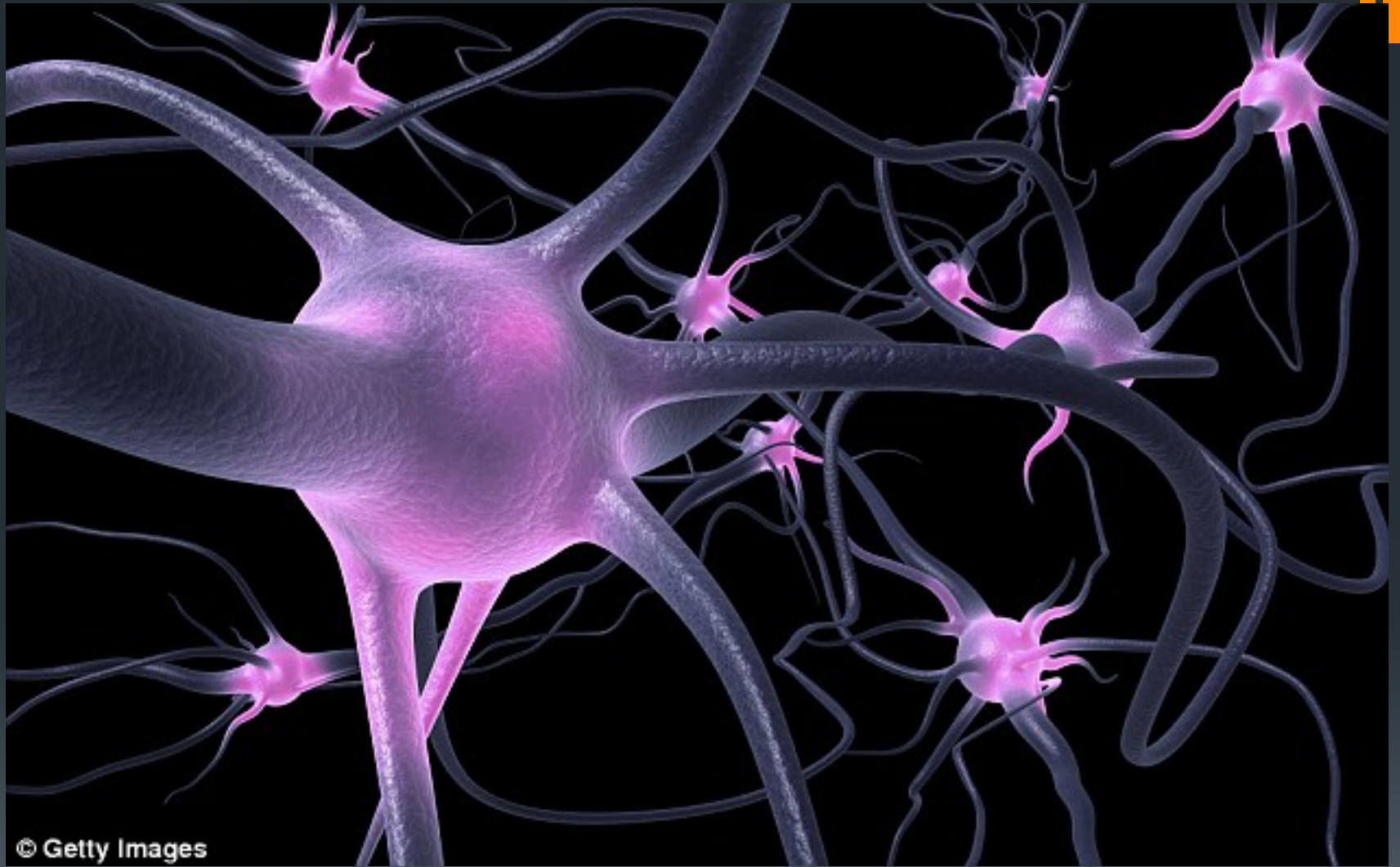
Autism



Cerebrolisyn



Creado por empresa farmacéutica en Austria Ebwe
Tto para enfermedades neurodegenerativas.

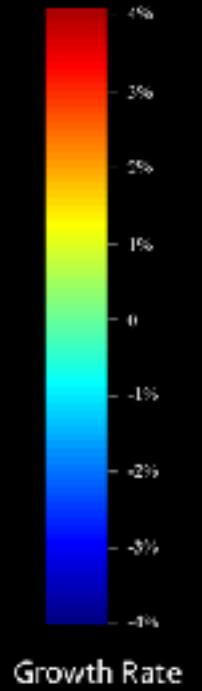
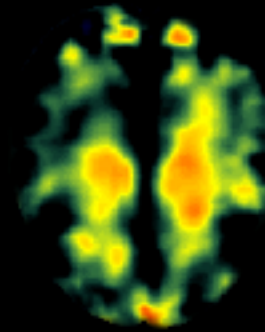
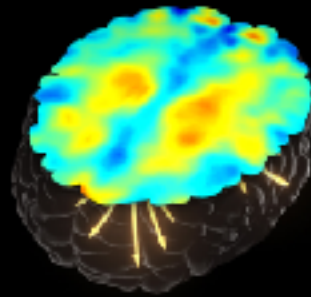
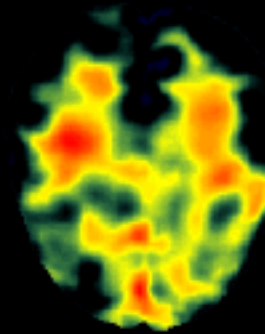
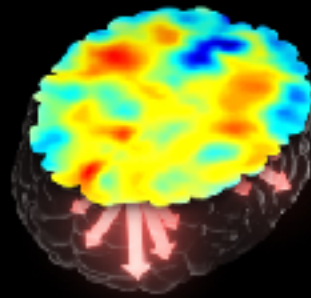
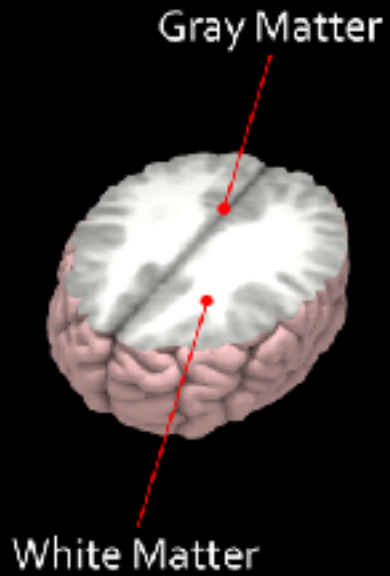


© Getty Images

Actividad Neurotrófica de Renacenz

Mecanismos neuroprotectores	Relevancia de la enfermedad	Relevancia Clínica
Actividad anti-apoptótica	Infarto cerebral, lesión cerebral, demencia	Atenuación de la apoptosis patológica que lleva a la degeneración del tejido nervioso
Modulación de la respuesta inflamatoria	Infarto cerebral, lesión cerebral, demencia	Atenuación de la inflamación patológica estimulando los procesos apoptóticos y necróticos
Reducción de radicales libres	Infarto cerebral, lesión cerebral, demencia	Atenuación del daño celular que lleva a procesos apoptóticos y necróticos
Modulación de la actividad de CDK5 y GSK3 β	Trastornos neurodegenerativos	Prevención de la agregación proteica
Mecanismos neuroprotectores	Relevancia de la enfermedad	Relevancia Clínica
Neuroplasticidad	Infarto cerebral, lesión cerebral, demencia	Reorganización del cerebro durante la recuperación del daño
Neurogénesis	Infarto cerebral, lesión cerebral, demencia	Reorganización del cerebro durante la recuperación del daño

CONTROL GROUP



AUTISM GROUP

Dieta alta en Índice glicémico altera microbiota intestinal

El índice glicémico, genera alteración de la microbiota y la presencia de inflamación expresada en el cerebro.

Obesidad materna y diabetes durante el embarazo incrementan el riesgo

La enfermedad autoinmune en la madre también genera mayor riesgo para el autismo.

Microbiota intestinal

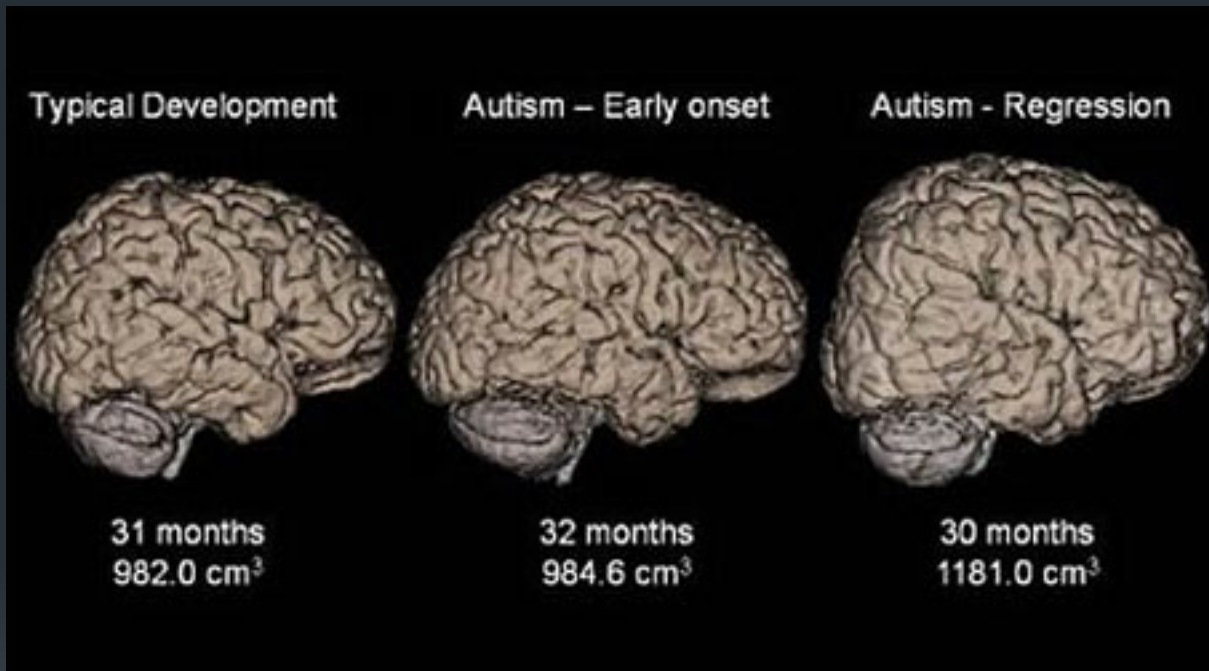
DISBIOSIS uso frecuente y
Sobre todo temprano de
antibióticos





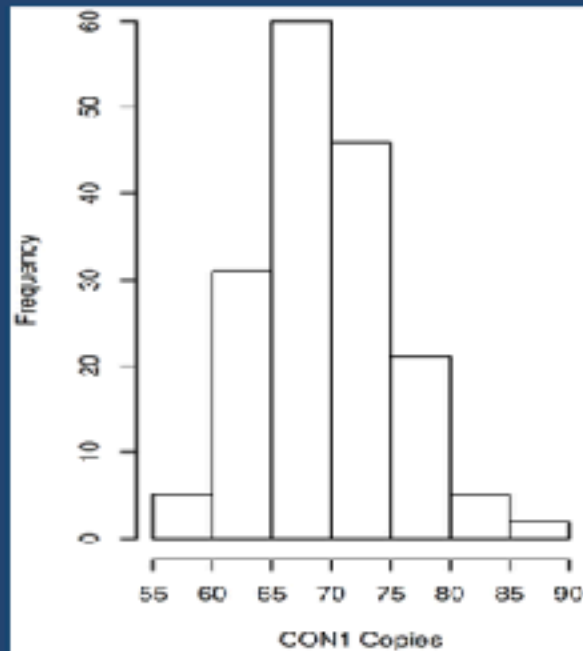
Gen DUF 1220

- La universidad de colorado en Aschutz Medical Campus autismo /DUF 1220
- La Cadena de genes DUF 1220 codifica para un dominio proteico y tiene una relación directa en el numero de copias y la intensidad de los síntomas de autismo.
- El gen participa en el crecimiento del cerebro





CORRELACION ENTRE COPIAS Y SINTOMAS



Copy number distribution of a particular *DUF1220* genotype (CON1) in patients with ASD, linear association with three primary symptoms of ASD

2510012 of ASD
with 1166 unique
1006050922019701

Gen DUFF

- Puede ser un pronóstico genético tanto para el paciente como a la familia.
- Asociado a otro tipo de alteraciones como la microcefalia y la macrocefalia

NATIONAL WASHINGTON UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, Puget Intracelular mglur5 can mediate synaptic plasticity in hippocampus. Journal neuroscience march 25 2014



50mm



AUTISTIC CHILD

AVERAGE NORMAL CHILD

SOURCE: UNIVERSITY OF CALIFORNIA & CHILDREN'S HOSPITAL, SAN DIEGO

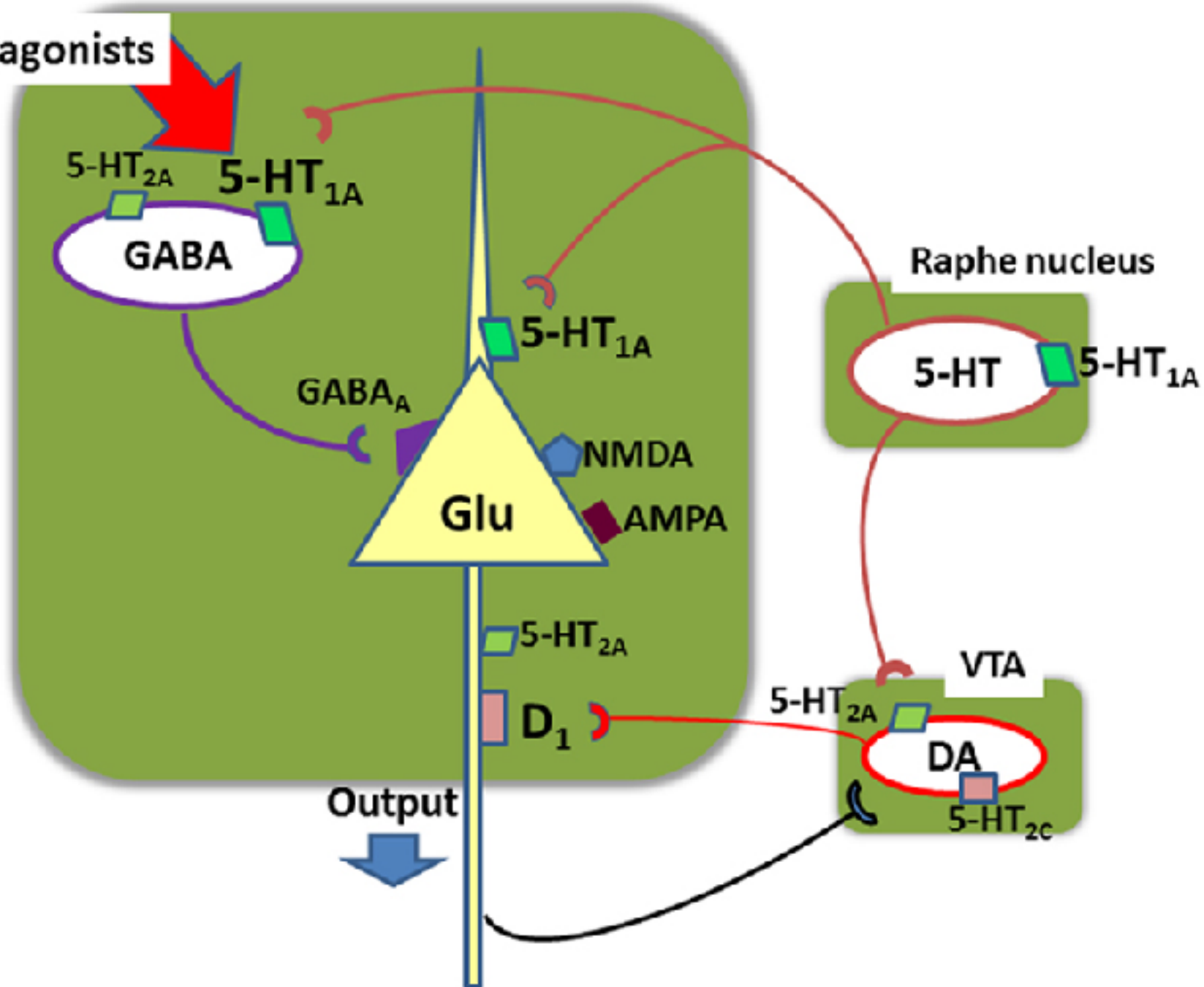


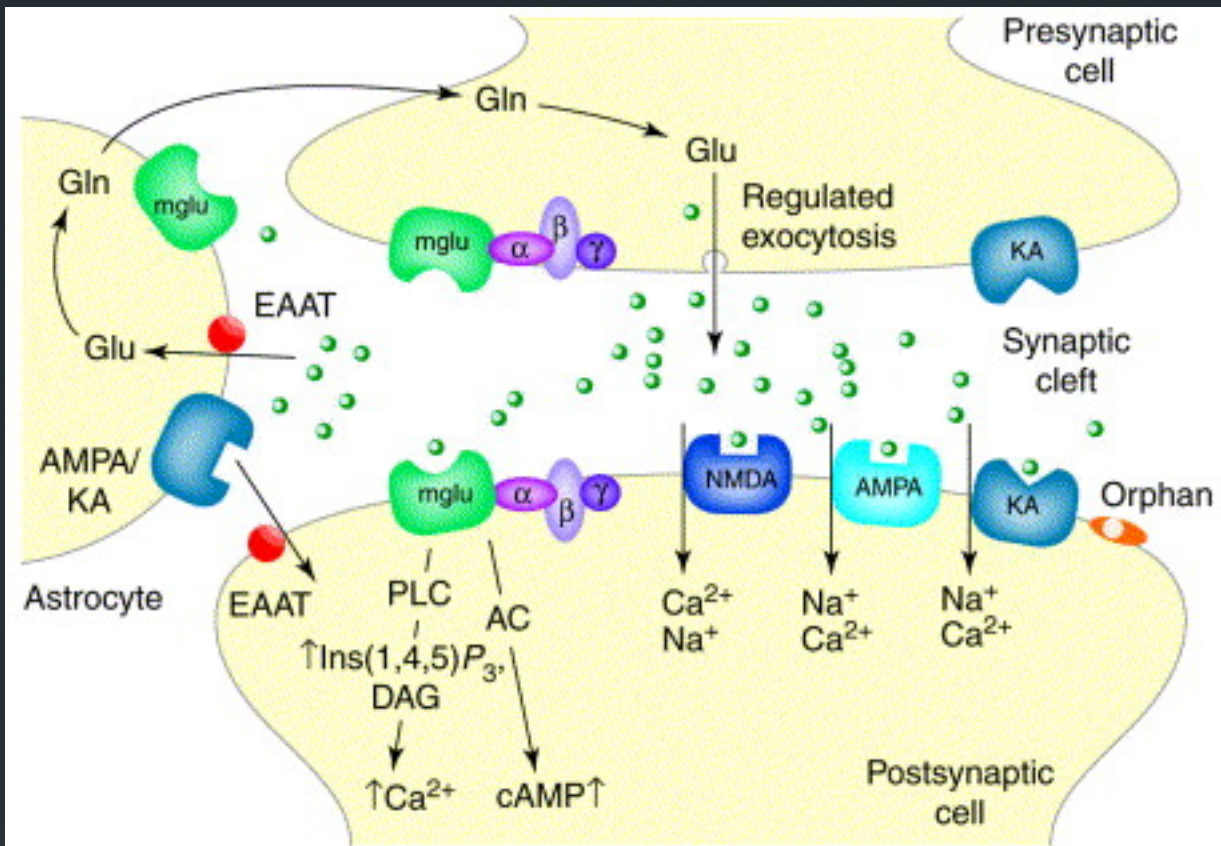
RECEPTORES M GLU 5

- Los receptores mGlu5 son intracelulares y extracelulares.
- Participan activamente en la memoria y aprendizaje.
- La estimulación del receptor inicia una reacción en cadena que convierte al glutamato en señales que viajan a través de la célula y la comunican con las demás.
- Los nuevos estudios plantean que estos receptores bajan el volumen del mensaje que se envía de unas neuronas a otras.

Prefrontal cortex

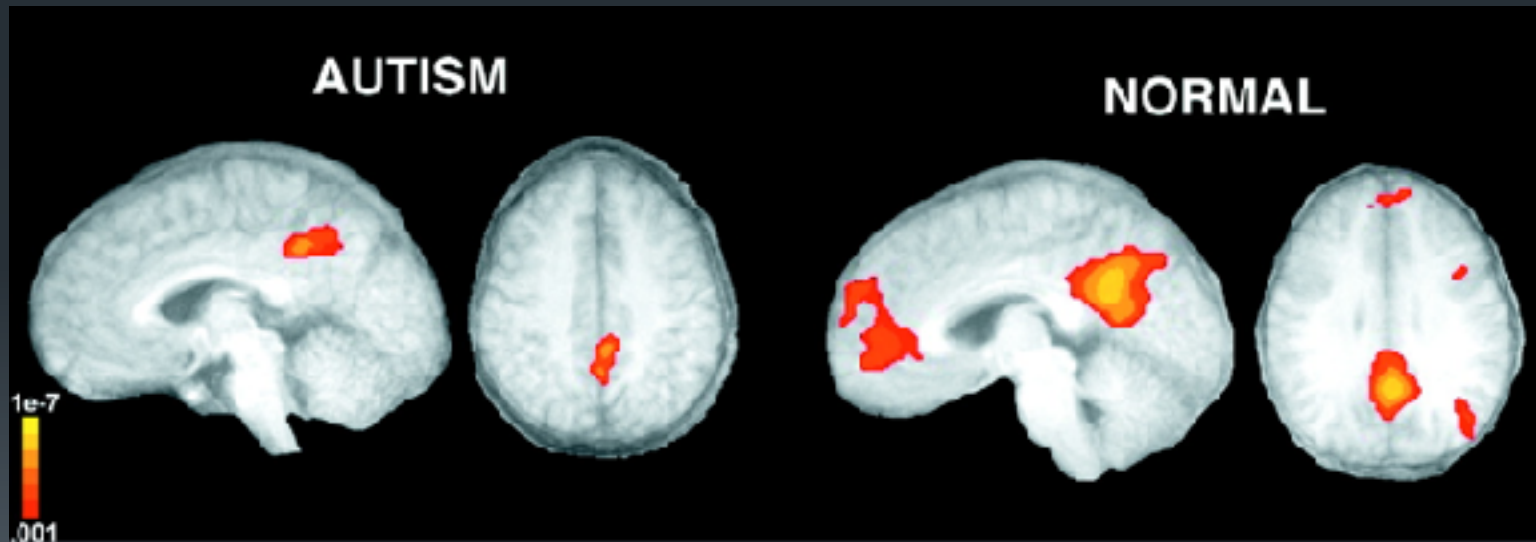
5-HT_{1A} agonists





Metabotropic			Ionotropic			
Group I	Group II	Group III	NR1	GluR1	GluR5	δ1
mglu ₁	mglu ₂	mglu ₄	NR2A	GluR2	GluR6	δ2
mglu ₅	mglu ₃	mglu ₆	NR2B	GluR3	GluR7	
		mglu ₇	NR2C	GluR4	KA1	
		mglu ₈	NR2D		KA2	
			NR3A			

DIFERENCIAS EN LA FUNCION



RECEPTORES mGlu5

- El exceso de receptores intra o extra celulares, o el exceso de estimulación disminuye la intensidad de los mensajes interneuronales.
- Los pacientes con autismo tiene un exceso de estos receptores y una mayor sensibilidad.



A Autism group

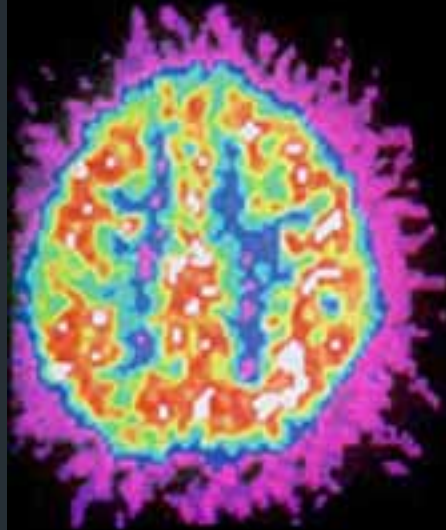


B Control group

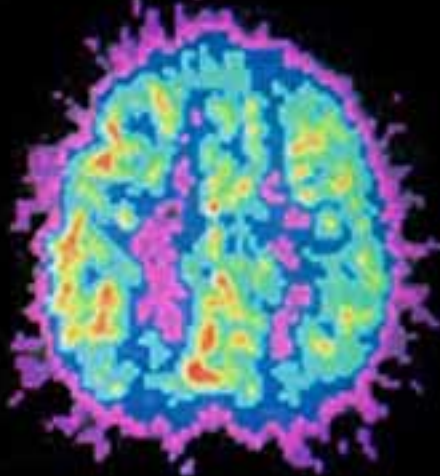


Sentence Comprehension

NO AUTISM



AUTISM





PAPEL DE LA OXITOCINA

- Neurohormona, involucrada en la socialización.
- Estudio revela dos grupos diferentes uno con elevaciones anormales y otro con niveles muy bajos que tienen autismo.
- La oxitocina participa en la integración social, y es el único neurotransmisor asociado.
- Pruebas en adultos la asocian con sentido maternal, paternal y fidelidad (sobre todo en varones)

OXITOCINA


- En el grupo con concentraciones bajas de oxitocina se observa una notoria mejoría al administrarse por aerosol



OXITOCINA

- En los pacientes con niveles aumentados de la misma se muestran mayores problemas de inflexibilidad, intolerancia a los cambios y aislamiento.
- LAKATOSVAL S. Et al 2014 Oxytocin but not testosterone modulate behaviour patterns.



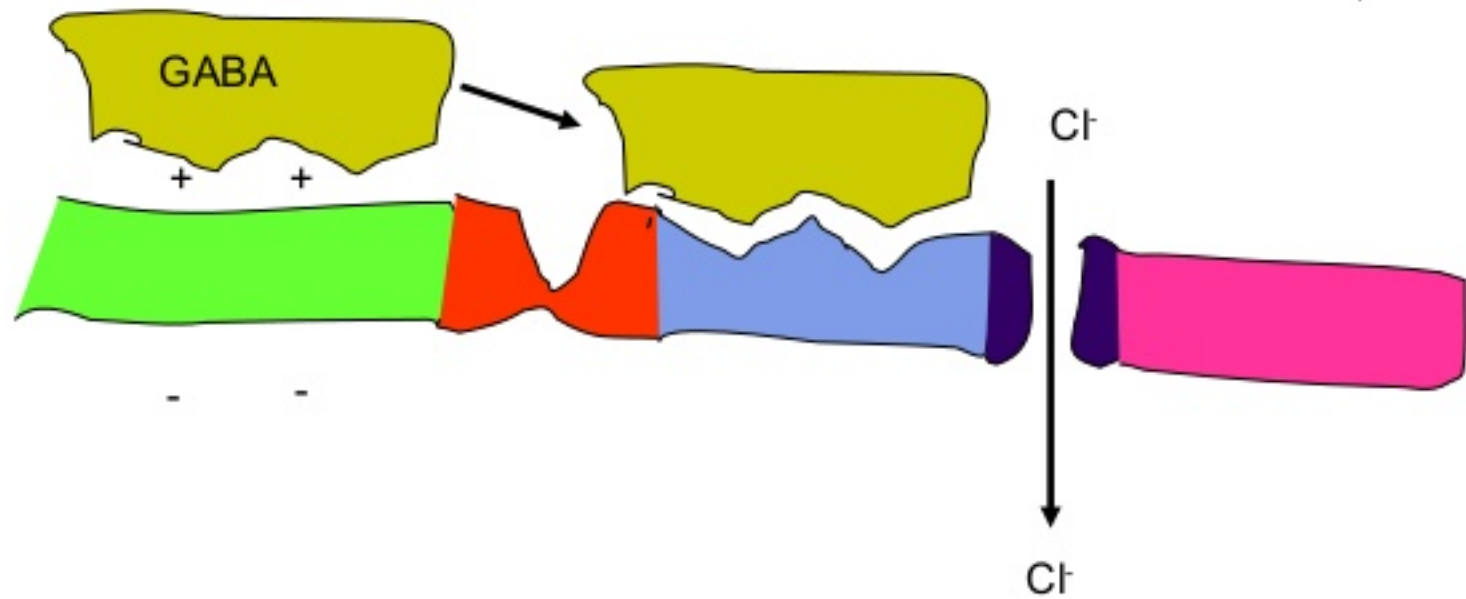


Autism is not
Contagious...
but a smile is.

Neuromodulacion

- Es conocido que en las neuronas las gabaérgicas son inhibitorias y habitualmente existe una disminución de estas neuronas en los niños con autismo y exceso de exitatorias.
- Actualmente se propone el uso de medicamentos neuromoduladores. Utilizados previamente para epilepsia o ansiedad como las benzodiacepinas a una dosis mucho menor (5 veces) que otorga al paciente una mejoría en cuanto a la neuromodulación y disminución de los síntomas
- Han et Al. 2012

BENZODIACEPINAS (Mecanismo de acción)



LA UNIÓN DEL GABA A SU RECEPTOR PROVOCA LA APERTURA DE LOS CANALES DE CLORURO



VITAMINA D

- La vitamina D tiene una importante función en la socialización en los niños con autismo.
- Anteriormente se había comentado la importancia de serotonina, oxitocina y vasopresina, que afectan principalmente la socialización.
- Sin embargo por primera vez se ha detectado la liga entre la serotonina y la vitamina D





VITAMINA D

- La vitamina D activa el gen de la enzima triptófano hidroxilasa 2 (TPHD) Este convierte triptófano a serotonina.
- Los niveles adecuados de vitamina D se necesitan para producir serotonina.



VITAMINA D

- Si la serotonina es anormal hay un incremento en la ansiedad y menor socialización.
- Madres con niveles bajos de vitamina D incrementa el riesgo de niños con autismo, tratamiento con vitamina d en el primer trimestre reduce
- Vitamina d regula y represión del TPH1

Stephanie Vuillermot, Wei Luan, Urs Meyer, Darryl Eyles. Vitamin D treatment during pregnancy prevents autism-related phenotypes in a mouse model of maternal immune activation. *Molecular Autism*, 2017; 8 (1)
DOI: [10.1186/s13229-017-0125-0](https://doi.org/10.1186/s13229-017-0125-0)



VITAMINA D



- Niveles ideales de 30 ng por ml en sangre
70% de la población en estados unidos tiene niveles menores a la vitamina D
- El incremento de dieta con triptofano, omega 3 y vitamina d alcan los niveles de serotonina.
- Dr Patrick Childrens hospiti Oakland Impact of vitamin D in social autistic children.



EVEROLIMUS

- Tratamiento para esclerosis tuberosa
- d seizures (Ehninger et al. 2008, 2009). En estudios recientes Sato et al. (2012) in TSC se encontro que el comportamiento y conducta agresiva mejoraba con tratamiento del inhibidor m TOR, a nivel molecular, observando mejoría de las conductas autistas (Tsai et al, 2012; Talos et al, 2012; Reith et al. 2013).
- Esta mejoría era notoria incluso en pacientes adultos

- En humanos los estudios de pacientes con TSC (han comenzado con ramapycina encontrando una mejoría en los síntomas sociales y negativos Davies et al 2011).actualmente se lleva a cabo un estudio doble ciego controlado con placebo sobre la respuesta de everolimus en pacientes con deficit neurocognitivos (ClinicalTrials.gov; NCT01289912).
- Este estudio va de pacientes de los 6 a los 21 a TSC con IQ mayor o igual a 60 , que tenian que tener epilepsia controlada y no datos de tumor de celulas Gigantes, notando mejoría neurocognitiva en los patrones de sueno y ansiedad
- (Sahin, 2012). Furthermore, another clinical trial entitled “Efficacy of RAD001/ Everolimus in autism and neuropsychological deficits in children with TSC” is currently recruiting patients to target cognitive functions and autistic behavior (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01730209>).



Celulas madre

- Múltiples protocolos en todo el mundo
- Futuro promisorio
- El principal problema es lograr que migren a donde se necesita y que se queden donde deben estar

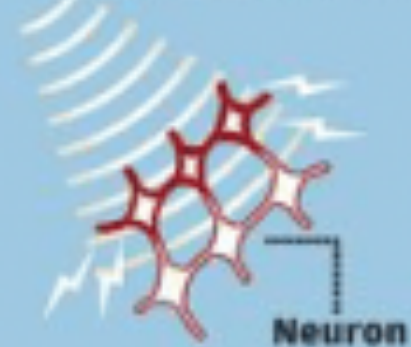
Magnetic pulse to ease depression

A non-invasive procedure to help fight depression called transcranial magnetic stimulation, or TMS, uses a magnetic pulse to stimulate brain cells that control mood.

TMS treatment device

Short pulses of magnetic energy are focused at the limbic system structures.

Limbic system structures
Thought to control emotional and behavioral patterns.



Neuron

The pulses trigger electrical charges, causing neurons to become active.

CONCLUSION

INCREMENTO EN LOS CASOS

- MAS DETECCION
- AUN DETECCION TARDIA
- MUCHAS INVESTIGACIONES ENFOCADAS EN EL AREA PARA EL TRASTORNO
- CADA VEZ HABRA MAS Y MEJORES OPCIONES DE TRATAMIENTO.



MAS CONOCIMIENTO, MEJORES
OPCIONES DE TRATAMIENTO.....MAS

■ ESPERANZA.....

GRACIAS

