

### Bibliografía

1. Touza Pol P, Rey Galán C, Medina Villanueva JA, Martínez-Cambor P, López-Herce J, en representación del Grupo de Estudio del Fallo Renal Agudo de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos. Daño renal agudo grave en niños críticos: epidemiología y factores pronósticos. *An Pediatr (Barc)*. 2015;83:367-75.
2. López-Herce Cid J, Carrillo Álvarez A, Panadero Carlavilla E, Sánchez Sánchez C, Moral Torrero R, Bustinza Arriourtúa A. Técnicas de depuración extrarrenal continua venovenosa en neonatos y niños críticamente enfermos. *An Esp Pediatr*. 1998;49:39-45.
3. Raaijmakers R, Schröder CH, Gajjar P, Argent A, Nourse P. Continuous flow peritoneal dialysis: First experience in children with acute renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:311-8.
4. Sagy M, Silver P. Continuous flow peritoneal dialysis as a method to treat severe anasarca in children with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 1999;27:2532-6.

5. Amerling R, Winchester JF, Ronco C. Continuous flow peritoneal dialysis: Update 2012. *Contrib Nephrol*. 2012;176:205-15.
6. Freida P, Issad B. Continuous flow peritoneal dialysis: Assessment of fluid and solute removal in a high-flow model of fresh dialysate single pass. *Perit Dial Int*. 2003;23:348-55.

Georgina Armero\*, Sergio Benito, Susana Segura, Iolanda Jordan y Francisco José Cambra

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [garmero@hsjdbcn.org](mailto:garmero@hsjdbcn.org) (G. Armero).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.10.010>

### Dieta cetogénica como opción terapéutica en la epilepsia refractaria



### Ketogenic diet as a therapeutic option in refractory epilepsy

Sra. Editora:

La epilepsia refractaria (ER) es aquella en la que persiste un mal control de crisis a pesar del tratamiento anticonvulsivo. Representa un 25-30% de los casos de epilepsia, lo que plantea un gran desafío terapéutico desde el punto de vista médico<sup>1-6</sup>. Una de las opciones terapéuticas efectivas de la ER es la dieta cetogénica (DC)<sup>1-6</sup>. La DC consiste en una nutrición rica en grasa y pobre en proteínas e hidratos

de carbono, con el objetivo de producir aumento de cuerpos cetónicos<sup>1-6</sup>. Existen múltiples teorías sobre su mecanismo de acción, sin ser ninguna de ellas concluyente<sup>1-3,6</sup>.

A pesar de la popularidad conseguida en los últimos 20 años, queda pendiente de establecer un consenso universal sobre el manejo de la DC para obtener la máxima eficacia con los mínimos efectos secundarios y expandir su uso<sup>2</sup>.

El objetivo de nuestro estudio es evaluar la eficacia clínica, la tolerancia, el nivel de satisfacción de los padres y los efectos secundarios en pacientes con ER que han sido tratados con DC.

Se realizó un análisis descriptivo retrospectivo de los pacientes epilépticos tratados con DC en nuestro centro en los últimos 3 años.

La eficacia de la DC se evaluó en función del porcentaje de reducción de la frecuencia de crisis (> 75%, 74-50%, < 50% y sin respuesta). Se consideró una respuesta positiva cuando

Tabla 1 Características de los pacientes a estudio

Paciente (n.º)	Causa genética	Género	Edad de inicio	N.º crisis/día	Estatus previo a tratamiento	N.º total de FAE previos utilizados	Otro tratamiento no FAE previo
1	S. Dravet	♂	3-6 meses	> 50	Sí	5	γ globulina
2	S. Dravet	♂	3-6 meses	< 10	Sí	7	No
3	S. Rett	♀	3-6 meses	> 50	No	9	ACTH
4	Encefalopatía SCN2A	♂	< 1 mes	> 50	No	7	No
5	Encefalopatía multifocal dup 15q13.3	♂	4 años	< 10	Sí	3	Prednisolona
Causa estructural							
6	Infarto talámico	♂	4 años	20-50	No	7	γ globulina
7	Malformación del desarrollo cortical bihemiférica extensa	♂	3-6 meses	20-50	No	5	ACTH

♂: varón; ♀: mujer; ACTH: hormona adrenocorticotropa; Dup: duplicación; FAE: fármaco antiepiléptico; γ globulina: gammaglobulina; S.: síndrome.

los pacientes presentaron una reducción > 50% de las crisis basales.

El grado de satisfacción de los padres se valoró mediante encuesta, preguntando cuál había sido la categoría de agrado (mala, regular, buena, excelente).

Se recogieron un total de 7 niños (6 varones y una mujer).

Todos iniciaron su epilepsia antes de los 6 meses de vida, salvo los pacientes 5 y 6 que lo hicieron en torno a los 4 años.

En 5 pacientes la causa era genética: 2 síndromes de Dravet (paciente 1 y 2), un síndrome de Rett (paciente 3), una mutación en SCN2A (paciente 4) y una microduplicación 15 q13.3 (paciente 5). En 2 pacientes la epilepsia era lesional; un infarto talámico perinatal (paciente 6) y una malformación del desarrollo cortical bihemisférica y extensa (paciente 7).

Todos los pacientes habían recibido varios fármacos anti-epilépticos (FAE) previo a la DC de manera adecuada sin respuesta (3-5 FAE [43%], 6-8 FAE [43%] y más de 9 FAE [14%]) (tabla 1).

Los pacientes que mejor respuesta obtuvieron, con reducción de crisis > 75%, padecían diferentes alteraciones genéticas (2 síndromes de Dravet, una mutación del SCN2A y una microduplicación 15q13.3). Los casos que obtuvieron peores resultados, con un tiempo libre de crisis de menos de una semana, fueron un síndrome de Rett y un infarto talámico bilateral.

Los pacientes que habían padecido previamente un estado epiléptico (28,56%), no lo volvieron a presentar tras el inicio de la dieta. Tampoco se observó en aquellos que no lo habían padecido.

El grado de satisfacción de los familiares generalmente fue bueno. El motivo de finalización fue por decisión familiar en 2 pacientes y en el resto por ineficacia progresiva, a pesar de la buena respuesta inicial.

Los efectos secundarios más encontrados fueron los vómitos (42,85%) y el insomnio. Sin embargo, en 4 de los casos (3 de ellos con una ratio de dieta 3:1) no se registró ningún efecto adverso (tabla 2).

La DC es efectiva para la epilepsia refractaria (pero con un efecto limitado en el tiempo en la mayoría de los pacientes); de 7 casos tan solo uno sigue con dieta cetogénica, y en el resto su efectividad fue limitada en el tiempo tras una reducción de crisis inicial > 50% en > 70% de los pacientes<sup>1-6</sup>. Los pacientes con mutaciones genéticas fueron los que más se beneficiaron de la dieta, especialmente los pacientes con síndrome de Dravet, con una reducción de crisis > 75%<sup>2,4-6</sup>.

En los pacientes en los que se puso la dieta de manera precoz, tras probar menos número de FAE previos a la DC, la respuesta fue mejor que en aquellos que se puso tras varios años de evolución de la epilepsia y tras varios tratamientos antiepilepticos (> 6 FAE) probados.

Los efectos secundarios son similares a los descritos en la bibliografía<sup>2,6</sup>, siendo los vómitos la complicación más frecuente<sup>6</sup>. Ninguno de ellos fue causa de finalizar la dieta<sup>2</sup>. Con la ratio de dieta 3:1 se observaron menos efectos secundarios.

A pesar de ser un estudio retrospectivo, y con una muestra limitada, podemos concluir que la DC es eficaz en la ER. Sin embargo, son necesarios más estudios aleatorizados para mejorar su aplicación y evitar complicaciones.

**Tabla 2** Resumen de resultados del estudio

Paciente <sup>a</sup>	Ratio dieta	Estado cognitivo	Sueño	Disminución de n.º crisis	EEG	Estatus posterior a tto	Tiempo libre de crisis	Efectos secundarios	Duración de tto (meses)	Motivo de finalización	Satisfacción general
1	3:1	Leve mejoría	Empeoramiento	> 75%	Sin cambios	No	Un mes	Vómitos, irritabilidad, insomnio	13	Ineficacia posterior <sup>b</sup>	Muy buena
2	3:1	Gran mejoría	Gran mejoría	> 75%	No realizado	No	Un mes	Vómitos	9	No finalizada	Buena
3	3:1	Leve mejoría	Sin cambios	< 50%	Sin cambios	No	Una semana	Ninguno	12,5	Ineficacia posterior <sup>b</sup>	Moderada
4	4:1	Sin cambios	Sin cambios	> 75%	Sin cambios	No	3 meses	Ninguno	4	Ineficacia posterior <sup>b</sup>	Moderada
5	4:1	Sin cambios	Empeoramiento	> 75%	No realizado	No	Nulo	Vómitos, estreñimiento, trastorno de conducta alimenticia	2	Rechazo familiar	Mala
6	3:1	Sin cambios	Sin cambios	< 50%	Sin cambios	No	Nulo	Ninguno	3	Rechazo familiar	Mala
7	3:1	Gran mejoría	Sin cambios	50-75%	Sin cambios	No	3 meses	Ninguno	12	Ineficacia posterior <sup>**</sup>	Buena

EEG: electroencefalograma; Tto: tratamiento.

<sup>a</sup> Numeración de paciente en relación con la tabla previa.

<sup>b</sup> Eficacia inicial con reaparición/empeoramiento de las crisis posteriormente en el tiempo.

## Agradecimientos

A nuestros pacientes, que son quienes nos motivan a trabajar día a día. Por su sonrisa.

## Bibliografía

1. Halböök T, Sjölander, Amark P, Miranda M, BjurulfBjörn, Dahlin M. Effectiveness of the ketogenic diet used to treat resistant childhood epilepsy in Scandinavia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19:29–36.
2. Pablos-Sánchez T, Oliveros-Leal L, Núñez-Enamorado N, Camacho-Salas A, Moreno Villares JM, Simón-de las Heras R. Experiencia en el tratamiento con dieta cetogénica de la epilepsia refractaria en la edad pediátrica. *Rev Neurol*. 2014;58:55–62.
3. Kossoff EH, Wang HS. Dietary therapies for epilepsy. *Biomed J*. 2013;36:2–8.
4. Thamrongkol S, Vears DF, Bicknell-Royle J, Nation J, Draffin K, Stewart KG, et al. Efficacy of the ketogenic diet: Which epilepsies respond? *Epilepsia*. 2012;53:e55–9.
5. Nangia S, Caraballo RH, Kang HC, Nordli DR, Scheffer IE. Is the ketogenic diet effective in specific epilepsy syndromes? *Epilepsy Res*. 2012;100:252–7.
6. Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R., Rios V, Soraru A, Arroyo H, et al. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: Multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. *Seizure*. 2011;20:640–5.

Nerea Gorria Redondo<sup>a,\*</sup>, María Luz Angulo García<sup>a</sup>,  
María Montesclaros Hortigüela Saeta<sup>b</sup>  
y David Conejo Moreno<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

<sup>b</sup> Servicio de Neurología Infantil, Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [nereagorria@hotmail.com](mailto:nereagorria@hotmail.com),  
[ngorria@saludcastillayleon.es](mailto:ngorria@saludcastillayleon.es) (N. Gorria Redondo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.10.012>

## Enfermedad de Gaucher: tratamiento enzimático sustitutivo iniciado en la edad pediátrica. Experiencia de 20 años



### Gaucher disease: enzyme replacement treatment initiated at pediatric age; 20-year experience

Sra. Editora:

La enfermedad de Gaucher (EG) se origina por el déficit de la enzima beta glucosidasa ácida (GBA)<sup>1</sup>. La clasificación aceptada actualmente es: tipo 1 (no neuronopática, EG-1), tipo 2 (neuronopática aguda, EG-2) y tipo 3 (neuronopática crónica). Desde 1994, el tratamiento enzimático sustitutivo (TES) está disponible en España. Debido a la limitada experiencia con la que se cuenta con relación a su eficacia y seguridad a largo plazo, pensamos de interés describir la experiencia en un hospital infantil terciario en el que se empezó a utilizar esta terapia en cuanto estuvo disponible.

Se describe retrospectivamente la evolución de siete pacientes con EG (5 EG-1 y 2 EG-2) tratados en los últimos 20 años en el Hospital Infantil La Fe de Valencia. El diagnóstico fue confirmado mediante medición de la actividad de GBA en leucocitos (AGL) y estudio de mutaciones en el gen GBA. Al diagnóstico, y posteriormente cada año, se evaluaron peso, talla, IMC, grado de hepatomegalia-esplenomegalia, hemograma, hemostasia, quitotriosidasa, quimiocina ligando 18 (CCL18) y densitometría ósea de la columna. Se realizó resonancia magnética (RM) abdominal para evaluar el volumen hepático y el esplénico, calculando el múltiplo del valor normal<sup>2</sup>. En pacientes con afectación ósea se llevó a cabo RM de los huesos largos. El TSE se administró por infusión

intravenosa de 2 h cada 2 semanas en dosis de 60 UI/kg en pacientes con EG-1.

La **tabla 1** muestra la evolución de los 5 pacientes con EG-1. La edad al diagnóstico osciló entre los 22 meses y los 11 años. En todos los casos se encontraron células de Gaucher en el aspirado de médula ósea. El análisis genético detectó la mutación N370S en heterocigosis en 3 de los pacientes y la mutación L444P en 2. Todos los pacientes presentaron hepatoesplenomegalia y anemia. La hepatomegalia inicial era de 1,9 a 3,5 veces el volumen normal, y la esplenomegalia de 9 a 65 veces el volumen normal. Un paciente presentó lesiones por infarto óseo y 2 tenían fémures con forma de matraz de Erlenmeyer. La AGL osciló entre 0,26 y 2,87 nM/mg Prot.h (por debajo del 8% del valor control en todos los casos). Los pacientes 1 y 2 fueron tratados con alglucerasa entre 1995 y 1998 y, a partir de entonces, con imiglucerasa. Todos los pacientes mejoraron en peso y talla, y en los niveles de hemoglobina y plaquetas. El TSE redujo el volumen hepático hasta 3 veces, y el esplénico entre 4 y 5. Estas mejoras ocurrieron principalmente durante los primeros 12-24 meses de tratamiento. Los pacientes no requirieron transfusiones de sangre. En el año 2009, debido a una escasez en el suministro de imiglucerasa que duró 6 meses<sup>4</sup>, 2 pacientes empezaron a ser tratados con miglustat. Ambos mostraron un incremento en la quitotriosidasa y la CCL18; y los niveles de estos 2 biomarcadores se normalizaron al reintroducir el TSE a las dosis previas. Estos pacientes no presentaron afectación hematológica u ósea ni mostraron cambios en la hepatoesplenomegalia. En 4 pacientes con EG-1, el TSE se inició antes de los 10 años de edad (en 2 de ellos a los 2 años). Dos pacientes han recibido TSE durante 20 años y uno durante 13 años. En ningún caso hubo eventos adversos relacionados con el TSE, y en todos se alcanzaron y mantuvieron los objetivos terapéuticos<sup>5</sup>. La mutación N370S protege contra la afectación neurológica, mientras que la mutación L444P, presente en el 77% de los alelos de la EG neuronopática, aumenta el riesgo de esta