



Efecto del ayuno en la excitabilidad cortical motora

Autor:

Lucila Emilse Folleco Ortiz

Directores

Alberto Francisco Velez Van meerbeke (Tutor metodológico)

Jesús Hernán Rodríguez Quintana (Tutor temático)

Informe presentado como requisito para optar por
el título de : Neurólogo

Escuela de medicina y ciencias de la salud

Neurología

Universidad del Rosario

Bogotá – Colombia

2023

Contenido

Resumen.....	3
Abstract.....	4
Trabajo de investigación.....	5
Bibliografía	10

EFFECTO DEL AYUNO EN LA EXCITABILIDAD CORTICAL MOTORA

Resumen:

Introducción: Las terapias dietéticas se han usado en el manejo de algunos trastornos neurológicos y han demostrado buenos resultados sobre todo en modelos animales; en humanos la terapia dietética más usada es la dieta cetogénica especialmente en pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento convencional.

El objetivo de este trabajo fue establecer la influencia del ayuno y los cuerpos cetónicos sobre la excitabilidad de la corteza motora evaluada por potenciales evocados motores registrados mediante estimulación magnética transcraneal (TMS)

Métodos: Veinte voluntarios sanos fueron estudiados después de 14 horas de ayuno, y luego de dos horas postprandial. Se realizó TMS de pulso único. Se evaluó la glucometría, las cetonemias séricas y patrones de excitabilidad cortical como umbral, latencia, amplitud del potencial motor y el tiempo de conducción motora central (TCMC) preprandial y postprandial.

Resultados: Se encontró una menor amplitud y mayor latencia del potencial motor durante el ayuno en relación con el estado postprandial. Sin embargo, otros parámetros evaluados no estuvieron acordes a estas modificaciones.

Conclusión: La excitabilidad cortical presenta variaciones en ayuno comparado con estado postprandial, pero los resultados no son concluyentes para determinar si el ayuno altera la excitabilidad cortical motora en voluntarios sanos.

EFFECT OF FASTING ON MOTOR CORTICAL EXCITABILITY

Abstract:

Introduction: Dietary therapies have been used in the management of some neurological disorders with good results, especially in animal models. In humans, the most widely used dietary therapy is the ketogenic diet, especially in patients with epilepsy refractory to conventional treatment.

The objective of this work was to establish the influence of fasting and ketone bodies on the excitability of the motor cortex assessed by motor evoked potentials recorded by transcranial magnetic stimulation (TMS) .

Methods: Twenty healthy volunteers were studied after 14 hours of fasting, and after two hours postprandial. Single-pulse TMS was performed. Glycometry, serum ketone levels, and cortical excitability patterns such as threshold, latency, motor potential amplitude, and central motor conduction time (MCCT) preprandial and postprandial were evaluated. Results: A lower amplitude and higher latency of the motor potential was found during fasting in relation to the postprandial state. However, other parameters evaluated were not consistent with these modifications.

Conclusion: Cortical excitability presents variations in fasting compared to postprandial state, but the results are not conclusive to determine if fasting alters motor cortical excitability in healthy volunteers.

EFFECTO DEL AYUNO EN LA EXCITABILIDAD CORTICAL MOTORA.

Lucila Emilse Folleco Ortiz ¹, Paula Samper², Jesús Hernán Rodríguez Quintana³, Alberto Vélez-van Meerbeke ⁴

1. Residente de Neurología de la Universidad del Rosario. Grupo de investigación en Neurociencias (NeURos) Universidad del Rosario. Bogotá DC, Colombia Bogotá D.C., Colombia
2. Estudiante de medicina, Universidad del Rosario. Bogotá D.C., Colombia.
3. MD. Neurólogo y neurofisiólogo, FAAN. HUM Mederi. Grupo de investigación en Neurociencias (NeURos) Universidad del Rosario. Bogotá DC, Colombia
4. MD, MSc. Neuropediatra, epidemiólogo, Grupo de investigación en Neurociencias (NeURos) Universidad del Rosario. Bogotá DC, Colombia

INTRODUCCION

Estudios con ayuno intermitente en modelos animales han demostrado potencial beneficio en patologías neurológicas como la epilepsia (1,2), enfermedad de Alzheimer (3,4), enfermedad de Parkinson (4,5) accidente cerebrovascular (6,7) y esclerosis múltiple.(8,9) También en patologías no neurológicas como síndrome metabólico (10) y trastornos del ánimo (11). Varios estudios en modelos animales han tratado de explicar los efectos anticonvulsivantes de la dieta cetogénica, (2,12–14) una terapia usada hace más de 100 años para las epilepsias refractarias.(15–18) Actualmente se ha visto que enfoques basados en ayuno intermitente pueden ser beneficiosos para patologías neurológicas(3,6,19) sin embargo existe poca literatura en humanos en cuanto al efecto los cuerpos cetónicos en la actividad motora. En Colombia no hay estudios al respecto, por lo cual el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto a corto plazo de un ayuno de 14 horas en la excitabilidad motora mediante la realización de potenciales motores evocados. El objetivo de este trabajo fue establecer la influencia del ayuno y los cuerpos cetónicos sobre la excitabilidad de la corteza motora evaluada por potenciales evocados motores registrados mediante estimulación magnética transcraneal (TMS)

METODOS

Prueba piloto tipo cuasi-experimental tipo pre – post realizado entre febrero y noviembre de 2022 con veinte voluntarios sanos con edades entre 18 y 60 años. Se

excluyeron personas que tuvieran alguna de las siguientes situaciones: embarazo, usuario de marcapasos, historia de epilepsia, tumores cerebrales , material ferromagnético o de metal en la cabeza o cuello como esquirlas, placas de metal, tatuajes realizados con tinta de contenido ferromagnético, o piercings; además presencia de dispositivos médicos como clips, estimulador cerebral profundo, implantes cocleares, marcapasos, cardio desfibriladores o dispositivos de Infusión de medicamentos. Se les pidió a los sujetos abstenerse de ingerir alimentos 14 horas antes del estudio y que durmieran alrededor de 7-8 horas la noche anterior a la prueba. El estudio se realizó a la misma hora del día (07: 30 AM) con cada voluntario. Inicialmente se practicó una toma de sangre para la medición de cetonemia y glucometría en ayunas y posteriormente se realizó la estimulación magnética transcraneal. Se suministró un desayuno completo y 2 horas postprandial se repitió el proceso descrito anteriormente. La TMS de pulso único se realizó con una bobina en ocho, colocada en el área de la mano de la corteza motora (aproximadamente 5 cm debajo de la línea media de la cabeza que pasa por el vértex (Cz) y la línea interauricular) y se registró en el músculo abductor corto del pulgar de la mano dominante. El estímulo transcraneal se realizó en el hemisferio cerebral contralateral. Cada sesión experimental tuvo una duración de 20 minutos, y se evaluaron los siguientes parámetros: umbral motor, latencia, amplitud del potencial motor y TCMC. Se definió el umbral motor en reposo como la intensidad mínima del estímulo magnético con la cual se puede obtener un potencial evocado motor de una amplitud de al menos 50 μ V en el 50% de los estímulos. (20,21).

Este fue un estudio con riesgo mayor que el mínimo debido a la utilización de ondas magnéticas para la estimulación transcraneal. Siguió los lineamientos jurídicos y éticos del país establecidos en la Resolución 8430 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia(22), y los contemplados en la última modificación de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. La participación de los sujetos fue voluntaria. Todos los voluntarios fueron informados acerca de los procedimientos que se iban a realizar, los riesgos y los beneficios y firmaron un consentimiento. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética e investigación del Hospital Universitario.

El procesamiento de la información se realizó con los paquetes estadístico SPSS versión

23.0 para Windows. Para el análisis descriptivo de las variables de tipo cualitativo se utilizaron distribuciones de frecuencia y porcentuales, y en las variables de tipo cuantitativo, medidas de tendencia central y medidas de variabilidad. Para la evaluación de los cambios los parámetros de excitabilidad cortical motora preprandiales y

postprandiales se utilizó la prueba Mann withney, analizando las diferencias entre las medianas entre subgrupos.

RESULTADOS

Se realizaron pruebas a 20 voluntarios sanos, (10 hombres) edad promedio 29 años (rangode edad entre los 22 y los 55 años). 11 (55%) estaban entre los 20 y 30 años de edad. 5

(25%) estaban entre los 30 y 40 años de edad. 2 (10%) estaban entre los 40 y 50 años de edad. 2 (10%) estaban entre los 50 y 60 años de edad El promedio de horas de ayuno fue

14 horas. La cetonemia y la latencia disminuyeron en postprandial mientras que la glucometría, el umbral motor, el TCMC (Tiempo de Conducción Motora Central) y la amplitud presentaron un aumento de pre a postprandial. Se midió la onda F para calcular el TCMC; esta onda no presentó variación de pre a postprandial (Tabla1.)

Tabla 1. Resultados cambio de pre a postprandial en las variables evaluadas

		Preprandial	2 horas postprandial	
	n	Promedio (min -Max)	Promedio (min -Max)	Efecto
Cetonemia mg/dl	20	0,15 (0,1- 0,6)	0,1 (0,1 – 0,2)	Disminuyó
Glicemia mg/dl	20	78,5 (70 – 98)	89,5 (57 – 163)	Aumentó
Amplitud mV	20	1,1 (0,2 – 4,8)	1,4 (0,1 – 7,8)	Aumentó
Umbral motor (%)	20	43,7 (25 – 60)	45,2 (30 – 65)	Aumentó
Latencia mseg	20	20,6 (17 – 24,4)	19,4 (15,8 – 23,8)	Disminuyó
TCMC mseg	20	6,17 (3,95 – 13,8)	6,72 (3,4 – 12,7)	Aumentó
Onda F mV	20	24,6 (20,6 -30,8)	24,6 (20,3 – 30,8)	Sin cambio

Al realizar subanálisis de los parámetros de excitabilidad cortical motora por subgrupos de edad: menores de 30 años (n=11) vs 30 años o más (n=9) se encontró una tendencia diferente en el comportamiento del umbral motor y el TCMC entre los subgrupos etarios donde en menores de 30 años el Umbral y el TCMC disminuyeron en el periodo postprandial, contrario a lo ocurrido en los mayores o iguales a 30 años de edad, sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Se evaluó el comportamiento de los parámetros de excitabilidad cortical motora en los voluntarios que tuvieron descenso (respuesta fisiológica esperada) versus los que tuvieron aumento o no cambio en la cetonemia pre a postprandial sin evidenciar diferencias significativas en los dos escenarios.

De manera similar se evaluó el comportamiento de los parámetros de excitabilidad cortical motora en los voluntarios que tuvieron ascenso (respuesta fisiológica esperada) versus los que tuvieron descenso o no cambio en la glicemia pre a postprandial sin encontrar diferencias significativas.

El análisis entre las variaciones de los parámetros de excitabilidad cortical y sexo tampoco se encontraron diferencias significativas.

DISCUSION

La hipótesis de este trabajo planteaba que el ayuno disminuye la excitabilidad cortical motora en voluntarios sanos para lo cual lo esperado en el periodo postprandial es un aumento de la amplitud, disminución de latencia, umbral y TCMC del potencial motor. Algunos de nuestros resultados son coherentes con la hipótesis inicial como la amplitud que aumentó y la latencia que disminuyó en el periodo postprandial. Sin embargo el aumento del umbral motor y el TCMC evidenciados en el periodo postprandial no apoyan esta teoría que deberían haber disminuido.

Es importante resaltar el hallazgo del análisis por subgrupos de edad en el que los menores de 30 años de edad presentaron un comportamiento coherente con la hipótesis inicial, es decir tuvieron un aumento de la amplitud y una disminución en la latencia, Umbral motor y en el TCMC. De manera similar en el estudio de Oliviero et al se encontró una menor amplitud del potencial motor en los pacientes mayores respecto a los más jóvenes.(23) En estudios con TMS de pulsos en pares se ha evidenciado que el envejecimiento se relaciona no solo con reducción de la excitabilidad cortical motora sino también con de la plasticidad cortical.(24,25), lo cual puede explicar nuestro hallazgo. Por el contrario a lo planteado en nuestra hipótesis en el estudio de Badawy se encontró que la excitabilidad cortical es mayor con el ayuno y menor después de la ingesta de alimentos y también sugieren que los niveles bajos de glicemia aumentan la excitabilidad cortical lo cual explica la presencia de convulsiones en hipoglicemia (26); no obstante este estudio se realizó con TMS de pulsos en pares no de pulso único. Llama la atención que en el estudio de Toepp et al, que analizó los cambios en excitabilidad cortico espinal, el principal hallazgo fué que la glucosa no condujo a un aumento de la

Excitabilidad corticoespinal.(27) En cambio en el estudio de Specterman et al se evidenció un aumento de la amplitud del potencial motor después de ingesta de una bebida energizante con contenido de glucosa y cafeína(28) En el periodo postprandial como era de esperarse se evidenció un aumento en la glucometría y una disminución de la cetonemia sin embargo el comportamiento de los parámetros de excitabilidad cortical motora en relación a los resultados de cetonemia y glicemia tampoco evidenció una correlación estadísticamente significativa. Actualmente no es claro cómo se producen respuestas tan diferentes en el escenario de déficit energético a nivel cerebral.

(29) No encontramos en la literatura estudios similares con TMS de pulso único; el método de TMS pulsos en pares es más usado ya que permite evaluar la Inhibición y facilitación intracortical.

Entre las limitaciones de la investigación se encuentra que ésta es una prueba piloto con un muestreo por conveniencia y un numero de pacientes muy escaso, lo cual dificulta la extrapolación de resultados a población general. La interferencia eléctrica del equipo con otros equipos de la unidad hace difícil la reproductibilidad de mismos resultados

CONCLUSIÓN

En este estudio piloto se evidenció cambios en los valores de excitabilidad cortical motora en relación al ayuno, sin embargo no se demostraron diferencias significativas entre las variables. Dado el tamaño de muestra de este estudio se recomienda en un futuro realizar investigaciones adicionales con una muestra de mayor tamaño para poder encontrar diferencias significativas y emplear TMS de pulsos en pares para disminuir las limitaciones técnicas presentadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Rho JM, Shao L rong, Stafstrom CE, Sandau US. Beta-Hydroxybutyrate : Metabolic Agentsfor Seizure Control. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2019;13(April):1-11.
2. McNally, M. Hartman A. Ketone bodies in epilepsy. *Journal of Neurochemistry*. 2012;121(1):28-35.
3. Kumar V, Halagappa M, Guo Z, Pearson M, Matsuoka Y, Cutler RG, et al. Intermittent fasting and caloric restriction ameliorate age-related behavioral deficits in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer ' s disease. *Neurobiology of Disease*. 2007;26(1):212-20.
4. Longo VD, Mattson MP. Fasting : Molecular Mechanisms and Clinical Applications. *Cell Metabolism*. 2014;19(2):181-92.
5. Duan W, Mattson MP. Dietary Restriction and 2-Deoxyglucose Administration Improve Behavioral Outcome and Reduce Degeneration of Dopaminergic Neurons in Models of Parkinson ' s Disease. *Journal of Neuroscience Research*. 1999;206(April):195-206.
6. Manzanero S, Erion JR, Santro T, Steyn FJ, Chen C, Arumugam T V, et al. Intermittent fasting attenuates increases in neurogenesis after ischemia and reperfusion and improves recovery. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2014;34(5):897-905.
7. Xu K, Lamanna JC, Puchowicz MA. Neuroprotective properties of ketone bodies. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2012;737:97-102.
8. Steinman L, Zamvil SS. Virtues and pitfalls of EAE for the development of therapies for multiple sclerosis. *Trends in immunology*. 2005;26(11):565-71.
9. Cignarella F, Cantoni C, Ghezzi L, Cross AH, Zhou Y, Piccio L, et al. Intermittent Fasting Confers Protection in CNS Autoimmunity by Altering the Gut Microbiota. *Cell Metabolism*. 2018;27(6):1222-1235.e6.
10. Farooqui AA, Farooqui T. Metabolic syndrome as a risk factor for neurological disorders. *Cellular and Molecules I Life Sciences*. 2012;69(5):741-62.
11. Michalsen A, Li C. Fasting therapy for treating and preventing disease - Current state of evidence. *Forschende Komplementarmedizin*. 2013;20(6):444-53.

12. Gasior M, French A, Joy MT, Tang RS, Hartman AL, Rogawski MA. The anticonvulsant activity of acetone, the major ketone body in the ketogenic diet, is not dependent on its metabolites acetol, 1,2-propanediol, methylglyoxal, or pyruvic acid. *Epilepsia*. 2007;48(4):793-800.
13. Veech RL, Chance B, Kashiwaya Y, Lardy HA, Cahill GF. Ketone Bodies , Potential Therapeutic Uses. *IUBMB Life*. 2001;51(4):241-7.
14. Kumar A, Kumari S, Singh D. Insights into the Cellular Interactions and Molecular Mechanisms of Ketogenic Diet for Comprehensive Management of Epilepsy. *Curr Neuropharmacol*. 2022;20(11):2034-49.
15. Pyzik PL, Freeman JM. The Ketogenic Diet : Seizure Control Correlates Better With Serum & beta ; -Hydroxybutyrate Than With Urine Ketones. *Journal of Child Neurology*. 2015;15(12):787-90.
16. Likhodii SS, Burnham WM. Ketogenic diet : does acetone stop seizures ? *Med Sci Monit*. 2002;8(8):19-25.
17. Lutas A, Yellen G. The ketogenic diet : metabolic influences on brain excitability and epilepsy. *Trends in Neurosciences*. 2012;36(1):1-9.
18. Sell E. Alternativas terapéuticas en epilepsia refractaria: Evolución y pronóstico de la cirugía de epilepsia, dieta cetogénica, y estimulación cerebral. *Acta Neurol Colomb*. 2008;24(1):34-9.
19. Hartman AL, Rubenstein JE, Kossoff EH. Intermittent fasting : A “ new ” historical strategy for controlling seizures ? *Epilepsy Research*. 2013;104(3):275-9.
20. Abbruzzese G. Motor Evoked Potential. *Encyclopedia of Movement Disorders*. 2010;194-5.
21. Ibiricu MA, Morales G. Estimulación magnética transcraneal. *An Sist Sanit Navar*. 2009;32(3):105-13.
22. MINISTERIO DE SALUD. RESOLUCION NUMERO 8430 DE 1993 [Internet]. 1992 p. 1–19. Available from:
https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RES_OLUCION-8430-DE-1993.PDF.

23. Oliviero A, Profice P, Tonali PA, Pilato F, Saturno E, Dileone M, et al. Effects of aging on motor cortex excitability. *Neurosci Res.* mayo de 2006;55(1):74-7.
24. Kossev AR, Schrader C, Däuper J, Dengler R, Rollnik JD. Increased intracortical inhibition in middle-aged humans; a study using paired-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett.* 22 de noviembre de 2002;333(2):83-6.
25. Clark BC, Taylor JL. Age-Related Changes in Motor Cortical Properties and Voluntary Activation of Skeletal Muscle. *Curr Aging Sci.* 1 de diciembre de 2011;4(3):192-9.
26. Badawy RAB, Vogrin SJ, Lai A, Cook MJ. Cortical excitability changes correlate with fluctuations in glucose levels in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior.* 2013;27(3):455-60.
27. Toepp SL, Turco C V, Locke MB, Nicolini C, Ravi R, Nelson AJ. The Impact of Glucose on Corticospinal and Intracortical Excitability. *Brian Sciences.* 2019;33(9):1-13.
28. Specterman M, Bhuiya A, Kuppuswamy A, Strutton PH, Catley M, Davey NJ. The effect of an energy drink containing glucose and caffeine on human corticospinal excitability. *Physiology & Behavior.* 2005;83(5):723-8.
29. Oyarzabal A, Marin-Valencia I. Synaptic energy metabolism and neuronal excitability, insickness and health. *J Inherit Metab Dis.* marzo de 2019;42(2):220-36.