

Dieta sin gluten y sin caseína en los trastornos del espectro autista; perspectivas diferentes



Gluten-free, casein-free diet in autism spectrum disorders; different perspectives

Sr. Editor:

En relación a la carta titulada «La importancia de ser cuidadosos con los conceptos en los trastornos del espectro autista», como primera autora del manuscrito «Rasgos clínicos sugestivos de trastorno del espectro autista como manifestación de sensibilidad al gluten no celiaca», deseo expresar, así mismo, mi opinión, no sin antes agradecer el interés suscitado por mi artículo.

Desde el campo de la gastroenterología y de la nutrición pediátrica no existe, por lo general, tanta reticencia a la hora de realizar intervenciones dietéticas. Con una prevalencia estimada en la población general de la sensibilidad al gluten no celiaca del 6%¹, y de entre el 1,9 y el 4,9% para la alergia a la proteína de leche de vaca en la población infantil europea², no es ilógico pensar que en nuestros pacientes afectados de trastornos del espectro autista (TEA), en los cuales se ha constatado un aumento de permeabilidad intestinal³ y una alteración de su microbiota, y en los que abunda la sintomatología digestiva³, estas proteínas altamente inmunógenas pudieran estar de algún modo implicadas. En estos pacientes se ha constatado un efecto beneficioso de la dieta sin gluten y sin caseína sobre la permeabilidad intestinal³.

Un estudio mostró (basándose en la valoración realizada por los padres) que aquellos pacientes con TEA que presentaban más síntomas digestivos, alergias o intolerancias a alimentos eran los que con mayor probabilidad mejoraban la sintomatología autista tras la intervención con dieta⁴.

La ausencia, a día de hoy, de evidencia científica suficiente para hacer dichas recomendaciones podría deberse en parte a la dificultad para la realización de ensayos clínicos en este campo. La monitorización de la dieta es compleja,

los resultados esperables lo son a largo plazo, y la financiación de estos estudios resulta frecuentemente difícil de obtener.

Estas dietas deberían ser siempre supervisadas por un pediatra experto en nutrición, quien asegurara un adecuado aporte de todos los nutrientes.

En lo que respecta al posible «factor de aislamiento» que puede sufrir el paciente como consecuencia de la dieta, encontramos en nuestra práctica clínica habitual que, dada la elevada prevalencia de la enfermedad celiaca y al aumento del número de individuos que, sin ser celíacos, bien por bien por indicación médica, bien por decisión propia, siguen una dieta sin gluten, al menos en lo que respecta a la dieta sin gluten este aspecto ha mejorado en los últimos años.

Bibliografía

1. Troncone R, Jabri B. Coeliac disease and gluten sensitivity. *J Intern Med.* 2011;269:582–90.
2. Vandenplas Y, de Greef E, devreker E. Treatment of cow's milk protein allergy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2014;17:1–5.
3. De Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, Frolli A, Iardino P, et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51:418–24.
4. Pennesi CM, Klein LC. Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: Based on parental report. *Nutr Neurosci.* 2012;15:85–91.

L. Alonso Canal^{a,*} y C. Isasi Zaragoza^b

^a Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Hospital San Rafael, Madrid, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lauraalonso02@hotmail.com (L. Alonso Canal).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.10.011>

¿Impacto de la concentración mínima inhibitoria de vancomicina o incorrecto manejo terapéutico en el fracaso clínico por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina?



Impact of vancomycin minimum inhibitory concentration or inadequate therapeutic management in the clinical outcome failure due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*?

Sr. Editor:

Entre *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) resistentes a meticilina (SARM) está documentada una tasa elevada de

fracasos terapéuticos cuando la concentración mínima inhibitoria (CMI) de vancomicina oscila entre 4 y 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ^{1,2}. Asimismo se describe una respuesta disminuida con CMI = 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ^{3–5}, lo que subraya la necesidad de confirmar el impacto de cambios mínimos en la CMI de vancomicina para determinar los puntos de corte más predictivos del resultado clínico. Aunque la expresión clínica de este hecho podría quedar enmascarada por factores de patogenicidad específicos, la evidencia de su influencia es contradictoria⁶. Picazo et al.⁷ comunican cómo incluso una concentración de 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ pasó de inhibir el 93,5% de las cepas de SARM en 2001 al 69,1% en 2006. Si bien la repercusión clínica del incremento gradual de la CMI de vancomicina no es una circunstancia siempre constatada⁸, puede asociar también una respuesta clínica fallida⁹. Con objeto de conocer el impacto clínico de la CMI de vancomicina de pacientes con bacteriemia por *S. aureus*, en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid se estudiaron 33 casos aislados de *S. aureus* procedentes de hemocultivos. Veintitrés cepas (70%) mostraron por E-test[®] una CMI de vancomicina = 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$,

una cepa (3%) con CMI=0,5 µg/ml y 9 cepas (27%) con CMI=2 µg/ml en el límite superior del rango de sensibilidad. Seis casos aislados fueron SARM, uno de ellos con CMI de vancomicina=0,5 µg/ml y 5 aislados con CMI=1 µg/ml. En uno de estos 6 casos, la sensibilidad *in vitro* (CMI de vancomicina=1 µg/ml) no se correlacionó con la eficacia clínica.

Se trata de un varón de 8 años diagnosticado de osteomielitis crónica en rodilla derecha que acudió a su hospital de referencia por dolor de 48 h de evolución sin fiebre asociada. Por posible artritis séptica en el seno de osteomielitis crónica, se realizó artrotomía obteniéndose líquido articular que presentó 16.250 leucocitos/µl (90% neutrófilos), 1 mg/dl glucosa y 40 g/dl proteínas. Se administró cloxacilina (650 mg/6 h) y cefotaxima (2 g/8 h), que fueron sustituidos por vancomicina (60 mg/kg/día) y gentamicina (5 mg/kg/día) al aislarse SARM de su cultivo. Después de 48 h del ingreso presentó fiebre, leucocitosis y signos de inflamación en la región intervenida. Por sospecha de fascitis necrosante de muslo derecho, no confirmada finalmente, fue derivado a nuestro centro. Se añadió meropenem (550 mg/8 h iv). Del absceso y sangre se aisló SARM cuya persistencia motivó la sustitución de vancomicina, tras 5 días de administración, por linezolid (300 mg/8 h iv). Se pautó además metronidazol (270 mg/8 h iv). La evolución de la artritis séptica fue satisfactoria dándosele de alta 26 días después, con linezolid (15 mg/kg/12 h) y metronidazol (350 mg/12 h) oral hasta completar 4 semanas.

A pesar de la documentación referida, y de no presentar factores de riesgo de fracaso clínico tales como antecedentes de administración de vancomicina o infecciones por SARM², sorprende esta respuesta clínica disminuida ante una CMI de vancomicina tan baja. La Agencia Europea del Medicamento recomienda el análisis de los principios farmacocinéticos-farmacodinámicos (PK/PD) para seleccionar el régimen de dosificación y los puntos de corte de sensibilidad antimicrobiana. En el caso de la vancomicina, con actividad independiente de la concentración y prolongado efecto postantibiótico, el objetivo es optimizar la dosis para conseguir una inhibición bacteriana prolongada. El parámetro PK/PD relacionado con su eficacia es el cociente del área bajo la curva concentración plasmática-tiempo en 24 h (ABC_{24h})/CMI. El ABC_{24h} representa la exposición del microorganismo al fármaco. Este cociente es por tanto el resultado de correlacionar la exposición al antibiótico ABC frente a la potencia del antimicrobiano CMI. La bibliografía refiere para la vancomicina un cociente ABC_{24h}/CMI ≥ 400 mg/h/l como el adecuado en el tratamiento de infecciones por cepas con CMI de vancomicina ≤ 1 µg/ml. En el caso presentado, la concentración plasmática de vancomicina fue de 7,03 µg/ml, inferior a la necesaria (10 µg/ml) para obtener el cociente ABC_{24h}/CMI deseado, aún empleando la dosis recomendada (1 g/12 h)^{1,10}. Esta circunstancia podría justificar la

ineficacia del tratamiento. El caso invita a recordar que si bien la explicación de algunos fracasos clínicos puede recaer en pequeños cambios de la CMI, incluso en el rango consensuado como sensible, es necesario comprobar en primer lugar que el régimen terapéutico sea el óptimo según los principios PK/PD del antibiótico utilizado.

Bibliografía

1. Cole TS, Riordan A. Vancomycin dosing in children: What is the question? Arch Dis Child. 2013;98:994-7.
2. Fridkin SK, Hageman J, McDougal LK, Mohammed J, Jarvis WR, Perl TM, et al. Epidemiological and microbiological characterization of infections caused by *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997-2001. Clin Infect Dis. 2003;36:429-39.
3. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis. 2008;46:193-200.
4. Howden BP, Ward PB, Charles PGP, Korman TM, Fuller A, du Cros P, et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. Clin Infect Dis. 2004;38:521-8.
5. Moise PA, Sakoulas G, Forrest A, Schentag JJ. Vancomycin *in vitro* bactericidal activity and its relationship to efficacy in clearance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:2582-6.
6. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. Clin Infect Dis. 2011;52:975-81.
7. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, Gómez M, López F, et al. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2006. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006;24:617-28.
8. Rojas L, Bunsow E, Muñoz P, Cercenado E, Rodríguez-Crèixems M, Bouza E. Vancomycin MICs do not predict the outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in correctly treated patients. J Antimicrob Chemother. 2012;67:1760-8.
9. Moise PA, Schentag JJ. Vancomycin treatment failures in *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. Int J Antimicrob Agents. 2000;16 Suppl 1:S31-34.
10. Frymoyer A, Guglielmo BJ, Hersh AL. Desired vancomycin trough serum concentration for treating invasive methicillin-resistant staphylococcal infections. Pediatr Infect Dis J. 2013;32:1077-9.

M.J. González-Abad* y M. Alonso Sanz

Sección de Microbiología, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mjglezabad@yahoo.es
(M.J. González-Abad).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.07.010>