

# ACTA PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

 @actapediatrica

 facebook.com/ActaPediatica

www.actapediatrica.com

## SUMARIO

### 182 Originales

Utilidad de la calprotectina fecal en la enfermedad celiaca pediátrica  
*F. Clemente Yago, et al.*

188 Perfil de desarrollo en una cohorte de muy bajo peso al nacimiento  
*S. Couceiro Rosillo, et al.*

### 195 Nutrición infantil

Y ahora, si es preciso aumentar el contenido en energía y nutrientes en la alimentación de un lactante, ¿qué debo emplear?  
*M. Germán Díaz, et al.*

### 203 Formación e información en pediatría

Comunicación científica (XVI). Conocimientos básicos para leer (y escribir) un artículo científico (3): Material y métodos y Resultados  
*J. González de Dios, et al.*

## SOLO DISPONIBLE ON LINE

### e304 Originales

¿Qué opinan los niños sobre los payasos de hospital? Un estudio piloto realizado en niños hospitalizados  
*J.M. Ortigosa Quiles, et al.*

### e311 Dermatología pediátrica

Leishmaniasis cutánea como diagnóstico diferencial de un impétigo de evolución tórpida: a propósito de un caso  
*F.J. Gil Sáenz, et al.*

### e315 Notas clínicas

Hepatitis autoinmune, enfermedad celiaca y púrpura trombocitopénica idiopática en una niña de 4 años  
*J.C. Salazar Quero, et al.*

### e321 Piomiositis con sacroileítis asociada

*F.J. Canals Candela, et al.*

### e328 Hace 50 años "Acta Pediátrica Española" publicaba...

*I. Villa Elizaga*

## CONTENTS

### 182 Originals articles

Usefulness of the faecal calprotectin on the pediatric coeliac disease  
*F. Clemente Yago, et al.*

188 Developmental profile of a cohort of very low birth weight  
*S. Couceiro Rosillo, et al.*

### 195 Nutrition and children

And now, if we need to increase the calorie and protein content in an infant feeding, which is the best choice?  
*M. Germán Díaz, et al.*

### 203 Education and information in pediatrics

Scientific communication (XVI). Basic knowledge to read (and write) a scientific paper (3): Material and methods and Results  
*J. González de Dios, et al.*

## ONLY AVAILABLE ON LINE

### e304 Originals articles

Children's views about clowns in hospitals: a pilot study with hospitalized children  
*J.M. Ortigosa Quiles, et al.*

### e311 Pediatric dermatology

Cutaneous leishmaniasis as differential diagnosis of impetigo with torpid evolution: a case report  
*F.J. Gil Sáenz, et al.*

### e315 Clinical notes

Autoimmune hepatitis, celiac disease and idiopathic thrombocytopenic purpura in 4 year old girl  
*J.C. Salazar Quero, et al.*

### e321 Pyomyositis with associated sacroiliitis

*F.J. Canals Candela, et al.*

### e328 Fifty years ago "Acta Pediátrica Española" published...

*I. Villa Elizaga*

Beneficios  
Clínicamente  
Probados



**PROTECCIÓN Nestlé**  
Demostrada para **TODOS** los bebés



# La leche materna es el mejor alimento

¿Qué podemos hacer cuando la lactancia materna no es posible?

Nestlé, con más de 145 años de experiencia, te ofrece la nutrición más avanzada para dar el mejor inicio de la vida a los bebés.

**La leche materna contiene probióticos, NIDINA 1 Premium también.**



- **Refuerza** el sistema inmunitario<sup>1</sup>
- **Previene** los trastornos gastrointestinales y la dermatitis del pañal<sup>2</sup>
- **Mantiene** una flora intestinal saludable

**Con bífidos B<sub>L</sub> aprobado por la AESAN\* y la FDA\*\***



**Nestlé**

Alimentos infantiles

1. Mohan R y cols. *J Clin Microbiol* 2006;44:4025-31  
2. Chouraqui JP y cols. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:288-92

\*AESAN: Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición  
\*\* FDA: Food and Drug Administration (EE.UU.)

**Documentación destinada a los profesionales de la salud**

La nutrición en los  
**1.000 primeros días es clave para la salud futura de los bebés**

**NOTA IMPORTANTE:** La leche materna es el mejor alimento para el lactante durante los primeros meses de su vida y, cuando sea posible, será preferible a cualquier otra alimentación.

# PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

VOLUMEN 72, N° 9 OCTUBRE 2014

Fundada en el año 1943 por los Dres.: C. Sáinz de los Terreros, S. Cavengt, J. de Bosch Marín y L. Navas Migueloa

Director honorífico: Prof. I. Villa Elízaga

## Director y Editor

J. Dalmau Serra  
Hospital Infantil La Fe (Valencia)

## Subdirector

J.M. Moreno Villares  
Hospital Doce de Octubre (Madrid)

## Coordinadores secciones:

### Dermatología pediátrica

J.M. Hernanz  
Hospital Infanta Leonor (Madrid)

### Nutrición infantil

J. Dalmau Serra

### Formación e información en pediatría

J. González de Dios  
Hospital General Universitario de Alicante

### Enfermedades infecciosas pediátricas

J. Díez Domingo  
CSISP: Área de Investigación en Vacunas (Valencia)

Edita:  Mayo  
EDICIONES MAYO, S.A.

www.edicionesmayo.es  
e-mail: actapediatria@edicionesmayo.es

## Redacción y Administración

Aribau, 168-170, 08036 Barcelona.  
Tel.: 932 090 255.

Coordinación editorial: Mónica Noguero

## Publicidad

Barcelona: Aribau, 168-170  
08036 Barcelona. Tel.: 932 090 255  
Cristina Alquézar  
E-mail: calquezar@edicionesmayo.es  
Madrid: Condado de Treviño, nº 9  
28033 Madrid. Tel.: 914 115 800.  
Silvia Estebarán  
E-mail: sestebaran@edicionesmayo.es

Diseño: Xavier Noguera

Impresión: Sorpama

Depósito legal: M. 3870-1958  
ISSN 0001-6640

Suscripción anual 95,36 euros.  
(I.V.A. incluido)

España y Portugal.

Otros países 128 euros.

Precio médicos residentes

73,75 euros.

Control voluntario de la difusión por



©Ediciones Mayo, S.A.

Reservados todos los derechos. Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos, aun citando la procedencia, sin la autorización del editor

## Consejo Editorial / Editorial Board

V. Alzina de Aguilar  
(Pamplona)

J. Ardura Fernández (Valladolid)

J. Argemí Renom (Barcelona)

F. Balboa de Paz (Madrid)

A. Bautista Casasnovas

(Santiago de Compostela)

M. Bueno Sánchez (Zaragoza)

A. Camacho Salas (Madrid)

J. Campos Castelló (Madrid)

A. Carrascosa Lezcano

(Barcelona)

E. Casado de Frías (Madrid)

M. Casanova Bellido (Cádiz)

M. Castro Gago

(Santiago de Compostela)

M. Cruz Hernández (Barcelona)

A. Delgado Rubio (Madrid)

E. Doménech Martínez

(Sta. Cruz de Tenerife)

T. Durá Travé (Pamplona)

J.M. Fraga Bermúdez

(Santiago de Compostela)

M. García Fuentes (Santander)

Á. Gil Hernández (Granada)

J. González Hachero (Sevilla)

D. González Lamuño

(Santander)

M. Hernández Rodríguez

(Salamanca)

P. Jara Vega (Madrid)

R. Jiménez González (Barcelona)

S. Málaga Guerrero (Oviedo)

V. Martínez Suárez (Gijón)

A. Martínez Valverde (Málaga)

J.A. Molina Font (Granada)

M.A. Muñoz-Fernández

(Madrid)

J. Narbona García (Pamplona)

A. Nieto García (Valencia)

J. Peña Guitián

(Santiago de Compostela)

A. Polaino-Lorente (Madrid)

I. Polanco Allué (Madrid)

M. Pombo Arias

(Santiago de Compostela)

J. Quero Jiménez (Madrid)

C. Ribes-Koninckx (Valencia)

L. Ros Mar (Zaragoza)

S. Ruiz Company (Valencia)

F. Sánchez-Valverde Visus

(Pamplona)

P. Sanjurjo (Bilbao)

L. Sierrasesúmagu (Pamplona)

R. Tojo Sierra

(Santiago de Compostela)

J.C. Vitoria (Bilbao)

I. Vitoria Miñana (Valencia)

## Consejo Editorial Internacional / International Editorial Board

G. Arce (Costa Rica)

O. Brunser (Chile)

J.M. Camarena (México)

A. Cedrato (Buenos Aires)

N. Cordeiro Ferreira (Lisboa)

F.J. de Nobrega (Brasil)

N. Fejerman (Buenos Aires)

G. Gordillo (México)

A. Marcio Lisboa

(Brasília, Brasil)

F. Monckeberg

(Santiago de Chile)

C.M. Montero Brens

(Santo Domingo)

J.L. Peña (Montevideo)

Z.M. Sfaello

(Córdoba, Argentina)

L. Torregrosa (México)

R. Uauy (Chile)

L. Velasques (México)

Las opiniones y juicios expresados en los artículos publicados en *Acta Pediátrica Española* son de los autores, y no necesariamente del Consejo Editorial, la Dirección de la Revista ni las instituciones patrocinadoras de la misma, por lo que declinan cualquier responsabilidad sobre dicho material. Por otra parte, ni el Consejo Editorial, ni la Dirección de la Revista, ni Ediciones Mayo garantizan o apoyan ningún producto que se anuncie en la Revista, ni garantizan las afirmaciones realizadas por el fabricante sobre dicho producto.

Revista indexada en EMBASE/Excerpta Medica, en el Índice Médico Español, Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC databases), SERLINE, Health Sciences Serials, Science Plus e Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud (IBECS)

 ProQuest  
COMPANY

Los originales deben remitirse a: Acta Pediátrica Española.  
Ediciones Mayo, S.A. Aribau, 168-170, 5.º. 08036 Barcelona. Teléfono: 93 209 02 55. Fax: 93 202 0271.  
Correo electrónico: [actapediatria@edicionesmayo.es](mailto:actapediatria@edicionesmayo.es)

# PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

VOLUMEN 72, N° 9 OCTUBRE 2014

## SUMARIO

### 182 Originales

Utilidad de la calprotectina fecal en la enfermedad celiaca pediátrica

*F. Clemente Yago, F. Clemente Bellido, O. Manrique Moral, E. Pérez Lledó*

### 188 Perfil de desarrollo en una cohorte de muy bajo peso al nacimiento

*S. Couceiro Rosillo, I. Palazón Azorín, C.J. Van der Hofstadt Román, J. Rodríguez Marín*

### 195 Nutrición infantil

Y ahora, si es preciso aumentar el contenido en energía y nutrientes en la alimentación de un lactante, ¿qué debo emplear?

*M. Germán Díaz, J.M. Moreno Villares, J. Dalmau Serra*

### 203 Formación e información en pediatría

Comunicación científica (XVI). Conocimientos básicos para leer (y escribir) un artículo científico (3): Material y métodos y Resultados

*J. González de Dios, M. González-Muñoz, A. Alonso-Arroyo, R. Aleixandre-Benavent*

## SOLO DISPONIBLE ON LINE

### e304 Originales

¿Qué opinan los niños sobre los payasos de hospital?

Un estudio piloto realizado en niños hospitalizados

*J.M. Ortigosa Quiles, A. Riquelme Marín, H. Álvarez Soto, I. Sánchez Piñera, M.J. Astillero Fuentes*

### e311 Dermatología pediátrica

Leishmaniasis cutánea como diagnóstico diferencial de un impétigo de evolución tórpida: a propósito de un caso

*F.J. Gil Sáenz, M. Fernández Galar, G. Durán Urdaniz, B. Martínez Ruiz, L. Zanduetta Pascual, J. Gimeno Ballester*

### e315 Notas clínicas

Hepatitis autoinmune, enfermedad celiaca y púrpura trombocitopénica idiopática en una niña de 4 años

*J.C. Salazar Quero, A. Rodríguez Martínez, M. Rubio Murillo, B. Espín Jaime, A. Pizarro Martín*

### e321 Piomiositis con sacroileítis asociada

*F.J. Canals Candela, M.Á. Fuentes Castelló, J. Abad Linares, M. Beneyto Lluch, F. Vargas Torcal*

### e328 Hace 50 años "Acta Pediátrica Española" publicaba...

*I. Villa Elízaga*

## CONTENTS

### 182 Originals articles

Usefulness of the faecal calprotectin on the pediatric coeliac disease

*F. Clemente Yago, F. Clemente Bellido, O. Manrique Moral, E. Pérez Lledó*

### 188 Developmental profile of a cohort of very low birth weight

*S. Couceiro Rosillo, I. Palazón Azorín, C.J. Van der Hofstadt Román, J. Rodríguez Marín*

### 195 Nutrition and children

And now, if we need to increase the calorie and protein content in an infant feeding, which is the best choice?

*M. Germán Díaz, J.M. Moreno Villares, J. Dalmau Serra*

### 203 Education and information in pediatrics

Scientific communication (XVI). Basic knowledge to read (and write) a scientific paper (3): Material and methods and Results

*J. González de Dios, M. González-Muñoz, A. Alonso-Arroyo, R. Aleixandre-Benavent*

## ONLY AVAILABLE ON LINE

### e304 Originals articles

Children's views about clowns in hospitals:

a pilot study with hospitalized children

*J.M. Ortigosa Quiles, A. Riquelme Marín, H. Álvarez Soto, I. Sánchez Piñera, M.J. Astillero Fuentes*

### e311 Pediatric dermatology

Cutaneous leishmaniasis as differential diagnosis of impetigo with torpid evolution: a case report

*F.J. Gil Sáenz, M. Fernández Galar, G. Durán Urdaniz, B. Martínez Ruiz, L. Zanduetta Pascual, J. Gimeno Ballester*

### e315 Clinical notes

Autoimmune hepatitis, celiac disease and idiopathic thrombocytopenic purpura in 4 year old girl

*J.C. Salazar Quero, A. Rodríguez Martínez, M. Rubio Murillo, B. Espín Jaime, A. Pizarro Martín*

### e321 Pyomyositis with associated sacroiliitis

*F.J. Canals Candela, M.Á. Fuentes Castelló, J. Abad Linares, M. Beneyto Lluch, F. Vargas Torcal*

### e328 Fifty years ago "Acta Pediátrica Española" published...

*I. Villa Elízaga*



# EQUASYM<sup>®</sup>

Metilfenidato Hidrocloruro  
Cápsulas duras de Liberación Modificada

**5 PRESENTACIONES DISPONIBLES  
PARA EL TRATAMIENTO DEL TDAH<sup>1</sup>**



Sistema de liberación 30:70<sup>1</sup>

*Porque cada niño  
con TDAH es diferente,*

# EQUASYM<sup>®</sup>

*Cuenta con 5 presentaciones  
que permiten adaptar el  
tratamiento a las necesidades  
de cada niño<sup>1-3</sup>*



Bibliografía. 1. Ficha técnica de Equasym<sup>®</sup>. 2. Monografía de producto. 3. Döpfner M et al. Observational trials in ADHD – the Observation of Safety and Effectiveness of EquasymXL<sup>®</sup> in Routine Care (OBSEER) study. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2011;20(Suppl. 2).

Metilfenidato está indicado como parte de un programa integral para el tratamiento de los niños con TDAH mayores de 6 años, cuando otras medidas por sí mismas han resultado ser insuficientes. El tratamiento debe estar supervisado por un especialista en trastornos del comportamiento en niños. Es necesario realizar un screening antes del tratamiento y monitorizar durante el seguimiento. Antes de su prescripción debe consultarse la ficha técnica actualizada del producto.



## ORIGINAL

### ¿Qué opinan los niños sobre los payasos de hospital? Un estudio piloto realizado en niños hospitalizados

J.M. Ortigosa Quiles, et al.

*Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamientos Psicológicos. Facultad de Psicología. Universidad de Murcia*

La implantación de los payasos de hospital en el quehacer diario de los hospitales se enmarca dentro de la labor de diferentes profesionales con el fin de atender el estado emocional del niño hospitalizado. El presente trabajo muestra los resultados de una encuesta sobre el valor y la repercusión que la actuación de los payasos de hospital tiene sobre el estado emocional del niño.

**Palabras clave:** Afecto positivo, hospital, humor, niños, payasos.

## DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

### Leishmaniasis cutánea como diagnóstico diferencial de un impétigo de evolución tórpida: a propósito de un caso

F.J. Gil Sáenz, et al.

*Servicio de Pediatría. Hospital «García Orcoyen». Estella (Navarra)*

La leishmaniasis cutánea es una enfermedad zoonótica causada por parásitos del género *Leishmania*. El diagnóstico de sospecha de esta patología es clínico y el diferencial muy amplio, por lo que habitualmente precisa la realización de una biopsia cutánea y un diagnóstico anatomopatológico. Los autores presentan el caso de un paciente de 12 años de edad que fue diagnosticado tras varios tratamientos erróneos.

**Palabras clave:** Zoonosis, leishmaniasis cutánea, antimonio de meglumina.

## NOTAS CLÍNICAS

### Hepatitis autoinmune, enfermedad celiaca y púrpura trombocitopénica idiopática en una niña de 4 años

J.C. Salazar Quero, et al.

*Unidad de Digestivo Infantil. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Hospitales Universitarios «Virgen del Rocío». Sevilla*

La hepatitis autoinmune y la enfermedad celiaca son dos entidades de base inmune con demostrada relación entre sí. Se han descrito casos de presentación de hepatitis autoinmune junto con púrpura trombocitopénica idiopática, así como de enfermedad celiaca junto con púrpura trombocitopénica idiopática. Los autores presentan el caso de una niña de 4 años que muestra un cuadro de anemia ferropénica y púrpura trombocitopénica idiopática, junto con enfermedad celiaca y hepatitis autoinmune.

**Palabras clave:** Hepatitis autoinmune, enfermedad celiaca, púrpura trombocitopénica idiopática.

### Piomiositis con sacroileítis asociada

F.J. Canals Candela, et al.

*Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Elche (Alicante)*

La piomiositis es la infección por bacterias del músculo esquelético, infrecuente pero con una incidencia en aumento, por lo que se debe tener en cuenta a la hora de realizar el diagnóstico diferencial de la impotencia funcional febril en los miembros inferiores en la edad pediátrica. Los autores presentan el caso de una niña diagnosticada de piomiositis con sacroileítis asociada tratada en nuestro hospital, y se ha realizado una revisión bibliográfica a propósito del tema.

**Palabras clave:** Piomiositis, sacroileítis, fiebre con impotencia funcional.

# Ecus Care

## El colchón que ayuda a prevenir la plagiocefalia

Su **núcleo interno** alivia la presión en la cabeza del niño en los meses de mayor incidencia.



### Presión

Reduce en un **70%** la presión que ejerce la cabeza del bebé sobre el colchón.



### Topping

La **Oxígena técnica** actúa como cientos de micromuelles adaptándose a la presión de cada punto del cuerpo y la cabeza del bebé.



### Antiácaros

Tratamiento **antiácaros** y **antibacteriano** en todos los tejidos.



### Transpirabilidad

Los **canales de aireación** permiten fluir el aire libremente a través del colchón, reduciendo casi totalmente el riesgo de asfixia.

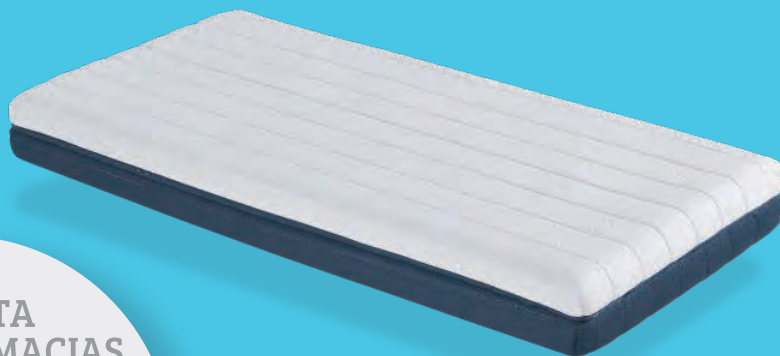


### Tejido 3D Superfoft

**Altamente transpirable** pero con una suavidad inigualable que permitirá al bebé dormir plácidamente.

De **0 a 24 meses** los bebés pasan de **12 a 16 horas** en posición supina. La **prevención** es la mejor manera de evitar la aparición y el desarrollo del **síndrome de cabeza plana**.

Descarga un informe completo sobre plagiocefalia en [www.ecussleep.com/informe](http://www.ecussleep.com/informe)



DE VENTA  
EN FARMACIAS



ecus<sup>®</sup>  
care

[www.ecussleep.com/ecuscare](http://www.ecussleep.com/ecuscare)

# Utilidad de la calprotectina fecal en la enfermedad celiaca pediátrica

F. Clemente Yago<sup>1</sup>, F. Clemente Bellido<sup>2</sup>, O. Manrique Moral<sup>1</sup>, E. Pérez Lledó<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Medicina Digestiva Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante.

<sup>2</sup>Alumno de 6.º grado de Medicina. Universidad Católica San Vicente Ferrer. Valencia

## Resumen

**Introducción:** El objetivo del presente estudio es analizar el comportamiento de la calprotectina fecal en los pacientes pediátricos con enfermedad celiaca, comparando sus niveles mientras recibían dieta con y sin gluten. También se han incluido en la comparación pacientes sanos y con diversas patologías digestivas no inflamatorias.

**Material y métodos:** Se han recogido muestras de heces de pacientes celíacos con diagnóstico *de novo* (con gluten) y pacientes en seguimiento (sin gluten). Se incluyeron en el grupo control niños sanos sin patología digestiva y otros con diversos trastornos digestivos no diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal.

**Resultados:** La calprotectina fecal fue significativamente más alta en los pacientes celíacos que recibieron una dieta con gluten ( $119,2 \pm 122,6 \mu\text{g/g}$ ) que en los que recibieron una dieta sin gluten ( $21,5 \pm 24,7 \mu\text{g/g}$ ). Estos últimos presentaron valores similares al grupo control sano.

**Conclusiones:** La calprotectina fecal está elevada en los pacientes celíacos con ingesta de gluten respecto a los celíacos con dieta sin gluten y los pacientes sanos. Este marcador podría usarse para la detección precoz de la ingesta de gluten.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Calprotectina fecal, enfermedad celiaca, niños

## Abstract

**Title:** Usefulness of the faecal calprotectin on the pediatric coeliac disease

**Introduction:** The objective of the present research is to study the behavior of the faecal calprotectin in the pediatric coeliac disease, comparing its levels while receiving a diet with and without gluten. For the comparison, there were also included healthy children, and patients with diverse non-inflammatory digestive pathologies.

**Materials and methods:** There have been collected stool samples from *de novo* coeliac patients (with gluten) and from follow-up coeliac patients (without gluten). As control groups, there were included healthy children without any digestive pathology and others with diverse digestive non-diagnosed disorders from the inflammatory bowel disease.

**Results:** The faecal calprotectin was significantly higher in the coeliac patients with gluten ( $119.2 \pm 122.6 \mu\text{g/g}$ ) than in the patients with the gluten-free diet ( $21.5 \pm 24.7 \mu\text{g/g}$ ). The later showed similar values to those in the healthy control group.

**Conclusions:** The faecal calprotectin is higher in the coeliac patients with gluten ingestion than in the coeliac patients with the gluten-free diet and in the healthy group. This could be used as a marker for early detection of gluten ingestion.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Faecal calprotectin, coeliac disease, children

## Introducción

La determinación de la concentración de la calprotectina fecal se está afianzando en los últimos años como un nuevo marcador útil de las patologías gastrointestinales, entre las que se incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), el cáncer colorrectal, la cirrosis hepática, la enteropatía alcohólica y la pancreatitis crónica. Diversos estudios demuestran que existe una asociación entre los niveles de calprotectina y el grado de inflamación, por lo que puede usarse para monitorizar la respuesta al tratamiento y predecir el riesgo de recidivas<sup>1,2</sup>.

La calprotectina es una proteína fijadora de calcio y cinc que pertenece a la familia de las proteínas S-100. Su estructura molecular consiste en un heterotrímero de 36,5 kD formada por dos cadenas pesadas de 14 kD y una cadena liviana de 8 kD, todas no glucosiladas<sup>3,4</sup>. Cada cadena une dos iones de calcio y uno de cinc. La unión del calcio permite que la proteína forme complejos no covalentes tipo di-, tri- y tetrameros, formación que le confiere resistencia a la proteólisis<sup>4</sup>.

La calprotectina constituye entre el 40 y el 60% de las proteínas citosólicas de los neutrófilos, y se distribuye entre una

Fecha de recepción: 18/03/14. Fecha de aceptación: 31/03/14.

**Correspondencia:** F. Clemente Yago. Unidad de Medicina Digestiva Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Pintor Baeza, 12. 03010 Alicante. Correo electrónico: clemente\_fer@gva.es



fracción localizada en los gránulos primarios y secundarios y otra localizada libre en el citosol y asociada a los fosfolípidos de la membrana celular. También se encuentra, en menor proporción, en monocitos, macrófagos, queratinocitos, líneas celulares pancreáticas, células glandulares traqueales y epitelios estratificados, como el que recubre la lengua, el esófago y la cavidad bucal.

Se ha demostrado *in vitro* que tiene un efecto bacteriostático, fungiestático y antiproliferativo de células tumorales<sup>4,5</sup>. Su actividad inmunológica es de tipo directo antimicrobiano, así como movilizadora y activadora de los leucocitos granulocíticos (especialmente de los neutrófilos). También tiene efectos sobre la activación endotelial, la estimulación de la producción de anticuerpos y la estimulación del metabolismo de lípidos autocoides eicosanoides derivados del ácido araquidónico, e incluso posee actividad antineoplásica.

La enfermedad celiaca es una enfermedad sistémica de mecanismo inmune, desencadenada por el gluten y otras prolaminas, que afecta a individuos susceptibles genéticamente caracterizados por la presencia de determinados haplotipos del sistema mayor de histocompatibilidad, concretamente los fenotipos HLA DQ2 y DQ8. La enfermedad celiaca se diagnostica por la presencia en pacientes, con mayor o menor expresión clínica, de anticuerpos contra la enzima transglutaminasa tisular (Ac TGTt) y de anticuerpos contra las formas deaminadas de péptidos de la gliadina (fracción tóxica del gluten rica en glutamina) (AGA), más la demostración de la existencia de una enteropatía sensible al gluten.

No existen muchos estudios que describan el comportamiento de la calprotectina fecal en las distintas etapas de la celiaquía, pero, al tratarse de una patología con gran desestructuración intestinal<sup>2</sup>, cabría esperar diferencias en sus concentraciones en los pacientes celíacos con o sin ingesta de gluten. Éste es el objetivo del presente estudio.

## Material y métodos

El estudio se llevó a cabo en la Unidad de Medicina Digestiva Infantil del Hospital General Universitario de Alicante, entre julio de 2012 y septiembre de 2013, en un total de 198 pacientes repartidos en los siguientes grupos:

- Grupo A. Pacientes celíacos. En este grupo se han incluido los pacientes en fase de seguimiento en la Unidad diagnosticados de enfermedad celiaca según los criterios de Praga modificados en 2012<sup>6</sup>. Todos tenían al menos una biopsia compatible. Se subdividió en dos grupos: A1 pacientes celíacos que recibían dieta sin gluten, asintomáticos, con buen control de la enfermedad y con marcadores serológicos normales, y A2 formado por pacientes con ingesta de gluten al ser diagnósticos *de novo*.
- Grupo C, o grupo control. También subdividido en dos grupos: CD, en el que se incluyeron pacientes seguidos en la unidad de digestivo infantil por problemas digestivos no celíacos y

**TABLA 1**

### Grupos de estudio

Descripción	Grupo	Pacientes (n)
Celíacos	A	59
Sin gluten	A1	44
Con gluten	A2	15
Control	C	139
Otras patologías digestivas	CD	106
Sanos	CS	33

no EI, y grupo CS, compuesto por pacientes pediátricos de los servicios de cirugía y traumatología infantil sin evidencia de enfermedad gastrointestinal.

El número de pacientes de cada grupo se especifica en la tabla 1.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les revisó su historia clínica buscando patologías no digestivas o consumo de medicamentos que pudieran alterar los resultados de la calprotectina fecal. En caso de presentar alguna de estas circunstancias, se les excluyó del estudio.

Se recogieron de cada paciente los datos de edad, sexo, niveles de calprotectina en heces, valores de los parámetros de inflamación mediante la determinación de la proteína C reactiva, y velocidad de sedimentación y serología de celiaquía mediante anticuerpos antigliadina y Ac TGTt.

Los parámetros de cada caso se pasaron a una tabla de Excel, y los datos estadísticos se analizaron con el programa SPSS. Se determinaron las medias y la desviación estándar (DE) de los parámetros estudiados, y se aplicaron los test de *t* de Student y del análisis de la varianza (ANOVA).

### Determinación de la calprotectina en heces

Las heces se recogieron en contenedores de polivinilo de uso habitual en la clínica, ya que la calprotectina tiene la ventaja de que es muy estable incluso hasta 1 semana después de recogida<sup>7</sup>. La determinación se realizó por medio de un método de inmunoensayo fluorométrico automatizado en el aparato Phadia 250 (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Suecia). La determinación es cuantitativa en un intervalo de medición de 15 a 3.000 µg/g.

En cuanto a los marcadores serológicos de celiaquía utilizados en el presente estudio, los anticuerpos antigliadina y Ac TGTt se determinaron mediante una técnica estándar de laboratorio clínico, concretamente por Elisa marca EliA Gliadin DP IgA e IgG para los anticuerpos antigliadina, y Phadia Celikey IgG e IgA para los Ac TGTt.

## Resultados

Se incluyeron 59 pacientes en el grupo A de pacientes celíacos, 40 mujeres y 19 varones (tabla 2). La media de edad de los pacientes era de 6,8 años (rango: 1,8-14,7). De ellos, 15 pa-

TABLA 2

**Datos demográficos de los grupos de estudio**

Grupo	Pacientes (número de muestras)	Media de edad (DE), años	Mediana (años)	Rango de edad (años)	Sexo V/M
A	59	6,8 (2,1)	6,2	1,8-14,7	19/40
A1	44	7,3 (2,9)	6,3	4,2-8,9	16/28
A2	15	5,5 (3,3)	3,8	1,8-12	3/12
C	139	8,6 (4,3)	9,2	0,6-15,2	65/74
CD	106	9,1 (4,3)	10,1	0,6-15,2	50/56
CS	33	7,2 (3,7)	5,9	1,4-15,1	15/18

DE: desviación estándar; M: mujer; V: varón

TABLA 3

**Resultados del grupo de pacientes celíacos. Media (desviación estándar)**

Grupo	Edad (años)	Calprotectina ( $\mu\text{g/g}$ heces)	Ac anti-TGt ( $\text{UI}/100 \text{ mL}$ )	Ac anti gliadina ( $\text{UI}/100 \text{ mL}$ )
A	6,8 (2,1)	46,8 (72,4)	48,8 (72,3)	30,4 (57,5)
A1	7,3 (2,9)	21,5 (24,7)	13,8 (45,1)	4,4 (11,7)
A2	5,5 (3,3)	119,2 (122,6)	102,7 (70,4)	75,3 (76,7)
Test de la t	0,06 (NS)	0,008	0,0005	0,006

Ac: anticuerpos; NS: no significativo.

cientes (12 mujeres) se incluyeron en el grupo de celíacos en contacto con gluten, al ser pacientes de nuevo diagnóstico (subgrupo A2). Éstos tenían una media de edad de 5,5 años (rango: 1,8-12). Los restantes 44 pacientes, también con predominio de mujeres (28 frente a 16 varones), eran celíacos ya diagnosticados y presentaban un estado clínico, somatométrico y analítico normal (subgrupo A1). Su media de edad resultó ligeramente mayor, de 7,3 años (test de la t: 0,06, no significativo [NS]).

En la tabla 3 se recogen los resultados de la calprotectina fecal y la serología en ambos subgrupos. Se observa que los pacientes en contacto con gluten (A2) presentan valores de calprotectina significativamente más elevados que los pacientes con un buen control de la enfermedad.

Los pacientes celíacos que ingerían gluten presentaron unos valores medios de Ac TGt de 102,7 UI/100 mL, significativamente más elevados que los de los pacientes que seguían dieta sin gluten (13,8 UI/100 mL). Los anticuerpos anti gliadina mostraron también diferencias significativas entre ambos grupos: 4,4 frente a 75,3 UI/100 mL, respectivamente.

Se establecieron dos grupos de controles para la comparación de los resultados obtenidos. Por una parte, se incluyó un total de 33 niños sanos reclutados en las consultas de cirugía y traumatología infantil con ausencia de enfermedad digestiva de cualquier tipo. Este grupo, denominado CS, o de controles sanos, tenía una media de edad de 7,2 años, comparable a la del grupo de pacientes celíacos; el resto de características del grupo se recogen en la tabla 2. La calprotectina media obtenida en estos pacientes fue de 16,7 (DE= 3,5)  $\mu\text{g/g}$  de heces; por

TABLA 4

**Valores de calprotectina en los distintos subgrupos de control digestivo. Media (desviación estándar)**

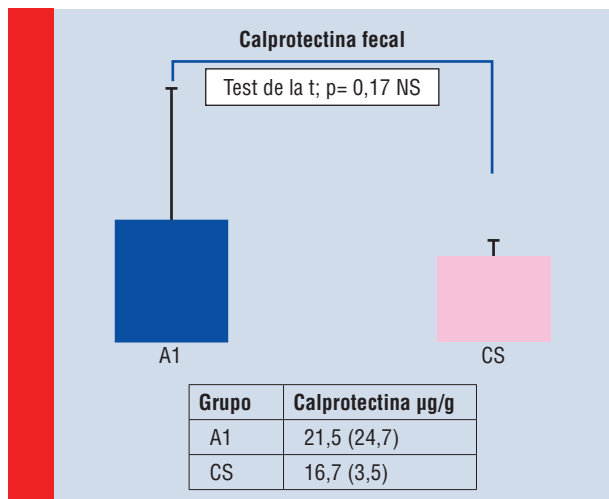
Grupo	Número de casos	Edad (años)	Calprotectina ( $\mu\text{g/g}$ heces)
Total	106	9,1 (4,3)	134,2 (283,4)
Alergias	9	5,1 (4,1)	172,1 (199,7)
Funcional	62	10,6 (3,4)	47,7 (109,3)
Infeccioso	18	4,8 (4,3)	121,4 (119,2)
Inflamatorio no EII	11	10,2 (3,2)	576,5 (632,7)
Otros	6	10,7 (4,7)	198,5 (311,3)

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

tanto, el valor considerado límite superior de lo normal, o punto de corte (media  $\pm$  2 DE), sería de 23,3  $\mu\text{g/g}$ .

Por otra parte, se solicitó la determinación de calprotectina a un grupo de 106 pacientes en periodo de seguimiento en la Unidad de Medicina Digestiva Infantil del Hospital General Universitario con diagnósticos distintos a los de enfermedad celíaca y de EII (tabla 4). Estos pacientes formaron el grupo CD, o de control digestivo.

Se identificaron, en función del estudio retrospectivo de las historias clínicas, 9 pacientes afectados de alergia alimentaria con manifestaciones digestivas (vómitos, diarrea, dolor abdominal, etc.). El grupo más numeroso de pacientes fue el de los que cumplían los criterios de trastornos digestivos funcionales de acuerdo con el consenso de Roma III<sup>B</sup>. Los pacientes fueron



**Figura 1.** Comparación de las cifras de calprotectina fecal entre los pacientes celiacos en fase de remisión sin contacto con gluten (A1) y los niños sanos incluidos en el grupo control (CS)

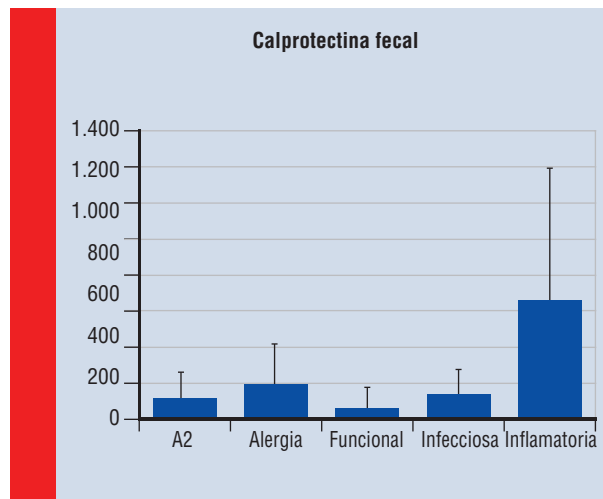
diagnosticados de dolor abdominal crónico o recurrente funcional, estreñimiento crónico funcional, dispepsia funcional o vómitos funcionales. Estos niños (n= 62) se agruparon bajo el epígrafe «funcional». En tercer lugar, se recogieron 18 resultados de calprotectina obtenidos de casos de gastroenteritis o enterocolitis infecciosas. Se clasificaron como subgrupo «infeccioso». Por otra parte, hubo 11 casos con cuadros de ileítis o enteritis que no cumplían criterios de EII, y se incluyeron como un subgrupo inflamatorio no EII. Los 6 casos restantes, que no se pudieron englobar en ninguno de los anteriores subgrupos, se agruparon como «otros»: 2 gastritis antrales, 1 gastritis crónica *Helicobacter pylori* positiva, 1 pólipo colónico, 1 gingivoestomatitis herpética, que mostró unas cifras de calprotectina fecal muy elevadas (822 µg/g) que se normalizaron junto con la mejoría de la afectación oral, y 1 duodenitis inespecífica.

El test ANOVA de un factor entre los distintos subgrupos ofrece un valor f de 11,5, lo cual resulta estadísticamente significativo ( $p < 0,0001$ ), por lo que se rechaza la hipótesis de que las medias sean iguales.

No se encontraron diferencias respecto a la calprotectina fecal entre el grupo de celiacos sin ingesta de gluten y el grupo de controles sin patología digestiva (CS) (figura 1).

Por otra parte, se compararon los resultados de calprotectina en el grupo de celiacos con ingesta de gluten (A2) con los del grupo de control digestivo (figura 2). En este caso se excluyó al subgrupo de «otros» por tratarse de pacientes de etiologías diversas.

El test ANOVA en este caso también indica que las medias de cada grupo son diferentes de forma estadísticamente significativa.



**Figura 2.** Comparación de medias y desviación estándar entre el grupo de pacientes celiacos en contacto con gluten (A2) y el resto de pacientes con patología digestiva y sin enfermedad inflamatoria intestinal (CD)

## Discusión

Los resultados de la calprotectina fecal obtenidos en los pacientes celiacos muestran unos valores significativamente más altos en los niños con ingesta de gluten. Así, el subgrupo A2 mostró unos valores de calprotectina media de 119,2 µg/g, frente a los 21,5 µg/g de los niños sin gluten, de forma que al aplicar el test de la t de Student se rechaza la hipótesis nula de igualdad de medias ( $p = 0,008$ ). Estos resultados concuerdan con los escasos trabajos publicados en la bibliografía. Así, Balamtekin et al.<sup>9</sup> publicaron unos valores de 117 µg/g de calprotectina en 31 pacientes recién diagnosticados de enfermedad celiaca, frente a una media de 3,7 µg/g en los celiacos en periodo de seguimiento con dieta sin gluten. Las cifras del grupo sin tratar son prácticamente superponibles a las presentadas en el presente estudio. Las cifras del grupo control de celiacos sin gluten y de controles sanos (media de calprotectina de 9,7 µg/g) son ligeramente inferiores a las de nuestro estudio, probablemente debido a cuestiones metodológicas de la técnica de detección de la calprotectina.

En otro estudio pediátrico publicado por Berni-Canani et al. en 2004<sup>10</sup>, en el que se incluyó un total de 38 niños celiacos, se hallaron cifras elevadas de calprotectina fecal en pacientes recién diagnosticados, que se normalizaban al cabo de 4 semanas de dieta sin gluten. Similares resultados encontraron Ertekin et al.<sup>11</sup> pacientes celiacos de nuevo diagnóstico, con cifras de calprotectina significativamente más altas en los pacientes en contacto con gluten: 13,4 frente a 4,6 µg/g con dieta sin gluten ( $p > 0,001$ ). Estos autores también encontraron que las cifras de calprotectina en los pacientes celiacos sin gluten eran similares a las del grupo control (4,3 µg/g;  $p = 0,8$  [NS]).

Este hallazgo no se ha demostrado en adultos, en quienes se han encontrado elevaciones sólo en la mitad de los casos de pacientes celíacos con gluten<sup>12,13</sup>, y con valores medios muy poco elevados respecto al grupo control<sup>14</sup>.

En resumen, los resultados de calprotectina fecal aquí presentados concuerdan con los de otros artículos publicados al respecto; es decir, los pacientes celíacos en contacto con gluten presentan valores más altos de calprotectina fecal que el grupo control. Estos datos implican la posible utilización de la calprotectina como un marcador precoz de transgresión con gluten en los pacientes celíacos ya diagnosticados y bajo tratamiento con dieta exenta del mismo. Se sabe que en estos casos los anticuerpos empleados en clínica (antigliadina, anti-transglutaminasa y antiendomiso) pueden tardar algunas semanas o meses en hacerse positivos.

No se han encontrado muchos estudios que hayan analizado el comportamiento de la calprotectina fecal en la patología digestiva pediátrica no EII y no celíaca. En los tres ensayos que estudian estos aspectos se presentan cifras superiores de calprotectina en las enfermedades digestivas orgánicas (gastroenteritis infecciosas o enterocolitis alérgicas, e incluso poliposis y reflujo gastroesofágico) que en el grupo de niños sanos<sup>15,16</sup>. También aparecen en los estudios de Berni-Canani et al. cifras de calprotectina fecal significativamente más bajas en los pacientes diagnosticados de trastornos funcionales del aparato digestivo: dolor abdominal crónico y recurrente funcional e intestino irritable.

Los resultados aquí presentados apuntan en la misma línea, con valores muy ligeramente elevados respecto a los controles sanos (47,7 frente a 23,3 µg/g) en los niños diagnosticados de patología digestiva funcional. Por el contrario, se han encontrado cifras de calprotectina fecal algo más altas en otros grupos de patologías, como la enterocolitis alérgica (172,1 µg/g) o las infecciones gastrointestinales (121,4 µg/g). Estos datos concuerdan con los presentados por Berni-Canani et al. y Carroccio et al. Estos últimos observaron que la calprotectina de los pacientes alérgicos se normalizaba tras 4 semanas de dieta exenta del alimento responsable. Respecto al hallazgo de cifras muy altas de calprotectina fecal en la gingivitis herpética, no se han encontrado datos en la bibliografía que aclaren este aspecto. Sin embargo, hay estudios que muestran que la expresión de calprotectina aumenta en las células del epitelio oral en respuesta a la infección<sup>17</sup>, lo que podría ser la causa de su aumento en heces.

Por tanto, los resultados indicarían que la calprotectina fecal a títulos no muy altos es un marcador sensible, aunque poco específico, para detectar una inflamación en el tracto gastrointestinal al elevarse en las enfermedades que se caracterizan por una inflamación de la pared intestinal, mientras que los niños con una patología digestiva funcional muestran elevaciones muy leves y sin significación estadística ( $p=0,1$ ) respecto a los controles sanos. ■

## Bibliografía

1. Bonnín Tomàs A, Vila Vidal M, Rosell A. Calprotectina fecal como marcador diferencial entre patología gastrointestinal orgánica y funcional. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007; 99: 689-693.
2. Cabrera R, Armas H. Calprotectina fecal. ¿El marcador definitivo? *BSCP Can Ped.* 2003; 27: 15-17.
3. Marenholz I, Heizmann CW. S-100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 322: 1.111-1.122.
4. García Morán GA, Mejía OR, Hernández Vela S, García Cardona A, Clavijo Grimaldi D, Anunciación Báez S, et al. Biomedicina de la familia de las proteínas S-100 en la especie humana. *Salud UIS.* 2006; 38: 128-152.
5. Rodrigo L. Calprotectina fecal. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007; 99: 683-688.
6. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. For the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. *J Pediatr Gastr Nutr.* 2012; 54: 136-160.
7. Poullis A, Foster R, Northfield TC, Mendall MA. Review article: faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16: 675-681.
8. Mearin F. Síndrome del intestino irritable: nuevos criterios de Roma III. *Med Clin (Barc).* 2007; 128: 335-343.
9. Balamtekin N, Demir H, Baysoy G, Uslu N, Orhan D, Akcören Z, et al. Fecal calprotectin concentration is increased in children with celiac disease: relation with histopathological findings. *Turk J Gastroenterol.* 2012; 23: 505-508.
10. Berni-Canani R, Rapacciuolo L, Romano MT, Tanturri de Horatio L, Terrin G, Manguso F, et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice. *Dig Liver Dis.* 2004; 36: 467-470.
11. Ertekin V, Selimoglu MA, Turgut A, Bakan N. Fecal calprotectin concentration in celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2010; 44: 544-546.
12. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology.* 2002; 123: 450-460.
13. Carroccio A, Iacono G, Cottone M, Di Prima L, Cartabellotta F, Cavataio F, et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem.* 2003; 49: 861-867.
14. Montalto M, Santoro L, Curigliano V, et al. Faecal calprotectin concentrations in untreated coeliac patients. *Scand J Gastroenterol.* 2007; 42: 957-961.
15. Konikoff M, Denson L. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006; 12: 524-534.
16. Kok L, Elias S, Witteman B, Goedhard JG, Muris JM, Moons K, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care fecal calprotectin and immunochemical occult blood tests for diagnosis of organic bowel disease in primary care: the Cost-Effectiveness of a Decision Rule for Abdominal Complaints in Primary Care (CEDAR) Study. *Clin Chem.* 2012; 58: 989-998.
17. Nisapakulturn K, Ross KF, Herzberg MC. Calprotectin expression in vitro by oral epithelial cells confers resistance to infection. *Infect Immun.* 2001; 69: 4.242-4.247.

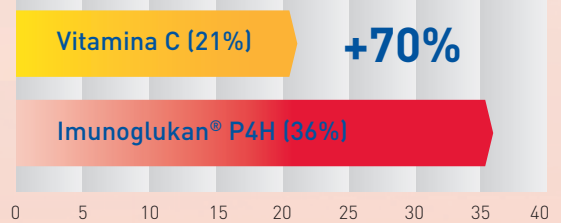
**Imunoglukan®**  
P4H

# DEFENSAS A EXAMEN

**Imunoglukan® P4H ha demostrado clínicamente su eficacia para reducir las infecciones respiratorias de repetición (IRR)**

Un estudio clínico a doble ciego realizado en niños con antecedentes de IRR puso de manifiesto que al utilizar **Imunoglukan® P4H** se consigue un incremento del 70% en el número de niños sin ninguna infección respiratoria frente al grupo control suplementado con Vitamina C.

**% DE NIÑOS SIN NINGUNA INFECCIÓN RESPIRATORIA\***



- El 88% de los niños experimentó una mejora con la utilización de **Imunoglukan® P4H**
- Los procesos gripales y las infecciones de las vías bajas se redujeron en un 50%
- Se apreció un incremento de las NK y poblaciones de linfocitos, demostrando una activación de la inmunidad humoral y celular.



**SUSPENSIÓN ORAL 120 ML**  
CN 161317.2

\*Jesenak M, Majtan J, Rennerova Z, Kylosevic J, Banovcin P, Hrubisko M. Immunomodulatory effect of pleuran (β-glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections. *Int Immunopharmacol* 2013; 15(2):395-9.



[www.ordesa.es](http://www.ordesa.es)

# Perfil de desarrollo en una cohorte de muy bajo peso al nacimiento

S. Couceiro Rosillo<sup>1</sup>, I. Palazón Azorín<sup>2</sup>, C.J. Van der Hofstadt Román<sup>2</sup>, J. Rodríguez Marín<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Psicología Pediátrica. <sup>2</sup>Unidad de Psicología Clínica de la Salud. Hospital General Universitario de Alicante

## Resumen

**Introducción:** Los estudios longitudinales realizados en niños que presentaron un peso al nacimiento inferior a 1.500 g (muy bajo peso al nacimiento [MBPN]) han demostrado la presencia de dificultades en la edad adulta que no son explicables por las variables clásicamente analizadas (inteligencia, sexo, etc.).

**Objetivos:** Conocer las condiciones evolutivas de estos niños en diferentes momentos cronológicos y la capacidad predictiva de los controles iniciales en edades tempranas respecto a la edad escolar.

**Sujetos y método:** Se realizó un estudio descriptivo en una cohorte de 317 niños con MBPN, nacidos entre 2001 y 2010 en la Unidad de Neonatología del Hospital General Universitario de Alicante, y se obtuvieron datos del perfil psicomotor e intelectual y de las alteraciones conductuales. Las evaluaciones se realizaron a los 20 y 28 meses de edad corregida, y a los 6,5 años.

**Resultados:** Observamos una mayor presencia de niveles de desarrollo psicomotor en el límite inferior del promedio adecuado a la edad cronológica, cocientes intelectuales en el rango medio-bajo, mayor frecuencia de síntomas y signos de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), y la presencia de alteraciones cualitativas como posibles indicadores de trastornos del espectro autista (TEA). Los controles iniciales a la edad de 20 y 28 meses han resultado ser predictivos de la capacidad intelectual y los síntomas de probable TEA obtenidos a los 6 años.

**Conclusión:** Cabe afirmar que la evolución posterior de estos niños está condicionada no tanto por los aspectos relacionados con la capacidad intelectual, como por la posibilidad de que presenten TDAH y/o TEA.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Muy bajo peso al nacimiento, desarrollo psicomotor, capacidad intelectual, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastornos del espectro autista

## Abstract

**Title:** Developmental profile of a cohort of very low birth weight

**Introduction:** Longitudinal studies done in children who presented at birth a weight lower than 1,500 g (very low birth weight [VLBW]), have evidenced difficulties in their adulthood which cannot be explained by the classical analyzed variables (intelligence, gender, etc.).

**Objectives:** To research the developmental conditions of these children in different chronological moments and find out the predictive capacity of the initial trials done at early ages regarding to the results at school age.

**Subjects and method:** A descriptive study was carried out in a cohort of 317 children with VLBW, born between 2001 and 2010, on the Neonatology Unit at the Hospital General Universitario de Alicante obtaining data of the psychomotor and intellectual profiles, and behavior disturbances. Evaluations had been done at the corrected age of 20 and 28 months, and 6.5 years.

**Results:** We observed higher presence of: psychomotor quotients in the low border of the appropriate average for the chronological age, intelligent quotients in the medium-low range, higher frequency of symptoms and signs of attention deficit and hyperactive disorder (ADHD), and presence of qualitative disturbances which might indicate an autism spectrum disorder (ASD). Initial controls at the age of 20 and 28 months had shown they are predictors of the intellectual capacity and the possible symptoms of ADS obtained at the age of 6.

**Conclusion:** It is likely to affirm that the later development of these children is compromised not as much by their intellectual capacity, as by for the possibility of being presenting ASD or ADHD.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Very low birth weight, psychomotor quotient, intelligence quotient, attention deficit and hyperactive disorder, autism spectrum disorder

## Introducción

Desde hace varias décadas, los avances biomédicos están permitiendo una mayor supervivencia de los niños nacidos con <1.500 g, considerados de muy bajo peso al nacimiento (MBPN)<sup>1,2</sup>. Un niño con 1.000 g de peso nacido en 1960 tenía un riesgo de mortalidad del 95%, mientras que en el año 2000 presentaba un 95% de probabilidades de sobrevivir<sup>3</sup>, lo cual implica una variación en la supervivencia del 88 al 200% en los nacidos antes de las 32 semanas de edad gestacional (EG) y con un peso <1.500 g<sup>4,5</sup>.

Conforme ha ido avanzando la medicina, el foco de estudio en estos niños ha pasado a ser su morbilidad posterior y sus condiciones de supervivencia<sup>6,7</sup>. Cada vez hay más datos que muestran una serie de dificultades a largo plazo que salen a la luz en la edad escolar, como disfunciones motrices y neurocognitivas, escasas habilidades en el lenguaje, bajo rendimiento académico y problemas de conducta<sup>3,8-11</sup>. Todo ello se plasma en mayores porcentajes de apoyos educativos y niveles inferiores de competencias o formación profesional en la vida adulta<sup>3,9,12</sup>.

Los primeros estudios de seguimiento se centraron en el desarrollo psicomotor y la capacidad intelectual<sup>13</sup>. En la actualidad, y sin dejar de lado dichos temas, la atención se dirige hacia los aspectos que pudieran afectar a la capacidad adaptativa de estos niños, centrándose en las alteraciones de la conducta y las posibles alteraciones cualitativas.

Se ha atribuido a los trastornos por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) el origen de las dificultades posteriores que presentan estos niños<sup>14</sup>. También se han identificado alteraciones cualitativas, propias de los trastornos generalizados del desarrollo (TGD), como condicionantes de la conducta social, funcional y adaptativa<sup>15</sup>, que pueden explicar parcialmente la evolución de los mismos.

Según los datos actuales, el perfil evolutivo de estos niños en las distintas áreas se agruparía aproximadamente así:

- En lo que respecta a los datos relativos al cociente de inteligencia (CI), los estudios indican que, como grupo, presentan una capacidad intelectual conforme al promedio adecuado a su edad, aunque en el límite inferior de éste<sup>16</sup>. Existe una relación proporcional entre el peso al nacimiento, la EG y el resultado de pruebas cognitivas<sup>17,18</sup>, y se observa que los de menor EG tienen un CI más bajo (percentil <10)<sup>16</sup>. En una cohorte de niños con MBPN de 2001 a 2004, el CI global fue de  $101,2 \pm 16,3$ , mientras que el del grupo control fue de  $109,8 \pm 11^{12}$ . En otros trabajos, el CI promedio en la etapa preescolar era de 93,3<sup>3</sup>. Tomando como referencia la población general, un 22,8% se encuentra en el rango de CI medio-bajo, correspondiente a un CI de 90-70<sup>19</sup>.
- Con respecto a la probabilidad de TDAH, su prevalencia en la población general es del 5,29% en los niños<sup>20</sup>, aunque en algunas edades la sintomatología es más prevalente, como a los 3-5 años, en que el 8,5% de los niños muestra mayores síntomas<sup>21</sup>. El TDAH y los fenotipos similares parecen ser más comunes en los niños con MBPN<sup>22-25</sup>, con un mayor

riesgo del subtipo de TDAH inatento<sup>14</sup>, lo que corrobora un 23% de prevalencia de acuerdo con los datos de hace una década<sup>26</sup>.

- Respecto a las alteraciones cualitativas y la presencia de TGD, la prevalencia de TEA era del 2% en la población general en 2012, lo que indica un incremento en su incidencia en la actualidad<sup>27</sup>. Según algunos estudios, los déficit en competencia social están ya presentes a los 12-18 meses de vida<sup>28</sup>. Diferentes estudios muestran un porcentaje de TEA mayor en los niños con MBPN<sup>29-31</sup>: mediante el Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT), se obtuvo en 2009 un 4% de diagnósticos positivos<sup>29</sup>. También en 2009, el 21% de los niños de menos de 28 semanas de EG obtuvo un riesgo positivo de TEA, pero se estimó una tasa cercana al 16% al cuantificar los falsos positivos<sup>30,31</sup>. En 2011 los datos proporcionaron una tasa de diagnóstico del 4%<sup>15</sup>. La influencia del peso al nacimiento es tal<sup>32</sup> que en los gemelos discordantes el bebé de menor peso presenta 3 veces más probabilidades de cumplir los criterios de TEA que el de mayor peso<sup>33</sup>.

En este trabajo describimos el perfil evolutivo de la población con MBPN atendida en el Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) desde 2001 hasta 2010, incluyendo las características cognitivas, conductuales y de posibles alteraciones en el desarrollo, de una muestra de 317 niños con MBPN atendidos en el Servicio de Neonatología de dicho hospital.

Nuestros objetivos eran, por un lado, conocer las condiciones evolutivas de estos niños en diferentes momentos cronológicos y, por otro, estimar la capacidad predictiva de las evaluaciones en edades tempranas respecto al control en la edad escolar.

## Pacientes y métodos

En las Unidades de Neonatología y Psicología Pediátrica del HGUA se realizaron de forma sistemática la exploración y la evaluación de todos los niños con MBPN atendidos en la Unidad de Neonatología conforme a un protocolo de seguimiento. Para la realización de este trabajo, se siguieron los procedimientos establecidos para acceder a los datos de las historias clínicas de las mencionadas unidades del HGUA.

### Participantes

La muestra estaba formada por 317 niños nacidos con MBPN entre los años 2001 y 2010, con un peso <1.500 g, atendidos en el Servicio de Neonatología del HGUA y evaluados en la Unidad de Psicología Pediátrica, en uno o más de los controles establecidos en el programa de seguimiento en coordinación con las consultas de Neonatología.

En este protocolo, además de la anamnesis y el abordaje de las posibles cuestiones de manejo conductual con los padres, se abordó la evaluación de tres áreas: alteraciones de la conducta, alteraciones cualitativas del desarrollo y perfiles de desarrollo psicomotor e intelectual.

Estos niños se visitaron, al menos, en tres momentos de su desarrollo en el Servicio de Psicología Pediátrica. La secuencia aproximada de evaluaciones y la relación de pruebas realizadas fueron las siguientes:

- A la edad corregida de 18-20 meses se realizó el test de Brunet-Lezine revisado (cociente de desarrollo psicomotor) y el M-CHAT (cribado para alteraciones cualitativas), en su versión española (M-CHAT/ES).
- A la edad corregida de 28-30 meses se realizó de nuevo el test de Brunet-Lezine revisado y el M-CHAT/ES.
- A la edad escolar de 6,5 años se evaluó a los niños mediante la Wechsler Intelligence Scale for Children IV (WISC-IV), que mide la capacidad intelectual, las escalas de Conners para padres y maestros, que evalúan la posibilidad de presentar un déficit de atención con/sin hiperactividad, y el Social Communication Questionnaire (SCQ), que determina la posible presencia de problemas de comunicación y relación social.

### Instrumentos

- Test de Brunet-Lezine revisado<sup>34</sup>. Evalúa el nivel madurativo en 4 áreas: control postural (P), coordinación oculomotriz (C), lenguaje/comunicación (L) y sociabilidad (S). Permite obtener una edad de desarrollo (ED) y un cociente de desarrollo (CD) global.
- WISC-IV<sup>19</sup>. Evalúa los aspectos cuantitativos de la capacidad intelectual entre los 6 y los 16 años. Proporciona medidas de CI total, así como de las escalas de comprensión verbal, razonamiento perceptivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento.
- Escalas de Conners revisadas<sup>35</sup>. Se aplican entre los 3 y los 17 años de edad. Son test de cribado y monitorización del curso evolutivo del TDAH. Incluyen una escala de Conners para padres (CP) y una para maestros o escolar (CC). La CP evalúa el comportamiento del niño en casa u otros ambientes en el último mes. La CC evalúa su comportamiento en clase. Ambas estiman la frecuencia y la intensidad de las conductas de hiperactividad y de inatención/inquietud y otros posibles problemas de conducta.
- M-CHAT<sup>36</sup>. Se aplica entre los 18 y los 60 meses de edad. Es una prueba de cribado utilizada para detectar TEA. El cuestionario consta de 23 ítems (respondidos por los padres), subdivididos en las categorías de normales o críticos. Se considera que un niño muestra riesgo de alteraciones cualitativas si falla en 2 o más ítems críticos, o si falla en 3 ítems cualesquiera.
- SCQ<sup>37</sup>. La edad de aplicación es a partir de los 4 años. Es una prueba de cribado para las capacidades de comunicación y relación social que pudiesen estar alteradas respecto al TEA; el punto de corte a partir del cual se estima que hay riesgo de presentar un TGD es de 15 ítems positivos. Recoge conductas observadas por los padres o cuidadores a partir de las cuales se decide si es conveniente realizar una evaluación más específica.

### Análisis estadístico

Los estadísticos utilizados en el análisis fueron descriptivos de frecuencias y medias para conocer las distribuciones de los

**TABLA 1**

**Composición de la muestra según la variable sexo, en relación con el peso al nacimiento y el patrón de crecimiento intrauterino**

	Peso		Patrón de crecimiento intrauterino	
	<1.000 g (%)	1.000-1.500 g (%)	AEG (%)	PEG (%)
n= 317	30,3	69,7	77,3	22,7
Niños	47,5	50	47,3	51,2
Niñas	52,5	50	52,7	48,8

AEG: adecuado para la edad gestacional; PEG: pequeño para la edad gestacional.

niños en las diferentes categorías analizadas, e índices de asociación, como la Rho y la  $\chi^2$  de Spearman, para conocer las correlaciones entre los resultados de diferentes pruebas. Además, se utilizó el estadístico t de Student para identificar diferencias, comprobando los requisitos de aplicación de la prueba para una correcta interpretación.

### Resultados

En primer lugar, se presentan los datos descriptivos de la muestra estudiada, y a continuación los resultados en función de los objetivos.

La media del peso al nacimiento de los 317 niños de este estudio fue de 1.135 g (desviación estándar [DE]= 277), con un rango entre 520 y 1.500 g.

En términos de porcentajes, en la tabla 1 se describe la composición de la muestra según la variable sexo, en relación con el peso al nacimiento y el patrón de crecimiento intrauterino, según el cual se dan dos posibles calificaciones: adecuado o pequeño para la edad gestacional (AEG o PEG).

### Condiciones evolutivas Desarrollo psicomotor

Conforme a las evaluaciones realizadas a los 20 y 28 meses de edad, respectivamente, a través del test de Brunet-Lezine, la media para el CD total fue de 91,60 (DE= 11,9) a la edad de 20 meses, y de 94,89 (DE= 11,1) a los 28 meses.

A los 20 meses, el 41,7% de los recién nacidos (n= 48) presentó un CD <90, y este porcentaje se redujo al 28,3% en el control realizado a los 28 meses (n= 223).

En la tabla 2 se presentan los niveles de desarrollo en función de la variable sexo, realizados a los 20 y a los 28 meses de edad. En los controles realizados a los 20 y 28 meses de edad, las niñas mostraron niveles de desarrollo (CD total) más elevados que los niños.

No se observaron diferencias significativas en el nivel de desarrollo en ninguno de los dos controles efectuados a los 20 y



**TABLA 2** Diferencias en los niveles de desarrollo según la variable sexo, a los 20 y 28 meses de edad

	Niños	Niñas	p
CD a los 20 meses	87,95 (DE 11,8)	94,95 (DE 11,3)	0,05
CD a los 28 meses	91,77 (DE 12,2)	97,69 (DE 9,4)	0,00

CD: cociente de desarrollo; DE: desviación estándar.

28 meses, ni en función del peso (>1.000 frente a 1.000-1.500 g) ni del crecimiento intrauterino (AEG frente a PEG).

**Capacidad intelectual (WISC-IV)**

A los 6,5 años de edad (n= 111) el CI total fue de 92,22 (DE= 13,6); en el 45,9% (n= 51) de ellos el CI correspondió a un nivel medio-bajo. No se observaron diferencias significativas en el nivel de capacidad intelectual en función de las variables sexo, peso al nacimiento (<1.000 frente a 1.000-1.500 g) o patrón de crecimiento intrauterino (AEG frente a PEG).

**Perfil de conducta**

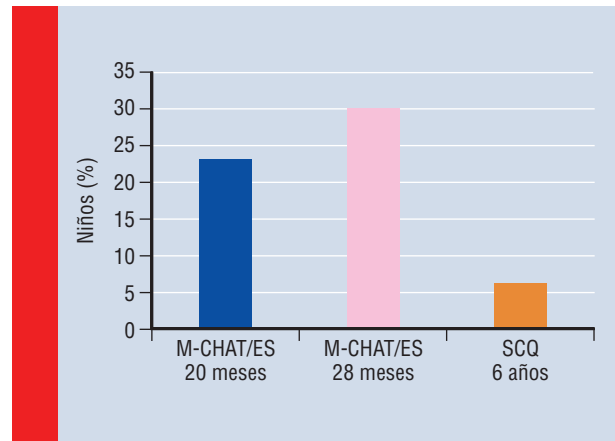
A través de la información facilitada por los padres (CP), el 37,8% (42 sujetos de 111 MBPN) mostró, a los 6,5 años de edad, una frecuencia e intensidad de conductas de hiperactividad similar a la de los niños con diagnóstico de TDAH. Cuando la información procedía de la escuela (CC), la frecuencia e intensidad de las conductas de inatención e inquietud fue similar a la de los niños con diagnóstico de TDAH en el 41,1% de los casos (44 sujetos de 107 MBPN).

En el 24,3% de los sujetos (25 de una muestra de 103 MBPN), tanto los padres como los maestros coincidieron a la hora de informar de la presencia de síntomas de inquietud motora (CP) e inatención-inquietud (CC) en un mismo niño. No se observaron diferencias significativas en la frecuencia y/o intensidad de problemas de inquietud motora informada por los padres (CP) en función de las variables sexo, peso al nacimiento (>1.000 frente a 1.000-1.500 g) o crecimiento intrauterino (AEG frente a PEG). Tampoco se observaron cuando fueron los maestros (CC) los que informaron sobre inatención y/o inquietud en el aula en estas mismas variables.

**Desarrollo social-adaptativo (M-CHAT/ES y SCQ)**

A los 20 meses, un 23,6% (13 de 55 MBPN) superó el punto de corte que en el M-CHAT/ES señala la posibilidad de presentar un TGD. A los 28 meses, el 30% (6 de 20 MBPN) superó dicho punto de corte. Cuando se evaluó esta posibilidad a los 6,5 años de edad a través del SCQ, el 5,7% de los niños (6 de 106 MBPN) superó el punto de corte correspondiente.

En la figura 1 se presenta el porcentaje de niños con MBPN que superan el punto de corte en las escalas de evaluación de posibles alteraciones cualitativas. No se observaron diferencias significativas en la conducta social-adaptativa en función de las variables peso al nacimiento (>1.000 frente a 1.000-1.500 g) o sexo, respectivamente.



**Figura 1.** Porcentaje de niños de muy bajo peso al nacimiento que superan el punto de corte en las escalas de evaluación de posibles alteraciones cualitativas

**Capacidad predictiva de los controles iniciales**

La evaluación del desarrollo psicomotor inicial a los 20 meses respecto a la realizada a los 28 meses, ambas estimadas a través de las escalas de Brunet-Lezine, en 23 niños con MBPN, fue significativa (r= 0,663; p <0,001). A su vez, la evaluación del desarrollo psicomotor (BL) a los 28 meses mostró una correlación significativa (r= 0,380; p <0,005) en 52 sujetos, respecto a la capacidad intelectual (WISC-IV) a la edad escolar.

La evaluación de posibles síntomas de TGD/TEA a la edad de 28 meses (M-CHAT/ES) mostró una asociación no significativa ( $\chi^2= 0,554$ ; p= 0,457) con la realizada a la edad escolar (SCQ) en 18 niños con MBPN.

**Discusión**

Como se puede observar, nuestros resultados son coherentes con lo descrito en la bibliografía. Los niños con MBPN muestran un nivel de desarrollo psicomotor y/o de capacidad intelectual en el límite bajo del nivel adecuado a su edad<sup>3,12</sup>, tienen mayor prevalencia de TDAH con respecto a la población general<sup>25</sup>, y en ellos son más prevalentes las alteraciones cualitativas<sup>15,29</sup>.

Según nuestros resultados, el desarrollo psicomotor tiende a mejorar entre los 20 y 28 meses de edad, probablemente como efecto de la estimulación mediante atención temprana que recibe la mayoría de estos niños, pero esta tendencia se invierte en el momento de la escolarización obligatoria, cuando los resultados de capacidad intelectual se sitúan en el rango medio-bajo de la normalidad<sup>12</sup>.

En relación a la conducta, hemos observado que la frecuencia e intensidad de signos y síntomas de posible TDAH se dan en un porcentaje de casos por encima del esperado en la población general<sup>25</sup>, y otro tanto ocurre con la frecuencia de alteraciones cualitativas, que en todas y cada una de las evalua-

ciones efectuadas es mayor que la esperada en la población general, como sucede en otros estudios<sup>10</sup>.

Teniendo en cuenta las implicaciones que tiene en el ajuste escolar y social para un individuo concreto presentar alteraciones cualitativas en su desarrollo, incluso en ausencia de limitaciones intelectuales, y el hecho de que esta última característica parece insuficiente para explicar los problemas de los niños con MBPN, dado que muestran niveles de capacidad intelectual dentro del promedio de la normalidad, este resultado nos lleva a contemplar la posibilidad de que estas alteraciones cualitativas serían las que tendrían más peso y repercusión en el proceso de adaptación posterior en los niños con MBPN.

De acuerdo con nuestros datos, el porcentaje de niños que superan el punto de corte en el cuestionario M-CHAT/ES, a los 20 y 28 meses de edad, respectivamente, es muy superior al esperado para la población general, y si bien este porcentaje se reduce cuando se evalúa de nuevo, la presencia de estas alteraciones cualitativas a los 6,5 años de edad a través del cuestionario SCQ sigue siendo muy elevada.

También hemos observado que el M-CHAT/ES y el SCQ no guardan la relación esperada, por lo que comprobar en qué medida una u otra prueba de cribado se relaciona con un diagnóstico clínico de TGD, tal como se hace en la actividad asistencial con estos niños, resulta imprescindible.

La concurrencia en estos niños de síntomas cualitativos, propios de los TGD, y de síntomas de inatención e inquietud, característicos de los TDAH, nos lleva a plantear la posibilidad de que estos últimos constituyan manifestaciones situacionales, como ocurre con frecuencia en los TGD, por lo que la exploración de posibles síntomas de TDAH, tal como señalan los recientes estudios de seguimiento de estos niños, debería ir acompañada de la exploración de posibles síntomas cualitativos, con mayores implicaciones en el proceso de ajuste social y adaptativo.

En todos los casos, incluso en las evaluaciones realizadas con un pequeño tamaño muestral, la capacidad predictiva de los resultados iniciales (relativos al desarrollo y/o la conducta) es relevante con respecto a la edad escolar, por lo que el uso de dichas pruebas en los controles de estos niños podría proporcionar buenos indicadores tempranos del desarrollo.

Los datos obtenidos en el HGUA corroboran la importancia de realizar un seguimiento a largo plazo en los niños con MBPN, así como estimaciones de su evolución, más allá de los parámetros de desarrollo psicomotor y/o intelectuales, que se mantienen estables en el tiempo a pesar de la atención temprana, con el propósito de explorar los determinantes de sus limitaciones en cuanto a rendimiento académico, conducta social y funcional posterior, lo que actualmente resulta insuficiente en un gran número de ellos.

Como limitaciones de nuestro trabajo, debemos tener en cuenta que en nuestro estudio los datos han sido obtenidos a partir de la actividad clínica de la consulta. A ello se debe la

variabilidad en el número de sujetos entre las distintas evaluaciones y, por tanto, la discontinuidad en el número de resultados obtenidos. Respecto a lo anterior, en la muestra existe una pequeña cantidad de niños que tendrían todas las medidas y aportarían un perfil longitudinal intrasujeto, pero no son suficientes para extrapolar los datos con un buen nivel de confianza a la población estudiada. Otra limitación derivaría de haber tratado de forma uniforme la muestra de este estudio. Contar con una muestra mayor hubiera permitido estimar subgrupos en función de la posible morbilidad que acompaña a la condición de MBPN.

Entre las diferentes líneas de actuación que consideramos convenientes, se incluiría la revisión de los actuales protocolos de intervención temprana, centrados básicamente en el desarrollo psicomotor e intelectual, para garantizar que evaluaran también el resto de capacidades adaptativas que, como hemos visto, están afectadas en estos niños.

También consideramos interesante discriminar hasta qué punto la asociación que ya parece establecida entre prematuridad y muy bajo peso al nacimiento encubre una asociación quizá más potente de esta condición y la presencia de alteraciones cualitativas propias de los TEA, en la que los síntomas de TDAH serían situacionales y no nucleares. Por ello, tal vez podríamos plantear que los porcentajes de TDAH mencionados en la bibliografía no sean tan altos si descartamos los posibles casos de niños que los presentan ligados a un TEA.

En función de la tendencia descrita, podemos considerar que el desarrollo y la adaptación posterior en los niños con MBPN, quienes parecen alcanzar niveles de formación académica y capacitación profesional por debajo del promedio de la población general, se ven afectados en mayor medida por la posibilidad de presentar TDAH y/o TEA que por los aspectos ligados a la capacidad intelectual. ■

## Bibliografía

1. Arreola-Ramírez G, Fernández-Carrocer LA, Ramírez-López CZ, Barrera-Reyes RH, Del Regil-Vélez LM, Ríos-Flores B, et al. Desarrollo neurológico en el primer año de vida de infantes prematuros con peso menor a 1.500 g en una institución de tercer nivel. *Perinatol Reprod Hum.* 2011; 25: 146-154.
2. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010; 126: 443-456.
3. Aarnoudse-Moens CSH. Executive function and its impact on academic and behavior problems in very preterm children [internet]. 2012. Disponible en: <http://repub.eur.nl/res/pbl/74>; <http://hdl.handle.net/1765/31630>
4. Barría Pailaquilén RM, Mendoza Maldonado Y, Urrutia Toro Y, Castro Mora C, Santander Manríquez G. Tendencia de la mortalidad infantil y de neonatos menores de 32 semanas y de muy bajo peso [internet]. 2011. Disponible en: [http://www.scielo.br/pdf/rlae/v19n4/es\\_17.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rlae/v19n4/es_17.pdf)
5. Fanaroff A, Stoll B, Wright L, Carlo W, Ehrenkranz R, Stark A, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196: 147.e1-147.e8.

6. López JI, Lugones Botell M, Mantecón Echevarría SM, González Pérez C, Pérez Valdés-Dapena D. Algunos factores de riesgo relacionados con el bajo peso al nacer. *Rev Cub Obstet Ginecol.* 2012; 38: 45-55.
7. Pérez Guirado NM, Presno Labrador C, Sarmiento Brooks G. El recién nacido de bajo peso: algunas consideraciones epidemiológicas. *Rev Cub Med Gen Integral.* 2005; 21.
8. Boyle MH, Miskovic V, Van Lieshout R, Duncan L, Schmidt LA, Hoult L, et al. Psychopathology in young adults born at extremely low birth weight. *Psychol Med.* 2011; 41: 1.763-1.774.
9. Howe TH, Sheu CF, Wang TN, Hsu YW, Wang LW. Neuromotor outcomes in children with very low birth weight at 5 yrs of age. *Am J Phys Med Rehabil.* 2011; 90: 667-680.
10. Neubauer AP, Voss W, Kattner E. Outcome of extremely low birth weight survivors at school age: the influence of perinatal parameters on neurodevelopment. *Eur J Pediatr.* 2008; 167: 87-95.
11. Olivieri I, Bova SM, Urgesi C, Ariaudo G, Perotto E, Fazzi E, et al. Outcome of extremely low birth weight infants: what's new in the third millennium? Neuropsychological profiles at four years. *Early Hum Dev.* 2012; 88: 241-250.
12. Munck P, Niemi P, Lapinleimu H, Lehtonen L, Haataja L. Stability of cognitive outcome from 2 to 5 years of age in very low birth weight children. *Pediatrics.* 2012; 129: 503-508.
13. Phua DY, Rifkin-Graboi A, Saw SM, Meaney MJ, Qiu A. Executive functions of six-year-old boys with normal birth weight and gestational age. *PLoS ONE.* 2012; 7: e36502.
14. Jaekel J, Wolke D, Bartmann P. Poor attention rather than hyperactivity/impulsivity predicts academic achievement in very preterm and full-term adolescents. *Psychol Med.* 2012; FirstView: 1-14.
15. Ben Itzhak E, Lahat E, Zachor DA. Advanced parental ages and low birth weight in autism spectrum disorders: rates and effect on functioning. *Res Dev Disabil.* 2011; 32: 1.776-1.781.
16. Yang S, Platt RW, Kramer MS. Variation in child cognitive ability by week of gestation among healthy term births. *Am J Epidemiol.* 2010; 171: 399-406.
17. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA.* 2002; 288: 728-737.
18. Kerr-Wilson CO, Mackay DF, Smith GCS, Pell JP. Meta-analysis of the association between preterm delivery and intelligence. *J Public Health [internet].* 2011 [citado el 18 de junio de 2012]. Disponible en: <http://jpubhealth.oxfordjournals.org/content/early/2011/03/09/pubmed.fdr024>
19. Wechsler D. WISC-IV: administration and scoring manual. *Psychol Corp.*, 2003.
20. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry.* 2007; 20: 386-392.
21. Willoughby M, Pek J, Greenberg M. Parent-reported attention deficit/hyperactivity symptomatology in preschool-aged children: factor structure, developmental change, and early risk factors. *J Abnorm Child Psychol.* 2012; 1-12.
22. Anderson PJ, De Luca CR, Hutchinson E, Spencer-Smith MM, Roberts G, Doyle LW, et al. Attention problems in a representative sample of extremely preterm/extremely low birth weight children. *Develop Neuropsychol.* 2011; 36: 57-73.
23. Chu SM, Tsai MH, Hwang FM, Hsu JF, Huang H, Huang YS. The relationship between attention deficit hyperactivity disorder and premature infants in Taiwanese: a case control study. *BMC Psychiatry.* 2012; 12: 85.
24. Groen-Blokhuis MM, Middeldorp CM, Van Beijsterveldt CEM, Boomsma DI. Evidence for a causal association of low birth weight and attention problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011; 50: 1.247-1.254.e2.
25. Thapar A, Cooper M, Jefferies R, Stergiakouli E. What causes attention deficit hyperactivity disorder? *Arch Dis Child.* 2012; 97: 260-265.
26. Botting N, Powls A, Cooke RWI, Marlow N. Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birth weight children at 12 years. *J Child Psychol Psychiatry.* 1997; 38: 931-941.
27. Baio J. Prevalence of autism spectrum disorders. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008 [internet]. CDC Home Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 2012. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6103a1.htm>
28. Wetherby AM, Woods J, Allen L, Cleary J, Dickinson H, Lord C. Early indicators of autism spectrum disorders in the second year of life. *J Autism Dev Disord.* 2004; 34: 473-493.
29. Hack M, Taylor HG, Schluchter M, Andreias L, Drotar D, Klein N. Behavioral outcomes of extremely low birth weight children at age 8 years. *J Dev Behav Pediatr.* 2009; 30: 122-130.
30. Kuban KCK, O'Shea TM, Allred EN, Tager-Flusberg H, Goldstein DJ, Leviton A. Positive screening on the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in extremely low gestational age newborns. *J Pediatr.* 2009; 154: 535-540.e1.
31. O'Shea TM, Allred EN, Dammann O, Hirtz D, Kuban KCK, Paneth N, et al. The ELGAN study of the brain and related disorders in extremely low gestational age newborns. *Early Hum Dev.* 2009; 85: 719-725.
32. Lampi KM, Lehtonen L, Tran PL, Suominen A, Lehti V, Banerjee PN, et al. Risk of autism spectrum disorders in low birth weight and small for gestational age infants. *J Pediatr [internet].* 2012. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347612004945>
33. Losh M, Esserman D, Anckarsäter H, Sullivan PF, Lichtenstein P. Lower birth weight indicates higher risk of autistic traits in discordant twin pairs. *Psychol Med.* 2012; 42: 1.091-1.102.
34. Josse D. Brunet-Lézine revisado. Escala de desarrollo psicomotor de la primera infancia. Madrid: Psymtec, 1997.
35. Conners CK, Sitarenios G, Parker JDA, Epstein JN. The Revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol.* 1998; 26: 257-268.
36. Robins DL, Fein D, Barton ML, Green JA. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord.* 2001; 31: 131-144.
37. Rutter M, Bailey A, Lord C, Berument SK, Pickles A. Autism screening questionnaire: diagnostic validity. *BJP.* 1999; 175: 444-451.

# OMEGA Kids®

## TRATAMIENTO NUTRICIONAL DE LOS SÍNTOMAS DEL TDAH

La suplementación con una combinación de Omega-3 (EPA y DHA) y Omega-6 (GLA) ha demostrado ser eficaz en la mejora de la impulsividad, hiperactividad, falta de atención y problemas de aprendizaje, tanto en los niños con síntomas de TDAH como en los ya diagnosticados.

**OMEGAKids®** es el "escalón nutricional" para mejorar la concentración, el desarrollo cognitivo y el rendimiento escolar.

Cápsulas  
masticables

Líquido



AROMA LIMÓN

**ORDESA**  
www.ordesa.es

## REVISIÓN

# Y ahora, si es preciso aumentar el contenido en energía y nutrientes en la alimentación de un lactante, ¿qué debo emplear?

M. Germán Díaz<sup>1</sup>, J.M. Moreno Villares<sup>1</sup>, J. Dalmau Serra<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario «12 de Octubre». Madrid. <sup>2</sup>Hospital Universitario «La Fe». Valencia

## Resumen

Algunos lactantes precisan recibir una alimentación con un mayor contenido energético y/o proteico, con el fin de cubrir sus necesidades de energía y nutrientes. Clásicamente, este objetivo se conseguía aumentando la concentración de la fórmula o mediante el uso de módulos nutricionales. A pesar de ser una práctica habitual, existen pocos datos publicados en la bibliografía sobre su empleo. En los últimos años se han incorporado como opción de tratamiento las fórmulas hipercalóricas para lactantes, que en su presentación líquida, apta para su empleo, consiguen proporcionar una mayor cantidad de energía y de proteínas, sin desequilibrar el perfil nutricional del producto o con sólo un leve aumento de su carga osmolar.

En la actualidad, pues, estas fórmulas constituyen el primer paso para enriquecer la alimentación del lactante, quedando los módulos nutricionales para las situaciones en las que éstas no puedan utilizarse o en los errores innatos del metabolismo.

Es difícil manejar las situaciones que requieren un enriquecimiento de la alimentación de los recién nacidos que reciben lactancia materna. No están disponibles módulos específicos para suplementar la leche materna y son varias las alternativas que se plantean en este escenario (módulos nutricionales, alternar tomas de leche materna con fórmulas hipercalóricas, etc.).

Tanto las fórmulas hipercalóricas para lactantes como los módulos están financiados por el Sistema Nacional de Salud y pueden emplearse fuera del ámbito hospitalario.

En conclusión, se dispone de un buen número de productos que pueden emplearse para conseguir mejorar la calidad de la dieta del lactante con necesidades especiales, aunque cada situación precisa un abordaje individualizado.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Desnutrición, lactante, módulo nutricional, dieta polimérica

## Abstract

*Title:* And now, if we need to increase the calorie and protein content in an infant feeding, which is the best choice?

Some infant needs to increase the caloric and/or protein content in her feedings, in order to sustain energy and nutrient requirements. Lastly, this goal was achieved by strengthening infant formula or by the use of nutrient modules. Despite of its current use there are scarce references. In the last few years, hypercaloric hyperproteic polymeric formulas for infants have been developed. Presented as ready to use they provide a higher amount of energy and protein without modifying the nutritional profile of infant formulas, and with a minimal increase is osmolality.

Currently, they represent the first step to enrich infant feeding. Nutrient modules are therefore used in case of intolerance or in patients with inborn errors of metabolism.

A difficult question is how to enrich feedings in a breast-fed infant. There are no available specific supplements for breast milk except those for preterms. In the paper we review several alternatives (use of modules, alternate breast milk and hypercaloric formulas, etc.).

Both hypercaloric hyperproteic formulas and modules are reimbursed by the National Health System in Spain, and can be used as outpatients.

In conclusion, there are available a good number of products to be used in order to enrich the quality of an infant diet with special needs. Each clinical scenario precise an individualized approach.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Malnutrition, infant, nutrient modules, polymeric formula

TABLA 1

**Composición de los distintos productos para lactantes (por 100 mL)**

Composición	Leche humana*	Fórmula para lactantes	Fórmula de continuación	Fórmula para lactantes con un 5% de DMT	Fórmula para lactantes con un 10% de DMT y un 2% de TCM	Fórmula hipercalórica para lactantes
Energía (kcal)	65-70	60-70	60-70	74	112	100
Proteínas (g)	0,9-1,2	1,2-1,95	1,2-2,2	1,2	1,2	2,6
Grasas (g)	3,2-3,6	2,8-3,9	2,6-3,9	2,8	4,8	5,4
Hidratos de carbono (g)	7,2-7,8	5,9-9	6-9	11	16	10,3
Distribución calórica (P/HC/L) (%)	6/44/44	8,5/49/42,5		6,5/59,5/34	4,3/56,7/39	10/41/49
Osmolaridad (mOsm/L)		290	350	?	?	265

DMT: dextrinomaltoza; HC: hidratos de carbono; L: lípidos; P: proteínas; TCM: triglicéridos de cadena media.

\*Tomada de: Ballard O, Morrow AL. Human milk composition. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60: 49-74.

## Introducción

La leche materna es el alimento ideal para el lactante, de forma exclusiva en los 6 primeros meses de vida, y acompañado de una alimentación complementaria adecuada en el primer o los 2 primeros años de vida. En los casos en que la lactancia materna no sea posible, existen fórmulas adaptadas, elaboradas a partir de leche de vaca, cuya composición intenta reproducir el efecto que la leche de madre tiene sobre el crecimiento y el desarrollo del lactante. Sin embargo, existen determinadas circunstancias clínicas en que puede ser necesario aumentar el contenido energético o proteico de la alimentación de un lactante con el fin de satisfacer sus necesidades energéticas y de nutrientes. Se trata especialmente de niños con enfermedades en las que existe un incremento de los requerimientos energéticos junto con una dificultad para la ingesta o una restricción de volumen condicionada por la enfermedad de base (p. ej., niños con cardiopatías congénitas o enfermedades pulmonares, como displasia broncopulmonar o fibrosis quística, antiguos prematuros...)<sup>1</sup>. En estos casos se puede conseguir aumentar el contenido calórico y/o proteico de varias maneras: mediante la adición de módulos nutricionales a la leche materna, a las fórmulas infantiles o a la alimentación complementaria, aumentando la concentración de las fórmulas infantiles o utilizando fórmulas de mayor contenido calórico (tabla 1). Hace más de 10 años ya se publicó un artículo sobre este tema en esta misma revista<sup>2</sup>, del que este trabajo pretende ser una actualización. Es posible, en especial en el lactante mayor, utilizar alimentos de uso ordinario con el fin de enriquecer su alimentación (p. ej., con la adición de aceites o cereales, con distintas preparaciones culinarias, como rebozar o empanar alimentos, etc.). En esta revisión nos centraremos exclusivamente en actualizar los aspectos relacionados con el lactante, dejando para otra ocasión los que atañen al niño pequeño (de 1-3 años de edad).

## Módulos nutricionales

En la Guía descriptiva de la prestación con productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud, publicada en 2012<sup>3</sup>, se definen

los módulos nutricionales o nutrientes modulares como productos de un único nutriente o, excepcionalmente, de varios, que se utilizan para el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo (el tipo de módulo variará según el trastorno metabólico de que se trate), para complementar dietas deficitarias en calorías (p. ej., en el caso de dietas con una gran restricción de proteínas o de lípidos) y en la confección de dietas modulares completas. Existen módulos de hidratos de carbono, lípidos, proteínas y módulos combinados. En su mayoría, se presentan en forma líquida o en polvo para añadir a los alimentos.

La mayoría de los comentarios contenidos en el artículo de 2003 siguen vigentes, por lo que sólo haremos referencia a las novedades, al tiempo que se actualiza el listado de productos disponibles. Aunque el empleo de nutrientes modulares es muy habitual en las unidades neonatales<sup>4</sup>, nos referiremos sólo brevemente a su empleo en el recién nacido pretérmino.

### Módulos de hidratos de carbono (tabla 2)

Aportan unas 4 kcal por cada gramo de producto. Se pueden utilizar polímeros de glucosa, maltodextrinas, disacáridos o monosacáridos. La mayoría de los productos disponibles actualmente en el mercado son en forma de dextrinomaltoza o polímeros de glucosa. Los azúcares complejos tienen la ventaja de que, a igual densidad calórica, presentan menor osmolaridad y, por tanto, producen un menor efecto osmótico en la luz intestinal. Además, los polímeros de glucosa y la dextrinomaltoza tienen un poder edulcorante menor. Cuando se decide utilizar este tipo de módulos, se recomienda comenzar por una dosis de 2-5 g por cada 100 mL de fórmula. Se deben realizar después subidas progresivas, comprobando la tolerancia del lactante, que dependerá de la edad y la capacidad absorbente del intestino. Las siguientes medidas se pueden emplear como guía orientativa:

- Lactantes menores de 6 meses: 5 g/100 mL.
- Lactantes de entre 6 y 12 meses: 5-10 g/100 mL.
- Niños de entre 1 y 2 años: 7-13 g/100 mL.

Con estas concentraciones es poco probable que se alcancen osmolaridades superiores a 400 mOsm/kg y que provoquen diarrea osmótica<sup>5</sup>.

**TABLA 2**

**Módulos de hidratos de carbono (composición por 100 g de producto)**

Nombre	Laboratorio	Composición (P/HC/L) (%)	Tipo de HC
Resource Dextrine Maltose	Nestlé	5/95/0	Dextrinomaltosa
Fantomalt	Nutricia	0/100/0	Dextrinomaltosa
Dextrinomaltosa NM	Nutrición Médica	0/100/0	Dextrinomaltosa
Vitajoule	Vitaflo	0/100/0	77,7% polisacáridos

HC: hidratos de carbono; L: lípidos; P: proteínas.

**TABLA 3**

**Módulos de lípidos (composición por 100 g/100 mL)**

Nombre	Laboratorio	Composición (P/HC/L) (%)	Tipo de lípido
Supracal	Nutricia-SHS	0/0/100	Triglicéridos de cadena larga
Aceite MCT Nutricia	Nutricia-SHS	0/0/100	Triglicéridos de cadena media
MCT NM	Nutrición Médica	0/0/100	Triglicéridos de cadena media

HC: hidratos de carbono; L: lípidos; P: proteínas.

**Módulos de lípidos (tabla 3)**

La mayor parte de los lípidos presentes en la dieta lo están en forma de triglicéridos, mientras que los fosfolípidos tan sólo representan el 2% del total. Se dispone de módulos lipídicos de triglicéridos de cadena larga (TCL) y de cadena media (TCM); mientras que los triglicéridos de cadena corta (los que contienen ácidos grasos con menos de 6 átomos de carbono) se forman generalmente en el tracto gastrointestinal y no están disponibles como módulos nutricionales. Los TCM son ácidos grasos cuya cadena carbonada tiene entre 6 y 12 átomos de carbono. Están presentes en el aceite de palma y de coco. Tienen la particularidad de que no precisan sales biliares para su absorción ni su reesterificación en el enterocito, sino que se transportan en la circulación portal como ácidos grasos libres ligados a albúmina. Por tanto, se estima que la eficiencia de la absorción de los TCM es 4 veces mayor que la de los TCL. Sin embargo, existe una serie de inconvenientes ligados al uso de TCM. El principal es que no contienen ácidos grasos esenciales, por lo que, cuando se utilicen, es importante calcular la composición lipídica de la dieta final, para asegurar un aporte adecuado de ácidos grasos esenciales. Además, tienen cierto efecto cetogénico que puede contribuir a la anorexia del paciente. Por todo ello, se deben reservar los TCM para situaciones de malabsorción de TCL, como las siguientes: síndrome de intestino corto, enfermedades del intestino delgado, insuficiencia pancreática o biliar, abetalipoproteinemia, hepatopatía colestática, linfangiectasia intestinal, ascitis quilosa o quilotórax.

Dentro de los diferentes tipos de macronutrientes, las grasas son los que aportan mayor contenido calórico. Los TCL proporcionan de media 9 kcal/g, y los TCM 8,3 kcal/g. En general, los TCM son más solubles en agua que los TCL. Ambos aportan muy poca osmolaridad a la dieta final. La cantidad de emulsión lipídica que puede incorporarse a una fórmula se debe realizar de forma individual, teniendo en cuenta el contenido graso de dicha fórmula. El Comité de Nutrición de la ESPGHAN recomienda en los lactantes pequeños un límite máximo de contenido graso de 6 g/100 kcal (54% de la energía total), una cantidad similar a la máxima encontrada en muestras de leche materna. En recién nacidos pretérmino, en los que el volumen de líquidos puede estar restringido y la cantidad de aporte graso ha de ser mayor para cubrir los requerimientos energéticos, se estima que un rango razonable de aporte lipídico está entre 4,8 y 6,6 g/100 kcal. Por tanto, si se considera que el contenido medio en grasa de las fórmulas es de 3 g/100 mL, ello comportaría la adición de 2 o 3 g. En los lactantes mayores de 1 año pueden tolerarse cantidades mayores. Hay que tener en cuenta que, si el lactante está recibiendo una fórmula especial con un elevado contenido en TCM (como algunos hidrolizados de proteína de leche de vaca), la adición de cantidades moderadas de TCM puede producir flatulencia y diarrea.

El módulo lipídico se debe incorporar a la fórmula una vez reconstituida y, preferiblemente, a temperatura ambiente. Hay que tener en cuenta que, si se prepara con mucha antelación (3-4 h antes), puede producirse una separación de las fases y es preciso agitarlo antes de su administración. Esto cobra importancia, sobre todo, cuando se administra en alimentación enteral continua, pues puede depositarse en los sistemas de infusión.

**Módulos combinados de hidratos de carbono y lípidos (tabla 4)**

Están disponibles en el mercado mezclas que contienen hidratos de carbono y lípidos. Estos compuestos tienen la ventaja de que facilitan la elaboración de la dieta, aunque se pierde en cambio la flexibilidad que supone la adición de cada nutriente de forma individual. Además, en caso de intolerancia digestiva, es difícil poder señalar cuál de los componentes es el responsable.

**Módulos proteicos (tabla 5)**

Existen tres tipos de módulos proteicos en función de la complejidad de su composición: proteína intacta, péptidos o aminoácidos libres. Las proteínas intactas, como la lactoalbúmina o la caseína, deben ser digeridas a péptidos de menor tamaño antes de su absorción. Las proteínas hidrolizadas son proteínas que han sido alteradas por medios químicos o enzimáticos para dar lugar a péptidos o aminoácidos libres. Los módulos de proteína intacta tienen, en general, una mejor palatabilidad, mientras que los módulos de aminoácidos libres tienen un sabor más amargo. Además, los aminoácidos libres aportan también mayor osmolaridad que las proteínas intactas. Siempre que se utilicen módulos de proteínas debemos tener en cuenta

TABLA 4

**Módulos combinados de hidratos de carbono y lípidos (composición por 100 g/100 mL)**

Nombre	Laboratorio	Composición (P/HC/L) (%)	TCM (%)	Aporte calórico (kcal)
Duocal	Nutricia-SHS	0/59/41	35	492
Duocal líquido	Nutricia SHS	0/57/43	30	492
Duocal MCT	Nutricia SHS	0/58/42	83	497
KcalIP	Casen	0/54/46	45	529

HC: hidratos de carbono; L: lípidos; P: proteínas; TCM: triglicéridos de cadena media.

TABLA 5

**Módulos de proteína entera (composición por 100 g de producto)**

Nombre	Laboratorio	Composición (P/HC/L) (%)	Tipo de proteína	Aporte calórico (kcal)
Fresubin Protein Powder	Fresenius-Kabi	97/1/2		360
Proteína NM	Nutrición Médica	100/0/0		388
Proteplus NM	Nutrición Médica	98,4/1/0,6		379
Protifar	SHS-Nutricia	94/2/4		380
Resource Instant Protein	Nestlé	100/0/0		371
Proteína Vegenat-Med	Vegenat	99/0,5/0,5		380

HC: hidratos de carbono; L: lípidos; P: proteínas.

que éstas contribuyen a la carga renal de solutos de la dieta final. Nos referiremos exclusivamente a los módulos de proteína intacta.

Las ingestas proteica y dietética están íntimamente relacionadas; por ello, cuando se considere necesario aumentar el aporte proteico hay que garantizar una ingestión energética suficiente. Las dietas con un alto contenido en proteínas se han relacionado con el desarrollo de azoemia y pirexia, así como con el aumento de la carga osmolar renal. Además, en estudios realizados en recién nacidos con bajo peso se ha observado que el uso de dietas con un aporte proteico elevado, de 6 g/kg/día, suponía tan sólo un mínimo incremento de peso superior al conseguido con un aporte proteico de 4 g/kg/día. Por otro lado, en los últimos años se ha relacionado la ingesta proteica excesiva en los primeros meses de vida con el desarrollo de obesidad en la infancia tardía y en la edad adulta, aunque estos datos no se han demostrado en niños con problemas nutricionales, que son los candidatos a recibir fórmulas enriquecidas. Por todo ello, se recomienda no sobrepasar un límite de 4 g/kg/día entre las proteínas de la dieta y los suplementos. En niños pretérmino con bajo peso, de menos de 1.000 g, se podría aumentar el aporte hasta 4,5 g/kg/día (rango: 3,5-4,5). Por otra parte, además de la cantidad de proteínas aportadas, es importante tener en cuenta la calidad de esas proteínas, ya que el lactante requiere ciertos aminoácidos específicos. Se sabe poco sobre la ingesta óptima de dichos aminoácidos, pero se debe intentar aportar un perfil de estos nutrientes que sea lo más parecido a la leche humana para evitar que exista algún aminoácido en exceso, como la tirosina en el caso de la caseína de la leche de vaca, o, por el contrario, limitante, como ocurre con la cisteína, en defecto en

la leche de vaca. Este perfil se suele corresponder con una relación caseína/seroproteínas de 40/60 (la aportada por las fórmulas de inicio).

### **Aumentar el contenido calórico de una fórmula infantil mediante módulos**

Una práctica dietética común para aumentar el contenido calórico hasta llegar a 1 kcal/mL ha sido la adición de polímeros de glucosa o de dextrinomaltoza junto con emulsiones lipídicas. Aunque los TCL tienen un efecto osmótico menor que los TCM<sup>6</sup>, en la práctica estos últimos se han usado más. También pueden emplearse los módulos mixtos de hidratos de carbono y lípidos, aunque no existen publicaciones que valoren las cantidades de aporte óptimas. Como orientación, pueden emplearse los mismos rangos que hemos señalado para los módulos exclusivos de hidratos de carbono.

### **Suplementación de la leche materna**

Un apartado especial merece la suplementación en niños que reciben leche materna, es decir, cuando la leche humana no es suficiente para cubrir todas las necesidades nutricionales del niño. Con el fin de no desviarnos del objetivo de esta revisión, nos referiremos a lactantes, excluyendo la suplementación en el prematuro, cuyos efectos beneficiosos están fuera de toda discusión, al menos en lo que se refiere a la suplementación proteica<sup>7,8</sup>, aunque no tanto para los hidratos de carbono<sup>9</sup> o los lípidos<sup>10</sup>. En el mercado se dispone de preparados multicomponente para añadir a la leche materna en caso de prematuridad (tabla 6).



**TABLA 6 Fortificantes para leche materna (composición por 100 g de producto)**

Nombre	Laboratorio	Composición (P/HC/L) (%)	Tipo de proteína	Aporte calórico (kcal)
Almirón Fortifier	Almirón-Danone	25,2/62,2	Proteína hidrolizada 50% caseína/proteína de suero	361
Enfalac HMF	Mead Johnson Nutrition	31/0/65	—	350
FM85	Nestlé	23/6/1	Proteína de suero hidrolizada	345

HC: hidratos de carbono; L: lípidos; P: proteínas.

**TABLA 7 Fórmulas hipercalóricas hiperproteicas para lactantes (composición por 100 mL)**

Nombre	Laboratorio	Composición (P/HC/L) (g)	Aporte calórico (P/HC/L) (%)	Aporte calórico (kcal)
Infatrini	Nutricia-Danone	2,6/10,3/5,4	10/41/49	100
Infasource	Nestlé	2,6/10,3/5,4	10/41/49 Hidrolizado parcial de proteínas de suero	100
Infatrini Peptisorb	Nutricia-Danone	2,6/10,3/5,4	10/41/49 Hidrolizado extenso de proteínas de suero	100

HC: hidratos de carbono; L: lípidos; P: proteínas.

Más complejo resulta dar una respuesta respecto a la suplementación en los recién nacidos o lactantes pequeños que reciben lactancia materna exclusiva y no están ganando peso de forma adecuada. Ésta es una situación relativamente frecuente, en especial en el caso de las cardiopatías congénitas complejas y algunos problemas respiratorios. Es probable que la adición de un preparado para enriquecer la leche materna no sea capaz de cubrir las necesidades de estos niños. En ocasiones se han utilizado los mismos nutrientes modulares que se utilizarían en caso de estar recibiendo una fórmula infantil. Faltan estudios que corroboren la eficacia de esta intervención. Una alternativa razonable serían los suplementos de leche materna, obtenidos por evaporación y liofilización de muestra de la misma. El perfil nutricional de la leche, según se emplee un suplemento comercial o un suplemento de leche materna, es distinto<sup>11</sup>. Se han iniciado ensayos clínicos con esta perspectiva (*Human milk cream as a caloric supplement in pre-term infants*. NCT01487928. clinicaltrials.gov, consultado el 2-7-2014). Otra alternativa es mantener la lactancia materna diurna y administrar una fórmula polimérica por gastroclisis nocturna, aunque también se requerirían más trabajos realizados en series amplias de pacientes que demuestren su eficacia.

## Aumento en la concentración de la fórmula

Las fórmulas infantiles en polvo se deben reconstituir siguiendo las indicaciones del fabricante, lo que garantiza un correcto y equilibrado aporte de nutrientes. Sin embargo, la concentración de la fórmula es otra estrategia que se puede utilizar para conseguir un mayor aporte calórico. De esta manera, a diferencia de cuando se utilizan los módulos, se logra mantener la distribución de los nutrientes en su forma original y se disminuye el riesgo de aportar una dieta final deficitaria en algún nutriente aislado. No obstante, también existen riesgos aso-

ciados a esta práctica, ya que, por un lado, supone un aumento de la carga osmolar de la fórmula (con el consiguiente retraso en el vaciamiento gástrico, intolerancia digestiva, vómitos, etc.) y, por otro, no se respetan las indicaciones del fabricante señaladas en el envase, lo que puede dar lugar a errores en la reconstitución, por lo que se debe advertir claramente de ello a la familia. Por último, si se utiliza una fórmula más concentrada, es importante asegurarnos de que se alcance un aporte de líquidos adecuado.

## Fórmulas de mayor contenido calórico y nutricional (tabla 7)

Las fórmulas infantiles para la alimentación de lactantes sanos (fórmulas de inicio y de continuación) proporcionan 60-70 kcal por cada 100 mL y su composición está regulada por la Comisión Europea con transposición a la legislación española<sup>12</sup>. Estas fórmulas contienen más proteínas que la leche humana (1,8-3 g/100 kcal), con una proporción entre caseína y seroalbúmina de 40:60 en las fórmulas de inicio y de 80:20 en las de continuación. Las grasas son de origen vegetal y suponen un 40-54% de las calorías totales (4-6 g/100 kcal), con una relación ácido linoleico/linolénico entre 5:1 y 15:1. El hidrato de carbono que contienen es fundamentalmente la lactosa (que es el hidrato de carbono de la leche materna), en una concentración de 9-14 g/100 kcal. Los hidrolizados de proteínas y las fórmulas elementales tienen una composición nutricional similar.

En la práctica, el aumento del contenido energético de estos productos mediante el empleo de nutrientes modulares conlleva un desequilibrio de las fórmulas, fundamentalmente a expensas de una disminución proporcional en su contenido proteico y de vitaminas y minerales<sup>13,14</sup>, pero también errores en la interpretación de las recomendaciones<sup>15,16</sup>. Fruto de esta

necesidad, y a la vista de las soluciones incompletas utilizadas hasta entonces, se desarrollaron las fórmulas poliméricas para lactantes, que son fórmulas completas cuya fuente nitrogenada son proteínas intactas. Se trata de mezclas de los tres macronutrientes, a los que se han añadido todas las vitaminas, oligoelementos y minerales para que, en un volumen ajustado a las necesidades de líquidos del paciente, puedan cubrirse todos sus requerimientos nutricionales usándolas como única fuente de alimento. Por tanto, este tipo de fórmulas cubren por sí solas todas las necesidades nutricionales de macro/micronutrientes del lactante durante el primer año de vida o hasta que alcance los 8 kg de peso<sup>17</sup>. Su desarrollo ha permitido un gran avance en la nutrición de lactantes enfermos con mayores requerimientos energéticos. Además, son fórmulas hipercalóricas/concentradas (1 kcal/mL) comparadas con las fórmulas infantiles, por lo que están especialmente indicadas en las patologías asociadas a una restricción de volumen y/o aumento del gasto energético con una función intestinal normal, que ocasionan un crecimiento insuficiente (*faltering growth*)<sup>18</sup>.

Estas fórmulas tienen una osmolaridad discretamente superior a las fórmulas para lactantes sanos, pero inferior a éstas cuando se adicionan polímeros de glucosa y lípidos, lo que facilita su tolerancia digestiva incluso en lactantes menores de 3 meses, y desde el primer día de administración<sup>19</sup>. Respecto a la práctica habitual, con estas fórmulas se consigue un mejor balance nitrogenado, con buena tolerancia digestiva<sup>20</sup>. En un estudio reciente, realizado en lactantes ingresados en una unidad de cuidados intensivos a causa de una bronquiolitis, se ha demostrado que el empleo de una fórmula de mayor contenido energético y proteico conlleva un mejor balance nitrogenado cuando se determina mediante una técnica basada en aminoácidos marcados con isótopos estables<sup>21,22</sup>.

En el mercado español disponemos de una fórmula polimérica para lactantes, de una fórmula con proteína parcialmente hidrolizada con un contenido proteico y energético similar y, desde hace menos tiempo, de una fórmula oligomérica hipercalórica, para las situaciones en que la absorción intestinal pueda estar alterada.

### ¿Cuál sería en la actualidad el árbol de decisiones para enriquecer una fórmula para lactantes?

En vista de los datos señalados anteriormente, la primera opción para enriquecer una fórmula para lactantes, en el caso de no presentar una afectación digestiva grave, sería el empleo de una dieta polimérica para lactantes (o con proteína parcialmente hidrolizada). Puede utilizarse sin diluir desde el primer día. Cabe objetar que los datos respecto a esta dieta en neonatos o lactantes pequeños son escasos, por lo que algunos de estos niños podrían experimentar algún tipo de intolerancia digestiva (vómitos o diarrea). Sólo en el caso de presentar intolerancia digestiva, o en algunas situaciones médicas poco frecuentes (p. ej., insuficiencia renal), sería preferible el em-

pleo de módulos nutricionales (dextrinomaltoza o polímeros de glucosa y lípidos). Desaconsejamos concentrar las fórmulas para lactantes o los preparados de continuación al margen de las recomendaciones del fabricante.

En el caso de niños con problemas de digestión o de absorción, se puede emplear una fórmula oligomérica hipercalórica e hipercalórica, o bien concentrar una fórmula hidrolizada o una fórmula elemental (entre el 15 y el 20%).

La situación más complicada se da en los niños alimentados con leche materna que precisen un mayor aporte energético y nutricional. Las dos alternativas posibles son la adición de nutrientes modulares a la leche materna, incluyendo un módulo de proteínas, o bien alternar tomas de leche materna con tomas de una dieta polimérica para lactantes, que podría administrarse por gastroclisis nocturna si fuera necesario. Hay grandes expectativas depositadas en los módulos obtenidos a partir de leche humana, todavía no disponibles comercialmente.

### Financiación por el sistema sanitario público

Desde 1995, el Sistema Nacional de Salud incluye la nutrición enteral domiciliar dentro de las prestaciones financiadas con fondos públicos. Además de los productos de nutrición enteral (como sería el caso de las fórmulas poliméricas para lactantes), se incluyen también los módulos nutricionales, siempre que la indicación se encuentre dentro de las patologías susceptibles de financiación que están detalladas en la Guía descriptiva elaborada por el Ministerio de Sanidad en 2012; sin embargo, no lo están las fórmulas para lactantes, los preparados de continuación ni los fortificantes de leche materna. ■

### Bibliografía

1. Maggioni A, Lifshitz F. Nutritional management of failure to thrive. *Pediatr Clin North Am.* 1995; 42(4): 791-810.
2. Moreno Villares JM, Oliveros Leal L, Galiano Segovia MJ. Cómo enriquecer la alimentación del lactante: el uso de los módulos nutricionales. *Acta Pediatr Esp.* 2003; 61: 406-412.
3. Guía descriptiva de la prestación con productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2012.
4. Raffles A, Schiller G, Ehraardt P, Silverman M. Glucose polymer supplementation of feeds for very low birthweight infants. *BMJ.* 1983; 286: 935-936.
5. Pereira da Silva L, Pitta-Grós Dias M, Virella D, Moreira AC, Serelha M. Osmolality of preterm formulas supplements with nonprotein energy supplements. *Eur J Clin Nutr.* 2008; 62: 274-278.
6. Shaw V, Lawson M, eds. *Clinical Paediatric Dietetics.* Londres: Blackwell Science, 2001; 12-15, 423-424.
7. Kuschel CA, Harding JE. Protein supplementation of human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 2: CD000433 [doi: 0.1002/14651858.CD000433].
8. King C. Human milk for preterm infants. When and how to fortify. *Infant.* 2005; 1(2): 44-46, 48.

9. Kuschel CA, Harding JE. Carbohydrate supplementation of human milk to promote growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 1999; 2: CD000280 [doi: 10.1002/14651858.CD000280].
10. Kuschel CA, Harding JE, Kumaran VS. Fat supplementation of human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 2: CD000341 [doi: 10.1002/14651858.CD000341].
11. Thomaz DMC, Serafim PO, Palhares DB, Melnikov P, Venhofen L, Vargas MOF. Comparison between homologous human milk supplements and a commercial supplement for very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2012; 88: 119-124.
12. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 867/2008, de 23 de mayo, por el que se aprueba la reglamentación técnico-sanitaria específica de los preparados para lactantes y de los preparados de continuación. BOE n.º 131, de 30 de mayo de 2008.
13. Meyer R, Venter C, Fox AT, Shah N. Practical dietary management of protein energy malnutrition in young children with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012; 23: 307-314.
14. Royal College of Paediatrics & Child Health. *Special Foods for Children.* Londres: RCPCH Publications Limited, 2004.
15. Evans S, Daly A, Ashmore C, Gokmen-Ozel H, Dileva R, Dumbleton B, et al. Nutritional content of modular feeds: how accurate is feed production? *Arch Dis Child.* 2013; 98: 184-188.
16. Evans S, Preston F, Daly A, Neville C, MacDonald A. Accuracy of home enteral feed preparation for children with inherited metabolic disorders. *J Hum Nutr Diet.* 2011; 24: 68-73.
17. Pedrón Giner C, Moreno Villares JM, Dalmau Serra J; Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Fórmulas de nutrición enteral en pediatría. *An Pediatr Contin.* 2011; 9: 209-223.
18. López Ruzafa E, Galera Martínez R, Cortés Mora P, Rivero de la Rosa MC, Blanca García JA, Moráis López A; grupo GETNI. Fórmulas de nutrición enteral pediátrica. ¿Cómo elegir la adecuada? *Acta Pediatr Esp.* 2011; 69: 393-402.
19. Evans S, Twaissi H, Daly A, Davies P, MacDonald A. Should high-energy infant formula be given at full strength its first day of usage? *J Hum Nutr Diet.* 2006; 19: 191-197.
20. Clarke SE, Evans S, MacDonald A, Davies P, Booth IW. Randomized comparison of a nutrient-dense formula with an energy supplemented formula for infants with faltering growth. *J Hum Nutr Diet.* 2007; 20: 329-339.
21. De Betue CT, Van Waardenburg DA, Deutz NE, Van Eijk HM, Van Goudoever JB, Luiking YC, et al. Increased protein-energy intake promotes anabolism in critically ill infants with viral bronchiolitis: a double-blind randomized controlled trial. *Arch Dis Child.* 2011; 96: 817-822.
22. Van Waardenburg DA, De Betue CT, Goudoever JB, et al. Critically ill infants benefit from early administration of protein and energy-enriched formula: a randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2009; 28: 249-255.

# Acta

## PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

TU REVISTA DE PEDIATRÍA  
AÚN MÁS ACCESIBLE



síguenos en



@actapediatrica



facebook.com/  
ActaPediatria

# ENTRA EN

[www.actapediatrica.com](http://www.actapediatrica.com)  
y regístrate gratuitamente



# Damira®

Especialistas en Alergias

Eficacia y Seguridad clínica  
frente a la Alergia a APLV



Las ÚNICAS papillas de cereales  
SIN ALÉRGENOS\*

**SIN**  
\*Proteínas  
de Leche

**SIN**  
\*Lactosa

**SIN**  
\*Huevo

**SIN**  
\*Soja



Las únicas analizadas  
lote a lote

Alto contenido  
en cereales (94%\*\*)

Delicioso  
sabor

\*\*Versus la marca más vendida (51%-66% cereales + maltodextrina)



# Comunicación científica (XVI). Conocimientos básicos para leer (y escribir) un artículo científico (3): Material y métodos y Resultados

J. González de Dios<sup>1</sup>, M. González-Muñoz<sup>2</sup>, A. Alonso-Arroyo<sup>3,4</sup>, R. Aleixandre-Benavent<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Departamento de Pediatría. Universidad «Miguel Hernández». Alicante. <sup>2</sup>Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia. <sup>3</sup>Departamento de Historia de la Ciencia y Documentación. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia. <sup>4</sup>IHMC López Piñero (CSIC-Universidad de Valencia). Unidad de Información e Investigación Social y Sanitaria-UISYS. Valencia

## Resumen

Material y métodos y Resultados son las secciones centrales y más importantes de un artículo, pues de ellas emana la esencia de la lectura crítica: permiten evaluar la validez (desde el punto de vista científico), la relevancia (desde el punto de vista clínico) y la aplicabilidad (a la práctica clínica).

El apartado Material y métodos es el «manual de instrucciones» de la investigación, por lo que es fundamental que se exponga con precisión, hasta el punto de que constituye el apartado del artículo que ocasiona mayor número de rechazos en su publicación. La redacción de este apartado puede ser literal o, quizá mejor, se puede estructurar en diversos apartados, entre los que podríamos incluir los siguientes: tipo de diseño del estudio, sujetos o pacientes, tipo de variables, población y muestra, intervenciones y medidas, análisis estadístico y normas éticas.

El apartado Resultados es el «corazón» del artículo, pero un corazón que debe latir al mismo ritmo que Material y métodos y ser siempre coherente. En él se deben seleccionar, ordenar y presentar los datos mediante dos formas estilísticas: el texto (con una forma estilística muy eficiente, clara y precisa) y los elementos auxiliares del texto (tablas, gráficos, figuras, fotografías y diagramas). Por tanto, en el apartado de Resultados hay dos puntos clave: hacer bien el análisis de los datos y presentarlos bien.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Formación, información, material y métodos, medicina, pediatría, publicación científica, resultados

## Introducción

En el artículo previo de esta serie<sup>1</sup> se abordaron las tres secciones iniciales de un artículo: título, resumen e introducción. En este nuevo artículo profundizaremos en la parte más importante de un artículo, la que muchas revistas publican (o publicaban)

## Abstract

*Title:* Scientific communication (XVI). Basic knowledge to read (and write) a scientific paper (3): Material and methods and Results

Material and methods and Results are the central and most important sections of an article, as they include the essence of critical reading, where it is possible to assess the validity (from a scientific point of view), relevance (from the clinical point of view) and applicability (in clinical practice).

The Material and methods section is the «operating instructions» of the investigation, so it is essential to expose it precisely to the extent that this section of the article is the one that causes most rejection publication. The writing of this paragraph may be literal or, perhaps better, can be structured in several sections, among which we could include the following: type of study design, subjects or patients, type of variables, population and sample, interventions and measures, statistical analysis and ethical standards.

The Results section is the «heart» of the article, but a heart that should beat at the same rate of Material and methods and always be consistent. Here we select, organize and present data using two stylistic forms: the text (with a very efficient stylistic form, clear and precise) and auxiliary elements of the text (tables, charts, figures, photographs and diagrams). Therefore, in the Results section there are two key points: to do a good data the analysis and present themselves well.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Training, information, material and methods, medicine, Pediatrics, scientific publication, results

con una letra más pequeña, para que ocupase menos espacio, cuando en realidad es la esencia de un trabajo: Material y métodos y Resultados.

No parece un buen recurso y lo cierto es que cada vez se realiza menos. Porque estas secciones centrales de un artículo

original son las partes en que es posible evaluar la validez (desde el punto de vista científico), la relevancia (desde el punto de vista clínico) y la aplicabilidad (a la práctica clínica). La esencia de la lectura crítica de documentos científicos procede de estos dos apartados<sup>2</sup>.

## Material y métodos: el manual de instrucciones

En este apartado se debe exponer con suficiente detalle la secuencia lógica y el diseño de la investigación, para poder juzgar si los resultados o conclusiones del estudio tienen un fundamento científico sólido. Se considera (junto con el apartado Resultados) el núcleo fundamental del artículo, lo que permite estimar la validez o rigor científico y, posteriormente, la evidencia científica de los resultados obtenidos a la luz del diseño del estudio. Por tanto, es la garantía de calidad del trabajo y el «manual de instrucciones» de la investigación, de modo que es fundamental que se exponga con precisión<sup>3</sup>. En las revistas de mayor prestigio constituye el apartado del artículo que ocasiona mayor número de rechazos en su publicación.

La redacción de este apartado puede ser literal o, quizá mejor, se puede estructurar en diversos apartados, entre los que podríamos incluir los siguientes<sup>4</sup>: tipo de diseño del estudio, sujetos o pacientes, tipo de variables, población y muestra, intervenciones y medidas, análisis estadístico y normas éticas.

### Tipo de diseño del estudio

Puede ser de tipo descriptivo o de tipo analítico<sup>5,6</sup>.

Los diseños de tipo descriptivo son diseños «débiles», en los que se relatan unas observaciones que no permiten, en general, hacer inferencias. Los estudios más habituales son: análisis de una serie de casos (deseable más de 10 casos y con carácter prospectivo, pues las observaciones retrospectivas están sometidas a un importante número de sesgos), estudio epidemiológico descriptivo (análisis transversal de una muestra habitualmente sesgada y sin grupo control) y ensayo clínico no controlado.

Los diseños de tipo analítico son los diseños básicos de la investigación, pues son diseños «fuertes» que permiten realizar inferencias. Los estudios más habituales son: encuestas transversales o de prevalencia, estudio de casos y controles (se parte de la identificación del efecto y se miden retrospectivamente las causas que antecedieron al efecto), estudio de cohortes (se identifica una variable de interés en una población expuesta y no expuesta y, después, se mide su efecto tras el seguimiento prospectivo) y ensayos clínicos (experimentos en los que el tratamiento de pruebas y su control se realiza aleatoriamente; su validez aumenta si el ensayo es controlado y ciego).

Es de sobra conocido que a cada pregunta clínica corresponde un tipo de diseño científico (figura 1), y que el ensayo clínico controlado continúa siendo la mejor herramienta para evaluar la eficacia y la seguridad de un tratamiento<sup>7-9</sup>.

Cuánto, cuándo, dónde, quién	→	Descriptivo
Qué exposición produce un daño	→	Casos y controles
Qué daño produce una exposición	→	Cohorte
Cuánto disminuye el daño la aplicación de un tratamiento	→	Ensayo clínico
Operatividad de una prueba diagnóstica	→	Pruebas diagnósticas

Figura 1. Tipo de diseño científico para cada pregunta clínica

TABLA 1	Características del diseño
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adecuación a la pregunta de investigación concretada en los objetivos</li> <li>• Precisión, que aumenta al disminuir la variabilidad inducida por covariables extrañas (factores de confusión)</li> <li>• Poder: capacidad de un diseño de investigación para describir las relaciones entre variables</li> <li>• Ausencia de sesgos que produzcan distorsiones en los resultados</li> <li>• Consideración de las limitaciones (diseños observacionales) y los aspectos éticos del plan de investigación (diseños experimentales)</li> </ul>

Las características del tipo de diseño se indican en la tabla 1. Además, el diseño debe indicar el nivel de análisis: descriptivo, relacional (estudios de asociación y correlación basados en análisis bivariados), explicativo (estudios de causa-efecto por análisis multivariante), predictivo o aplicativo.

### Sujetos o pacientes

Sus características deben referirse de la forma más pormenorizada posible para que no se pueda pensar en la influencia de variables no controladas (sexo, edad...) en los resultados. Se indicarán con claridad los siguientes aspectos:

- Criterios de inclusión y de exclusión de los sujetos (y controles) del estudio.
- Procedencia.
- Técnica de reclutamiento utilizada.
- Tiempo empleado para reunir a todos los participantes.
- Principales características de los pacientes: edad, sexo, procedencia, gravedad, años de evolución de la enfermedad, patologías asociadas, etc.
- Cálculo de tamaño muestral.

### Tipo de variables: cualitativas y cuantitativas, dependientes e independientes

Las variables cualitativas pueden ser categóricas nominales (dicotómicas o binarias y policotómicas) o categóricas ordinales. Las variables cuantitativas pueden ser discretas y continuas.

En la tabla 2 se describen las características principales de las variables independiente y dependiente.



TABLA 2

**Características de las variables independiente y dependiente**

<i>Variable independiente (x)</i>	<i>Variable dependiente (y)</i>
Controlada por el investigador	Respuesta que no se controla
Información disponible	Información que se desea conseguir
Variable predictora	Variable desenlace
Variable previa	Variable criterio
Exposición (F)	Resultado (E)
Posible causa	Posible efecto
Factor	Consecuencia
Regresor	Regresando

Es importante en la exposición de variables tener en cuenta las siguientes indicaciones:

- Exponer con claridad cuáles son las variables predictoras (exposición), el resultado y las potenciales variables de confusión o modificadoras.
- Realizar una adecuada definición conceptual (teórica) y operacional (escala de medición, sistema de clasificación, criterios diagnósticos, etc.) de las variables principales.
- Indicar que los instrumentos de medición de las variables principales tienen validez y fiabilidad conocidas y adecuadas (se citan estudios que lo analizaron), y que se han adaptado culturalmente si las versiones originales provienen de lugares con lenguas o culturas diferentes (se citan los estudios que lo hicieron).
- Describir las técnicas de medición de las variables principales con suficiente detalle, de forma adecuada e igual para los grupos.

**Población y muestra**

Es importante diferenciar y definir bien la población diana, la población (accesible) de estudio y la muestra.

La población de estudio, definida por los criterios de selección, debe contener un espectro adecuado de la población de interés y, por tanto, ser representativa. Asimismo, la muestra del estudio se debe describir con exactitud: criterios de inclusión y de exclusión de participantes, así como las fuentes y los métodos de selección.

El tamaño de muestra se informa y se justifica a la luz del objetivo del estudio, el diseño del estudio, el método de muestreo y el análisis estadístico de los datos. Se debe realizar una adecuada estimación del tamaño muestral, con el nivel de confianza ( $1-\alpha$ ) y la potencia estadística ( $1-\beta$ ) del estudio para la estimación de las medidas de frecuencia o de asociación que pretendía obtener el estudio. Se debe definir el error beta, y se justificará el tamaño de la muestra en función de la potencia estadística deseada para el estudio ( $1-\beta$ ). De esta forma se garantiza la validez interna (grado de representatividad de la muestra elegida respecto a la población diana, a la que intenta

generalizar los resultados) y la validez externa (la selección y el tamaño de la muestra parece suficiente).

Asimismo, el método de selección y asignación de sujetos a los grupos de estudio y de control se debe describir con claridad, así como las características de los grupos que se comparan.

No se deben producir pérdidas (por falta de medición, abandono, migración, etc.) que afecten a una parte de la muestra. Arbitrariamente, se podría considerar como alta una pérdida del 20% de la muestra; las pérdidas no deberían afectar al tamaño muestral mínimo necesario y sus causas no deberían ser diferentes entre los grupos. En resumen, los grupos estudiados deben ser comparables, con lo que se minimiza la posibilidad de sesgo de selección.

**Intervenciones y medidas**

Hay que describirlas con suficientes detalles, de manera que su lectura permita «repetir» el estudio a cualquier otro investigador. Esto implica también que se debe indicar el nombre registrado del aparataje, medicamentos, etc. Los métodos de observación y medida estandarizados se identificarán sólo por el nombre y la cita bibliográfica; los métodos no publicados previamente deben describirse con precisión, lo que implica también las pruebas de que han sido validados.

Se deben utilizar las mismas estrategias y técnicas de medición en todos los grupos (para evitar el sesgo de información) y medir las mismas variables en todos los grupos del estudio.

**Análisis estadístico**

Si las pruebas estadísticas son bien conocidas, basta con citarlas, mientras que las poco corrientes deben describirse con detalle. Conviene citar el programa estadístico utilizado<sup>10,11</sup>. En muchas ocasiones puede ser útil recurrir a la ayuda de un bioestadístico (preferentemente al inicio del estudio), quien, según su grado de participación en el análisis e interpretación de los datos, podría citarse en el apartado de agradecimientos o, incluso, llegar a merecer la autoría.

Es importante que el análisis estadístico esté definido y determinado desde el inicio del estudio, y con una serie de premisas<sup>4</sup>:

- Se justifican razonadamente las pruebas estadísticas de contraste de hipótesis para cada uno de los principales objetivos del estudio.
- Se describen y justifican las pruebas estadísticas elegidas en función de las características intrínsecas de las variables predictoras y de resultado.
- Se describen los estadísticos de tendencia central y los de dispersión de las variables cuantitativas.
- Se describe la prueba de normalidad utilizada para analizar la gaussianidad de las variables cuantitativas continuas.
- Se describen los estadísticos de tendencia central paramétricos (media aritmética) y de dispersión (desviación estándar o error estándar de la media) con pruebas de contraste

**TABLA 3****Características del texto en el apartado Resultados**

- Claro, preciso y limitado a lo estrictamente necesario
- Utiliza una sucesión adecuada de párrafos
- Utiliza títulos y/o subtítulos solamente para agregar claridad a la categorización
- Se citan todos los elementos auxiliares del texto (tablas, figuras, gráficas, etc.)
- Se expresa en tiempo pasado
- No repite lo descrito en materiales y métodos

de hipótesis de tipo paramétrico, y los estadísticos de tendencia central no paramétricos (mediana) con pruebas de contraste de hipótesis de tipo no paramétrico.

- Se utiliza justificadamente un modelo de análisis multivariante para comprobar la posible influencia conjunta de las variables predictoras sobre la variable resultado principal.

**Normas éticas**

Se deben indicar las normas éticas adoptadas (consentimiento informado, comité ético, etc.). Éstas cada día se tienen más en cuenta y deben aplicarse de forma rigurosa y sistemática<sup>12-14</sup>.

Es importante que las normas éticas estén bien determinadas desde el inicio del trabajo, y con una serie de premisas<sup>4</sup>:

- Se describe el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- Hay constancia de la revisión de la investigación por algún consejo o comité de ética de la institución.
- El investigador describe los posibles riesgos potenciales de los sujetos participantes en el estudio.
- Hay constancia de que se aseguró el anonimato y la confidencialidad a los participantes del estudio.

Si por cualquier motivo la extensión de esta sección fuera excesiva, una alternativa (previo acuerdo con el editor de la revista) es señalar los datos principales del diseño y procedimientos y dejar una descripción más detallada para el final del artículo (en forma de apéndice o anexo) o, lo que es más habitual, publicarlo sólo en el formato electrónico de la revista como material complementario (si lo hubiera, lo cual es cada día más frecuente).

**Resultados: el corazón del artículo**

En este apartado se exponen los datos (no se comentan o se discuten) de la forma más eficiente posible y con claridad<sup>15</sup>. El orden de exposición de los resultados debe ajustarse al mismo orden propuesto en la sección Material y métodos, que sirva de guía al lector. Por ello, el apartado Resultados es el «corazón» del artículo, pero un corazón que debe latir al mismo ritmo que Material y métodos. En este apartado hemos de tener claro que debemos responder a estas tres preguntas:

- ¿Qué se encontró en la investigación?
- ¿Cuáles son los hallazgos principales, producto de la metodología utilizada?

**TABLA 4****Características de las tablas en el apartado Resultados**

- Autoexplicativas
- Sencillas y de fácil comprensión
- Título breve y claro
- Indicar la fuente de origen de la información (lugar y fecha)
- Incluir las unidades de medida en el encabezamiento de cada columna
- Indicar la base de las medidas relativas (porcentajes, tasas, índices...)
- Indicar llamadas a notas a pie de tabla mediante letras o símbolos colocadas como exponentes, en orden alfabético
- Agregar información, no duplicarla

- ¿Con qué grado de detalle técnico deben presentarse los hallazgos? Con el suficiente para que sean entendidos por el lector.

Y también hemos de saber desde el principio que hay que seleccionar, ordenar y presentar sus hallazgos mediante dos formas estilísticas:

- Primarias. Texto: forma estilística más eficiente en la presentación de los resultados. En la tabla 3 se señalan las principales características del texto en el apartado Resultados.
- Secundarias. Auxiliares del texto, con alguno de los siguientes elementos: tablas, gráficos, figuras, fotografías y diagramas.

Debe haber un perfecto equilibrio entre elementos primarios (texto) y secundarios. Y se debe evitar ofrecer una información duplicada, así como excluir los datos sin interés. Como norma general, suele ser más conveniente representar los datos numéricos en tablas o figuras que en el texto.

- La justificación de las tablas se ciñe a los siguientes aspectos: a) presentar información esencial de tipo repetitivo en una forma fácilmente visible y comprensible; b) mostrar frecuencias, relaciones, contrastes, variaciones y tendencias mediante la presentación ordenada de la información, y c) complementar (no duplicar) lo descrito en el texto.

En la tabla 4 se describen las principales características de las tablas.

- La justificación de las figuras se basa en las siguientes premisas: a) aumentar la información escrita, aclarar conceptos y ofrecer una orientación visual; b) completar el texto sin reemplazarlo; c) destacar tendencias, y d) hacer comparaciones claras y exactas.

En la tabla 5 se describen las principales características de las figuras<sup>16</sup>.

En el tema de tablas y figuras conviene conocer las leyes de Edward Tufte<sup>17</sup>, un profesor de la Universidad de Yale conocido por defender el minimalismo en la representación gráfica de datos y la eliminación de todo tipo de atributos que dificulten su comprensión. Propugna un estilo sobrio en el que prime la información sobre el adorno, y ha acuñado dos términos: «tablasura», para referirse a los elementos no

## TABLA 5

**Características de las figuras en el apartado Resultados**

- Autoexplicativas
- Sencillas y de fácil comprensión
- Título breve y claro
- Indicar la fuente de origen de la información (lugar y fecha)
- Indicar las coordenadas, escalas y unidades de medida
- Equilibrar la sencillez con la claridad y la funcionalidad
- Agregar información, no duplicarla

## TABLA 6

**Leyes de Tufte**

- ¿El tamaño del efecto investigado y medido es igual en los gráficos que en los datos?
- ¿Se muestra sólo un pequeño porcentaje de los posibles eventos?
- ¿Comienza el eje de las *y* en cero?
- ¿Se alarga el gráfico más allá del periodo de estudio?

esenciales de una gráfica y que sólo complican su lectura, y «ratio tinta-información», que mide la cantidad de la primera que es preciso utilizar para representar efectivamente un determinado conjunto de datos.

En la tabla 6 se enumeran las cuatro leyes de Tufte, que nos permiten descubrir si mienten los gráficos. Y éstas son las recomendaciones al respecto:

1. Intervalos de tiempo incongruentes en el eje de las *x*: pueden hacer creer que los incrementos o reducciones se vean más abruptos de lo que realmente son.
2. Gráficos que son más altos que anchos, por lo que exageran los incrementos y las reducciones.
3. Gráficos que utilizan áreas (o representación de volumen) para dibujar un dato de una sola dimensión; el número de dimensiones representado no debería exceder el número de magnitudes en los datos.

En la estructura básica de exposición de resultados, quizás sea útil tener en cuenta cuatro tablas básicas:

- Una primera tabla en donde se exponen los datos descriptivos generales de la población estudiada.
- Una segunda tabla donde se exponen los datos principales que responden a los objetivos del estudio (datos crudos, análisis univariante).
- Una tercera tabla donde se exponen los datos secundarios derivados del análisis estratificado o multivariante (datos estratificados).
- Y, cómo no, una potencial cuarta tabla con descripción de los datos negativos o inesperados (contrarios a los planteamientos iniciales).

Está claro que en el apartado Resultados hay dos puntos clave<sup>4</sup>: hacer bien el análisis de los datos y presentarlos bien. O dicho de forma coloquial, en los Resultados hay que ser buenos y parecerlo.

**Análisis de los datos**

- Adecuada elección y presentación de los procedimientos estadísticos de análisis.
- Concordancia entre los procedimientos estadísticos descritos en Material y métodos y los que aparecen reflejados en Resultados. Por tanto, no deben o aparecer pruebas estadísticas no descritas o citadas en Material y métodos.
- Correcta aplicación de los procedimientos estadísticos para el tipo de datos medidos.
- Información adecuada y completa de los procedimientos estadísticos empleados en cada caso.
- Análisis de los datos en relación con los objetivos del estudio. Se prueba cada hipótesis, y los resultados se informan con precisión.
- El análisis estadístico considera el nivel de medida y las características de cada una de las variables evaluadas: nominal, ordinal, discreta o continua.
- Se incluyen los resultados de todos los participantes, o se indica el número de datos no disponibles (*missing*).
- Los grupos de estudio y de control son comparables (generalmente se expresa en la tabla 1 de un artículo científico).
- Se indica con precisión la duración del estudio (seguimiento) para ambos grupos: problema y control.

**Presentación de los datos**

- Los datos se presentan de forma objetiva, sin comentarios ni argumentos.
- El texto es la esencia en la presentación de los datos, y ésta ha de ser clara, concisa y precisa.
- Los resultados se presentan de forma ordenada siguiendo el orden de los objetivos formulados.
- Los resultados se inician con los hallazgos significativos más relevantes. Los resultados negativos (no esperados) se informan al final de la sección de resultados.
- Se informa de las medidas de tendencia central y sus intervalos de confianza (IC) del 95% en todas las variables cuantitativas. Si se comparan grupos, se presentan estimaciones de la significación estadística de las diferencias mediante el IC del 95%.
- Los términos y las expresiones estadísticas se usan de forma adecuada y experta.
- Todas las pruebas estadísticas que aparecen en los Resultados han sido citadas en Material y métodos.
- Los valores de *p* se presentan adecuadamente, y se interpretan de forma inteligente.
- Se utiliza el análisis multivariante para presentar los resultados de las medidas brutas y ajustadas, indicando las variables por las que se ajustan y justificando cuáles se incluyeron (o no) en el análisis.
- Las tablas son simples y autoexplicativas. Incluyen datos numéricos numerosos, repetitivos, con valores exactos. Las tablas no contienen información redundante del texto.
- Los gráficos son simples y autoexplicativos. Permiten visualizar y analizar patrones, tendencias, comparaciones, semejanzas y diferencias en los datos.

**TABLA 7**

**Principales errores en el apartado Resultados**

- No se describen las características de la población (generalmente en la tabla 1)
- No se localizan los resultados principales en respuesta a los objetivos del estudio (análisis bivariable) (generalmente en la tabla 2)
- Se incluye información (datos) no anunciada en Materiales y métodos
- Se emplean tablas y gráficos inadecuados, confusos o repetitivos de la información contenida en el texto
- Se mezclan datos con opiniones (discusión)
- Información sobre el análisis estadístico incompleta, inadecuada o deficiente

- Tanto los gráficos como las tablas se complementan y completan la información dada en el texto, ayudando a una comprensión rápida y exacta de los resultados.
- Tanto los gráficos como las tablas clarifican la información, ponen énfasis en los datos más significativos, establecen relaciones y resumen el material de los hallazgos.
- Se ha seleccionado, con buen juicio, el tipo de gráfico más adecuado (barras, lineal, histograma, polígono de frecuencias, sectores, dispersión...).
- Los gráficos y las figuras presentadas cumplen las leyes de Tufte.
- La sección de resultados es completa y convincente. En resumen, los resultados están bien descritos, son útiles y precisos.

Y de todo lo anterior emanan los principales errores que se cometen en el apartado Resultados, resumidos en la tabla 7.

**Bibliografía**

- González de Dios J, González Muñoz M, Alonso A, Aleixandre R. Comunicación científica (XV). Conocimientos básicos para leer (y escribir) un artículo científico (2): título, resumen e introducción. *Acta Pediatr Esp.* 2014; 72: 169-175.
- González de Dios J. Valoración crítica de documentos científicos. Los programas CASP y los bancos CAT. *Pediatr Integral.* 2001; 6: 350-356.
- Herranz G. Material y métodos: cosas básicas dichas en letra pequeña. *Med Clin (Barc).* 1987; 89: 241-242.
- Díaz Portillo J. Guía práctica de lectura crítica de artículos científicos originales en Ciencias de la Salud. Madrid: Instituto Nacional de Gestión Sanitaria, Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos, Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional, 2012.
- Álvarez Dardet C, Bolumar F, Porta Serra M. Tipos de estudios. *Med Clin (Barc).* 1987; 89: 296-301.
- Molina Arias M, Ochoa Sangrador C. Tipo de estudios epidemiológicos. *Evid Pediatr.* 2013; 9: 53.
- Rubio C. Diseño estadístico de ensayos clínicos. *Med Clin (Barc).* 1996; 107: 303-309.
- Galende I, Sacristán JA, Soto J. Cómo mejorar la calidad de los ensayos clínicos. *Med Clin (Barc).* 1994; 102: 465-470.
- González de Dios J, González Rodríguez P. Evaluación de artículos científicos sobre intervenciones terapéuticas. *Evid Pediatr.* 2006; 2: 90.
- Balais JC, Mosteller F. Guidelines for statistical reporting in articles of medical journals. *Ann Intern Med.* 1988; 108: 266-273.
- González de Dios J, Moya M. Evaluación del uso de procedimientos estadísticos en los artículos Originales de «Anales Españoles de Pediatría»: comparación de dos periodos (1989-90 y 1994-95). *An Esp Pediatr.* 1996; 45: 351-360.
- Moreno J, González B. Investigación en humanos. *Med Clin (Barc).* 1990; 94: 344-347.
- Simón P. El consentimiento informado: teoría y práctica (I). *Med Clin (Barc).* 1993; 100: 659-663.
- Simón P. El consentimiento informado: teoría y práctica (y II). *Med Clin (Barc).* 1993; 101: 174-182.
- Herranz G. Resultados, el corazón del artículo. *Med Clin (Barc).* 1988; 90: 500-501.
- González de Dios J, González Muñoz M, Alonso A, Aleixandre R. Comunicación científica (IX). Conocimientos básicos para elaborar un artículo científico (4): los aspectos gráficos (tablas y figuras). *Acta Pediatr Esp.* 2014; 72: 45-49.
- Tufte ER. *The Visual Display of Quantitative Information.* Cheshire: Connecticut Graphic Press, 2001.

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Equasym 10, 20, 30, 40, 50 y 60 mg cápsulas duras de liberación modificada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Equasym 10 mg cápsulas: Cada cápsula contiene 10 mg de metilfenidato hidrocloreuro que corresponde a 8,65 mg de metilfenidato. Excipientes con efecto conocido: sacarosa (45 mg/cápsula). Equasym 20 mg cápsulas: Cada cápsula contiene 20 mg de metilfenidato hidrocloreuro que corresponde a 17,30 mg de metilfenidato. Excipientes con efecto conocido: sacarosa (90 mg/cápsula). Equasym 30 mg cápsulas: Cada cápsula contiene 30 mg de metilfenidato hidrocloreuro que corresponde a 25,94 mg de metilfenidato. Excipientes con efecto conocido: sacarosa (135 mg/cápsula). Equasym 40 mg cápsulas: Cada cápsula contiene 40 mg de metilfenidato hidrocloreuro que corresponde a 34,59 mg de metilfenidato. Excipientes con efecto conocido: sacarosa (180 mg/cápsula). Equasym 50 mg cápsulas: Cada cápsula contiene 50 mg de metilfenidato hidrocloreuro que corresponde a 43,24 mg de metilfenidato. Excipientes con efecto conocido: sacarosa (225 mg/cápsula). Equasym 60 mg cápsulas: Cada cápsula contiene 60 mg de metilfenidato hidrocloreuro que corresponde a 51,89 mg de metilfenidato. Excipientes con efecto conocido: sacarosa (270 mg/cápsula). Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula dura de liberación modificada. Equasym 10 mg cápsulas: la cápsula tiene una tapa opaca verde oscura con "S544" impreso en blanco y un cuerpo opaco blanco con "10 mg" impreso en negro. Equasym 20 mg cápsulas: la cápsula tiene una tapa opaca azul con "S544" impreso en blanco y un cuerpo opaco blanco con "20 mg" impreso en negro. Equasym 30 mg cápsulas: la cápsula tiene una tapa opaca marrón rojiza con "S544" impreso en blanco y un cuerpo opaco blanco con "30 mg" impreso en negro. Equasym 40 mg cápsulas: la cápsula tiene una tapa opaca amarilla marfil con "S544" impreso en negro y un cuerpo opaco blanco con "40 mg" impreso en negro. Equasym 50 mg cápsulas: la cápsula tiene una tapa opaca morada con "S544" impreso en blanco y un cuerpo opaco blanco con "50 mg" impreso en negro. Equasym 60 mg cápsulas: la cápsula tiene una tapa opaca blanca con "S544" impreso en negro y un cuerpo opaco blanco con "60 mg" impreso en negro. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Trastorno por déficit de atención-hiperactividad (TDAH). Metilfenidato está indicado como parte de un programa de tratamiento integral del trastorno por déficit de atención-hiperactividad (TDAH) en niños a partir de 6 años cuando y otras medidas por sí mismas han demostrado ser insuficientes. El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un especialista en trastornos del comportamiento en niños. El diagnóstico debe realizarse de acuerdo con los criterios DMS-IV o las directrices de la IC-D-10 y debe estar basado en la historia y evaluación completas del paciente. No se puede establecer el diagnóstico únicamente con la presencia de uno o más síntomas. Se desconoce la etiología específica de este síndrome, y no existe una única prueba diagnóstica. Para un diagnóstico adecuado es necesario recurrir a la psicología clínica y especializada, y a los recursos sociales y educativos. Un programa de tratamiento completo generalmente incluye tanto medidas psicológicas, educativas y sociales así como farmacoterapia y pretende estabilizar a los niños que padecen un síndrome de comportamiento caracterizado por síntomas que pueden incluir historia crónica de dificultad para prestar atención, fácilmente distraíbles, labilidad emocional, impulsividad, hiperactividad de moderada a severa, signos neurológicos menores y EEG anormal. La capacidad de aprendizaje puede o deteriorarse. El tratamiento con metilfenidato no está indicado para todos los niños con este síndrome y la decisión de usar el fármaco debe estar basada en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas del niño en relación con su edad. Una ubicación educativa apropiada es esencial, y suele ser necesaria la intervención psicossocial. Cuando otras medidas por sí mismas han demostrado ser insuficientes, la decisión de prescribir un estimulante debe estar basada en una rigurosa evaluación de la gravedad de los síntomas del niño. La utilización de metilfenidato siempre debe hacerse de esta manera de acuerdo a la indicación autorizada y de acuerdo a las directrices de prescripción y diagnóstico. **4.2 Psicología y forma de administración.** Equasym consta de un componente de liberación inmediata (30% de la dosis) y un componente de liberación modificada (70% de la dosis). Por lo tanto, Equasym 10 mg proporciona una dosis de liberación inmediata de 3 mg y una dosis de liberación prolongada de 7 mg de metilfenidato hidrocloreuro. La parte de liberación prolongada de cada dosis está diseñada para mantener la respuesta al tratamiento por la tarde sin tener que tomar una dosis a mediodía. Está diseñada para proporcionar niveles plasmáticos terapéuticos durante un periodo de aproximadamente 8 horas, lo que coincide con la jornada escolar en vez de durante todo el día (ver sección 5.2 "Propiedades farmacocinéticas"). Por ejemplo, 20 mg de Equasym pretende sustituir a 10 mg con el desayuno y 10 mg con la comida de metilfenidato hidrocloreuro de liberación inmediata. Equasym consta de un componente de liberación inmediata (30% de la dosis) y un componente de liberación modificada (70% de la dosis). Por lo tanto, Equasym 40 mg proporciona una dosis de liberación inmediata de 12 mg y una dosis de liberación prolongada de 28 mg de metilfenidato hidrocloreuro. La parte de liberación prolongada de cada dosis está diseñada para mantener la respuesta al tratamiento por la tarde sin tener que tomar una dosis a mediodía. Está diseñada para proporcionar niveles plasmáticos terapéuticos durante un periodo de aproximadamente 8 horas, lo que coincide con la jornada escolar en vez de durante todo el día (ver sección 5.2 "Propiedades farmacocinéticas"). Por ejemplo, 40 mg de Equasym pretende sustituir a 20 mg con el desayuno y 20 mg con la comida de metilfenidato hidrocloreuro de liberación inmediata. *Niños (de 6 a más años) y adolescentes:*

**El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un especialista en trastornos del comportamiento en niños y/o adolescentes. Screening pretratamiento.** Antes de prescribir, es necesario realizar una evaluación basal del estado cardiovascular del paciente, incluyendo presión arterial y ritmo cardíaco. La medicación concomitante, los trastornos o síntomas co-mórbidos médicos y psiquiátricos pasados y presentes, antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca/ineplicable y un registro detallado de altura y peso antes del tratamiento en un gráfico de crecimiento (ver secciones 4.3 y 4.4) deben estar documentados en la historia completa. **Control continuo.** Se deben controlar continuamente el crecimiento y los estados psiquiátrico y cardiovascular (ver sección 4.4). • El pulso y la presión sanguínea se deben registrar en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses; • La altura, el peso y el apetito se deben registrar al menos cada 6 meses en una gráfica de crecimiento; • La aparición o el empeoramiento de trastornos psiquiátricos preexistentes debe controlarse en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita. Se debe controlar a los pacientes por el riesgo de mal uso, abuso y tráfico de metilfenidato. Ajuste de dosis: Es necesario un ajuste de dosis cuidadoso al comenzar el tratamiento con metilfenidato. El ajuste de dosis se debe iniciar con la dosis más baja posible. Esto normalmente se consigue utilizando una formulación de liberación inmediata tomada en dosis divididas. La dosis inicial recomendada diaria es de 5 mg una vez o dos veces al día (por ej., con el desayuno y la comida), aumentando en caso necesario en incrementos semanales de 5-10 mg en la dosis diaria según la tolerabilidad y el grado de eficacia observado. Se puede utilizar Equasym 10 mg una vez al día en vez de metilfenidato hidrocloreuro de liberación inmediata 5 mg dos veces al día desde el comienzo del tratamiento cuando el médico considere que la administración dos veces al día es adecuada desde el comienzo y, sin embargo, la administración del tratamiento dos veces al día no es práctica. La dosis máxima diaria de metilfenidato hidrocloreuro es de 60 mg. En el caso de dosis que no sean posibles/prácticas con esta concentración, hay disponibles otras concentraciones de este medicamento u otros medicamentos cuyo principio activo es metilfenidato. Pacientes que actualmente utilizan metilfenidato: a los pacientes que reciben tratamiento establecido con una formulación de metilfenidato hidrocloreuro de liberación inmediata se les puede cambiar a la dosis diaria equivalente en miligramos de Equasym. Equasym no se debe tomar demasiado tarde por la mañana ya que puede ocasionar alteraciones del sueño. Si el efecto del medicamento desaparece demasiado pronto avanzada la tarde, podría reaparecer una alteración del comportamiento u/o incapacidad para dormir. Una pequeña dosis de un comprimido de metilfenidato hidrocloreuro de liberación inmediata avanzado el día podría ayudar a resolver este problema. En ese caso, se podría considerar la posibilidad de conseguir un control adecuado de los síntomas con un régimen de metilfenidato de liberación inmediata dos veces al día. Se deben tener en cuenta las ventajas y los inconvenientes de una pequeña dosis de metilfenidato de liberación inmediata por la tarde frente a los problemas para dormir. En caso de necesitar una dosis adicional tardía de metilfenidato de liberación inmediata, no se debe continuar el tratamiento con Equasym, a menos que se sepa que la misma dosis adicional sería también necesaria con un régimen convencional de liberación inmediata con dosis equivalentes con el desayuno/comida. Se debe utilizar el régimen que consiga un control satisfactorio de los síntomas con la dosis total diaria más baja. Equasym se debe administrar por la mañana antes del desayuno.

Las cápsulas se pueden tragar enteras con la ayuda de líquidos o, de forma alternativa, se puede abrir la cápsula y verter el contenido sobre una pequeña cantidad (una cucharada) de comopota de manzana, y tomar inmediatamente, sin guardar para usar más adelante. Después de tomar la comopota de manzana con el contenido verterdo, se debe beber líquido, como agua. Las cápsulas y el contenido de la cápsula no se deben tragar ni masticar. **Utilización a largo plazo (más de 12 meses) en niños y adolescentes:** La seguridad y eficacia del uso a largo plazo de metilfenidato no se ha evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. El tratamiento con metilfenidato generalmente se suspende durante o después de la pubertad. El médico que decida utilizar metilfenidato durante periodos prolongados (más de 12 meses) en niños y adolescentes con TDAH debe realizar evaluaciones periódicas de la utilidad del fármaco a largo plazo para ese paciente, manteniendo periodos de prueba sin medicación para evaluar el funcionamiento del paciente sin farmacoterapia. Se recomienda que metilfenidato se suspenda temporalmente al menos una vez al año para evaluar el estado del niño (preferiblemente durante las vacaciones escolares). Puede ocurrir que la mejoría se mantenga al suspender temporal o permanentemente el fármaco. **Reducción de la dosis e interrupción del tratamiento.** Si los síntomas no mejoran después de un ajuste de dosis apropiado durante un periodo de un mes, se debe suspender el tratamiento. Si se observa un empeoramiento paradójico de los síntomas o aparecen otros efectos adversos graves, se debe reducir la dosis o suspender la administración. **Adultos.** El metilfenidato no está autorizado para su uso en adultos con TDAH. No se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. **Pacientes de edad avanzada.** Metilfenidato no debe utilizarse en pacientes de edad avanzada. No se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. **Niños menores de 6 años.** Metilfenidato no debe utilizarse en niños menores de 6 años de edad. No se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. **4.3 Contraindicaciones.** Equasym está contraindicado en pacientes con: • Hipersensibilidad conocida al metilfenidato o a alguno de los excipientes (incluidos en la sección 6.1); • Glaucoma; • Frecmociorronia; • Durante el tratamiento con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminooxidasa, o en los 14 días posteriores a la suspensión del tratamiento con estos fármacos, por el riesgo de crisis hipertensivas (ver sección 4.5); • Hipertirotoxicosis o tirotoxicosis; • Diagnóstico o antecedentes de depresión grave, ansiedad nerviosa/trastornos de ansiedad, tendencias suicidas, síntomas psicóticos, trastornos de humor grave, manía, esquizofrenia, trastorno de la personalidad psicopático/borderline; • Diagnóstico o antecedentes de trastorno bipolar (afectivo) grave y episódico (Tipo I) (que no está bien controlado); • Trastornos cardiovasculares preexistentes incluyendo hipertensión grave, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial oclusiva, angina, enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa, cardiomiopatías, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos provocados por la disfunción de los canales iónicos); • Trastornos cerebrovasculares preexistentes, aneurisma cerebral, anomalías vasculares incluyendo vasculitis o aoplejía; **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** El tratamiento con metilfenidato no está indicado en todos los niños con TDAH y la decisión de usar el fármaco debe basarse en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas en relación con la edad de los niños. **Uso a largo plazo (más de 12 meses) en niños y adolescentes.** La seguridad y eficacia del uso de metilfenidato a largo plazo no se ha evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. El tratamiento con metilfenidato generalmente se suspende durante o después de la pubertad. Se debe controlar cuidadosamente y de forma continua a los pacientes con terapia a largo plazo (es decir, más de 12 meses) de acuerdo a las directrices de las secciones 4.2 y 4.4 en cuanto al estado cardiovascular, crecimiento, apetito, aparición o empeoramiento de trastornos psiquiátricos preexistentes. Los trastornos psiquiátricos que hay que controlar se describen a continuación e incluyen (pero no se limitan a estos) tics motores y vocales, comportamiento agresivo u hostil, agitación, ansiedad, depresión, psicosis, manía, delirios, irritabilidad, falta de espontaneidad, pérdida y exceso de perseverancia. El médico que decida utilizar metilfenidato durante periodos prolongados (más de 12 meses) en niños y adolescentes con TDAH debe realizar evaluaciones periódicas de la utilidad del fármaco a largo plazo para ese paciente, manteniendo periodos de prueba sin medicación para evaluar el funcionamiento del paciente sin farmacoterapia. Se recomienda que metilfenidato se suspenda al menos una vez al año para evaluar el estado del niño (preferiblemente durante las vacaciones escolares). Puede ocurrir que la mejoría se mantenga al suspender temporal o permanentemente el fármaco. **Uso en adultos.** El metilfenidato no está autorizado para su uso en adultos con TDAH. No se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. **Uso en pacientes de edad avanzada.** Metilfenidato no debe utilizarse en pacientes de edad avanzada. No se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. **Uso en niños menores de 6 años.** Metilfenidato no debe utilizarse en niños menores de 6 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. **Estado cardiovascular.** Los pacientes a los que se está considerando administrar un tratamiento con estimulantes deben tener una historia detallada (incluyendo una evaluación de antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca o inexplicable o arritmia maligna) y un examen físico para evaluar la presencia de trastornos cardíacos, y deben someterse a evaluaciones cardíacas especializadas posteriores si los hallazgos iniciales sugieren estos antecedentes o trastornos. Los pacientes que desarrollan síntomas como palpitaciones, dolor opresivo en el pecho, síncope sin explicación, disnea u otros síntomas que sugieran un trastorno cardíaco durante el tratamiento con metilfenidato deben someterse a una evaluación cardíaca especializada inmediata. El análisis de los datos de ensayos clínicos con metilfenidato en niños y adolescentes con TDAH mostró que los pacientes que utilizan metilfenidato pueden experimentar de forma frecuente cambios en la presión arterial diastólica y sistólica de más de 10 mmHg respecto a los del grupo control. Se desconocen las consecuencias clínicas a corto y largo plazo de estos efectos cardiovasculares en niños y adolescentes, pero, por los efectos observados en los datos de ensayos clínicos, no se puede descartar la posibilidad de complicaciones clínicas. Se recomienda precaución al tratar a pacientes cuyo estado médico subyacente se pueda ver afectado por el aumento de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca. Ver sección 4.3 para ver en qué afeciones está contraindicado el tratamiento con metilfenidato. Se debe vigilar cuidadosamente el estado cardiovascular. La presión sanguínea y el pulso se deben registrar en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses. La utilización de metilfenidato está contraindicada en ciertos trastornos cardiovasculares preexistentes, a menos que se disponga de una recomendación de un especialista cardíaco pediátrico (ver sección 4.3 "Contraindicaciones"). **Muerte súbita y anomalías cardíacas estructurales preexistentes u otros trastornos cardíacos graves.** Se ha notificado muerte súbita asociada al uso de estimulantes del sistema nervioso central a las dosis habituales en niños, algunos de los cuales tenían anomalías cardíacas estructurales u otros problemas cardíacos graves. Aunque algunos problemas cardíacos serios pueden aumentar por sí mismos el riesgo de muerte súbita, no se recomienda el uso de medicamentos estimulantes en niños o adolescentes con anomalías cardíacas estructurales conocidas, cardiomiopatía, anomalías graves del ritmo cardíaco, u otros problemas cardíacos graves que puedan suponer un aumento de la vulnerabilidad a los efectos simpaticomiméticos de un medicamento estimulante. **Mal uso y acontecimientos cardiovasculares.** El mal uso de los estimulantes del sistema nervioso central puede estar asociado con muerte súbita y otros efectos adversos cardiovasculares graves. **Trastornos cerebrovasculares.** Ver sección 4.3 para las afeciones cerebrovasculares en las que está contraindicado el tratamiento con metilfenidato. Se debe evaluar en cada visita los signos y síntomas neurológicos de los pacientes con otros factores de riesgo (tales como antecedentes de enfermedad cardiovascular, medicamentos concomitantes que aumenten la presión sanguínea) después de empezar el tratamiento con metilfenidato. La vasculitis cerebral parece ser una reacción idiosincrásica a la exposición de metilfenidato muy rara. Hay poca evidencia para sugerir que se puede identificar a los pacientes con mayor riesgo y la aparición inicial de los síntomas puede ser el primer indicador de un problema clínico subyacente. El diagnóstico temprano, basado en un alto índice de sospecha, puede permitir una rápida retirada del metilfenidato y un rápido inicio de tratamiento. Por lo tanto, se debe considerar este diagnóstico en cualquier paciente que desarrolle nuevos síntomas neurológicos que encajen con un cuadro de isquemia cerebral durante el tratamiento con metilfenidato. Estos síntomas, pueden incluir dolor de cabeza grave, entumecimiento, debilidad, parálisis y problemas con la coordinación, la visión, el habla, el lenguaje o la memoria. El tratamiento con metilfenidato no está contraindicado en pacientes con hemiplejía cerebral. **Trastornos psiquiátricos.** La comorbilidad de los trastornos psiquiátricos en TDAH es frecuente y se debe tener en cuenta al prescribir medicamentos estimulantes. En el caso de que aparezcan síntomas psiquiátricos nuevos o empeoren los trastornos psiquiátricos preexistentes, no se debe administrar metilfenidato a menos que los beneficios superen los riesgos para el paciente. El desarrollo o el empeoramiento de los trastornos psiquiátricos se deben controlar en todos los ajustes de dosis y después, al menos cada 6 meses y en todas las visitas; puede ser adecuado interrumpir el tratamiento. **Empeoramiento de síntomas psicóticos o maniaco preexistentes.** En pacientes psicóticos, la administración de metilfenidato puede empeorar los síntomas de los trastornos de comportamiento y del pensamiento. **Aparición de nuevos síntomas psicóticos o maniaco.** La aparición de nuevos síntomas psicóticos (alucinaciones visuales/fáciles/auditivas y delirios) o maniaco en niños y adolescentes sin una historia previa de enfermedad psicótica o manía pueden deberse al uso de metilfenidato a las dosis habituales. Si aparecen síntomas maniaco o psicóticos, se debe considerar una posible relación causal con metilfenidato y puede ser adecuado suspender el tratamiento.

**Comportamiento agresivo u hostil.** El tratamiento con estimulantes puede causar la aparición o el empeoramiento de agresividad u hostilidad. Se debe controlar de cerca a los pacientes tratados con metilfenidato por la aparición o empeoramiento del comportamiento agresivo u hostilidad al inicio del tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita. Los médicos deben evaluar la necesidad de un ajuste de la pauta psicológica en los pacientes que presenten cambios de comportamiento, teniendo en cuenta que puede ser apropiado aumentar o reducir la dosis. Se puede considerar la interrupción del tratamiento. **Tendencia suicida.** Los pacientes en los que aparece una ideación o comportamiento suicida durante el tratamiento para el TDAH deben ser evaluados inmediatamente por su médico. Se debe tener en consideración el empeoramiento de un problema psiquiátrico subyacente y una posible relación causal con el tratamiento con metilfenidato. Puede ser necesario tratar un problema psiquiátrico subyacente y se debe valorar una posible interrupción de metilfenidato. **Tics.** Metilfenidato está asociado a la aparición o empeoramiento de tics motores y verbales. También se ha notificado el empeoramiento del síndrome de Tourette. Se deben evaluar los antecedentes familiares, y una evaluación clínica de los tics o del síndrome de Tourette en los niños debe preceder al uso de metilfenidato. Se debe controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de los tics durante el tratamiento con metilfenidato. El control debe hacerse en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses o en cada visita. **Ansiedad, agitación o tensión.** El metilfenidato está asociado con el empeoramiento de ansiedad, agitación o tensión preexistentes. La evaluación clínica de la ansiedad, agitación o tensión se debe hacer antes de utilizar metilfenidato y se debe controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de estos síntomas durante el tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses o en cada visita. **Formas de trastorno bipolar.** Se debe tener especial cuidado al usar metilfenidato para tratar el TDAH en pacientes con trastorno bipolar comórbido (incluyendo el Trastorno Bipolar Tipo I no tratado u otras formas de trastorno bipolar) por el riesgo de una posible precipitación de un episodio maniaco o mixto en estos pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con metilfenidato, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes con síntomas depresivos comórbidos para establecer si tienen riesgo de padecer un trastorno bipolar; esta evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Es fundamental un control continuo y exhaustivo en estos pacientes (ver más arriba "Trastornos psiquiátricos" y sección 4.2). Se deben controlar estos síntomas en los pacientes en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita.

**Crecimiento.** Se ha descrito una reducción del aumento de peso corporal y un retraso del crecimiento moderados con el uso prolongado de metilfenidato en niños. Actualmente no se conocen y se están estudiando los efectos de metilfenidato sobre la altura y peso finales. **Se debe controlar el crecimiento durante el tratamiento con metilfenidato: se deben registrar la altura, peso y apetito al menos cada 6 meses en una gráfica de crecimiento.** Puede ser necesario interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no crezcan o aumenten de peso como se espera. **Convulsiones.** Metilfenidato debe utilizarse con precaución en pacientes con epilepsia. Metilfenidato puede reducir el umbral convulsivo en pacientes con antecedentes de convulsiones, en pacientes con alteraciones del EEG previas en ausencia de convulsiones y raramente, en pacientes sin antecedentes de convulsiones y sin alteraciones en el EEG. Si aumenta la frecuencia de las convulsiones o aparecen convulsiones por primera vez, metilfenidato debe suspenderse. **Abuso, mal uso y tráfico.** Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes por el riesgo de abuso, mal uso o tráfico de metilfenidato. Metilfenidato debe utilizarse con precaución en pacientes con dependencia conocida a drogas o alcohol por un riesgo potencial de abuso, mal uso o tráfico. El abuso crónico de metilfenidato puede producir una tolerancia importante y dependencia psicológica, con distintos grados de conducta anormal. Se pueden producir episodios claramente psicóticos, especialmente con el abuso por vía parenteral. Se deben tener en cuenta la edad del paciente, la presencia de factores de riesgo para trastornos de abuso de sustancias (tales como conducta de oposiciónista-desafiante o trastorno de conducta y trastorno bipolar comórbidos), el abuso de sustancias previo o actual cuando se decide curar un tratamiento para el TDAH. Se debe tener precaución en pacientes emocionalmente inestables, tales como aquellos que tengan antecedentes de dependencia de drogas o alcohol, porque estos pacientes pueden aumentarse la dosis por su propia iniciativa. Para algunos pacientes con alto riesgo de abuso de sustancias, metilfenidato u otros estimulantes pueden no ser adecuados y habrá que valorar un tratamiento con medicamentos no estimulantes. **Retirada.** Se requiere una supervisión cuidadosa durante la retirada del medicamento, ya que esto puede desmenzmar una depresión así como hiperactividad crónica. Algunos pacientes pueden necesitar seguimiento a largo plazo. Se requiere una supervisión cuidadosa durante la retirada del uso abusivo ya que puede aparecer una depresión grave. **Fatiga.** El metilfenidato no debe utilizarse para la prevención o el tratamiento de los estados de fatiga normales. **Elección de la formulación de metilfenidato.** La elección de la formulación del medicamento que contiene metilfenidato debe establecerla el especialista caso por caso y depende de la duración deseada del efecto. **Dopaje.** Este medicamento contiene metilfenidato que puede inducir un falso positivo por anfetaminas en las pruebas de laboratorio, especialmente en el test de inmunoenayo. **Insuficiencia renal o hepática.** Se carece de experiencia en el uso de metilfenidato en pacientes con insuficiencia renal o hepática. **Efectos hematológicos.** La seguridad del tratamiento con metilfenidato a largo plazo no se conoce totalmente. En caso de leucopenia, trombocitopenia, anemia u otras alteraciones, incluyendo aquellas que indiquen trastornos renales o hepáticos graves, se debe considerar la interrupción del tratamiento. **Información importante sobre excipientes:** Este medicamento contiene sacarosa: los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Interacción farmacocinética.** Se desconoce la influencia del metilfenidato en las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se administran concomitantemente. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se combine metilfenidato con otros fármacos, especialmente aquellos con un margen terapéutico estrecho. Metilfenidato no se metaboliza por el citocromo P-450 en un grado clínicamente relevante. No se espera que los inductores o inhibidores del citocromo P-450 tengan un efecto importante en la farmacocinética de metilfenidato. Los enantiómeros *d*/y/*l* de metilfenidato no inhiben de manera importante el citocromo P-450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A. Sin embargo, se han notificado casos que indican que el metilfenidato puede inhibir el metabolismo de los anticonvulsivos cumarínicos, los anticonvulsivos (como el fenobarbital, la fenitoína o la primidona) y algunos antidepresivos (tríclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Puede ser necesario ajustar la dosis de estos fármacos y vigilar las concentraciones plasmáticas del fármaco (o, en el caso de la cumarina, los tiempos de coagulación) al iniciar o suspender el tratamiento con metilfenidato. **Interacciones farmacodinámicas. Fármacos antihipertensivos.** Metilfenidato puede disminuir la eficacia de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión. **Uso con fármacos que aumentan la presión sanguínea.** Se recomienda precaución al tratar con metilfenidato a pacientes que utilizan cualquier medicamento que también aumente la presión sanguínea (ver también las secciones sobre afeciones cardiovasculares y cerebrovasculares de la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Metilfenidato está contraindicado en pacientes tratados (actualmente o en las 2 semanas anteriores) con inhibidores irreversibles no selectivos de la MAO (ver sección 4.3 Contraindicaciones), por el riesgo de una crisis hipertensiva. **Uso con alcohol.** El alcohol puede exacerbar los efectos adversos sobre el SNC de los fármacos psicoactivos, como metilfenidato. Por tanto, se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento. **Uso con anestésicos halogenados.** Hay un riesgo de aumento repentino de la presión sanguínea durante la cirugía. Si se tiene previsto realizar una cirugía, el tratamiento con metilfenidato no debe usarse en el día

de la cirugía. **Uso con agonistas alfa 2 de acción central (por ejemplo, clonidina).** Se han notificado efectos adversos graves, incluyendo muerte súbita con el uso concomitante con clonidina. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad del uso de metilfenidato en combinación con clonidina u otros agonistas alfa 2 de acción central. **Uso con fármacos dopaminérgicos.** Se recomienda precaución al administrar metilfenidato con fármacos dopaminérgicos, incluyendo antipsicóticos. Dado que una de las principales acciones de metilfenidato es aumentar los niveles extracelulares de dopamina, metilfenidato se puede asociar con interacciones farmacodinámicas cuando se administra concomitantemente con agonistas dopaminérgicos directos o indirectos (incluyendo DOPA y antidepresivos tricíclicos) o con antagonistas dopaminérgicos incluyendo antipsicóticos. **4.6 Embarazo y lactancia. Embarazo.** Hay una cantidad limitada de datos relativos a la utilización de metilfenidato en mujeres embarazadas. Se han notificado casos de toxicidad cardiorrespiratoria neonatal, específicamente taquicardia fetal y distrés respiratorio a través de notificaciones espontáneas. Los estudios en animales solo mostraron toxicidad reproductiva a dosis tóxicas maternas (ver sección 5.3). No se recomienda la utilización de metilfenidato durante el embarazo a menos que se haya tomado una decisión clínica de que retrasar el tratamiento pueda suponer un riesgo mayor para el embarazo. **Lactancia.** Se ha encontrado metilfenidato en la leche materna de una mujer tratada con metilfenidato. Hay una notificación de un niño que sufrió una disminución de peso inespecífica durante el periodo de exposición, pero se recuperó y ganó peso después de que su madre dejara el tratamiento con metilfenidato. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante. Se debe decidir, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer, si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con metilfenidato. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Metilfenidato puede causar mareos, somnolencia y alteraciones visuales incluyendo dificultades de acomodación, diplopía y visión borrosa. Puede tener una influencia moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes de estos posibles efectos y se les debe aconsejar que si se ven afectados por ellos, deben evitar actividades potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** La siguiente tabla muestra todas las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas en los ensayos clínicos y en las notificaciones espontáneas post-comercialización de Equasym y las que se han notificado con otras formulaciones de metilfenidato hidrocloreuro. Si las frecuencias de las reacciones adversas de Equasym y de la otra formulación de metilfenidato eran diferentes, se utilizó la frecuencia más alta de las dos bases de datos. Estimación de frecuencias: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10000$ ); frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **4.9 Sobredosis.** La liberación prolongada de metilfenidato de las formulaciones de acción prolongada se debe tener en cuenta al tratar a pacientes con sobredosis. **Signos y síntomas.** La sobredosis aguda, debida fundamentalmente a la sobreestimulación de los sistemas nervioso central y simpático, puede provocar vómitos, agitación, temblores, hiperreflexia, espasmos musculares, convulsiones (pueden ir seguidas de coma), euforia, confusión, alucinaciones, delirio, psicosis, sudoración, sofocos, cefalea, hiperpirexia, taquicardia, palpitations, arritmias cardíacas, hipertensión, midriasis y sequedad de las mucosas. **Tratamiento.** No hay un antídoto específico para la sobredosis de metilfenidato. El tratamiento consiste en proporcionar las medidas de apoyo apropiadas. Se debe proteger al paciente para evitar que se autolesione y de los estímulos externos que pudieran agravar la sobreestimulación ya presente. Si los signos y síntomas no son demasiado graves y el paciente está consciente se puede evacuar el contenido del estómago provocando el vómito o por lavado gástrico. Antes de realizar el lavado gástrico, se deben controlar la agitación y las convulsiones, si las hay, y proteger la vía aérea. Otras medidas de detoxificación del intestino comprenden la administración de carbón activado y de un catártico. En caso de intoxicación grave, se debe administrar una dosis cuidadosamente ajustada de una benzodiazepina antes del realizar el lavado gástrico. Se deben proporcionar cuidados intensivos para mantener una circulación y un intercambio respiratorio adecuados; en casos de hiperpirexia, puede ser necesario utilizar procedimientos externos para bajar la temperatura. No se ha establecido la eficacia de la diálisis peritoneal o de la hemodiálisis extracorpórea para la sobredosis de metilfenidato. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Contenido de la cápsula: Esferas de azúcar: Sacarosa; Almidón de maíz; Povidona K29 a K32; Opadry YS-1-7006 claro (hipromelosa, macrogol 400 y macrogol 8000); Dispersión acuosa de etilcelulosa; Sebacoato de dibutilo. **Cuerpo de la cápsula:** Gelatina; Dióxido de titanio (E171); Laca de alu-

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes:	Nasofaringitis
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy raras:	Anemia, leucopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica
Desconocida:	Pancitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Poco frecuentes:	Reacciones de hipersensibilidad tales como edema angioneurótico, reacciones anafilácticas, inflamación auricular, enfermedad bullar, enfermedades exfoliativas, urticaria, pruritos y erupciones
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición*</b>	
Frecuentes:	Anorexia, disminución del apetito, reducción moderada en el aumento de peso y altura durante el uso prolongado en niños*
<b>Trastornos psiquiátricos*</b>	
Muy frecuentes:	Insomnio, nerviosismo
Frecuentes:	Anorexia, labilidad emocional, agresividad*, agitación*, ansiedad*, depresión*, irritabilidad, comportamiento anormal, bruxismo
Poco frecuentes:	Trastornos psicóticos*, alucinaciones auditivas, visuales y táctiles*, ira, ideación suicida*, cambios de humor, humor alterado, intranquilidad, lloro, tics*, empeoramiento de tics preexistentes o síndrome de Tourette*, hipervigilancia, trastornos del sueño
Raras:	Manía*, desorientación, trastornos de la libido
Muy raras:	Intento de suicidio (incluyendo suicidio consumado)*, humor depresivo transitorio*, pensamientos anormales, apatía, comportamientos repetitivos, prestar excesiva atención
Desconocida:	Delirios*, trastornos del pensamiento*, estado de confusión, dependencia
Se han descrito casos de abuso y dependencia, con más frecuencia con las formulaciones de liberación inmediata (frecuencia no conocida).	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes:	Cefalea
Frecuentes:	Mareos, discinesia, hiperactividad psicomotora, somnolencia
Poco frecuentes:	Sedación, temblor
Muy raras:	Convulsiones, movimientos coreoateroides, déficit neurológico isquémico reversible, síndrome neuroléptico maligno (SNM; las notificaciones estaban poco documentadas y en la mayoría de los casos los pacientes también recibían otros medicamentos, así que el papel de metilfenidato no está claro).
Desconocida:	Trastornos cerebrovasculares* (incluyendo vasculitis, hemorragias cerebrales, accidentes cerebrovasculares, arteritis cerebral, oclusión cerebral), convulsiones del gran mal*, migraña
<b>Trastornos oculares</b>	
Poco frecuentes:	Diplopía, visión borrosa
Raras:	Dificultades de acomodación visual, midriasis, alteración visual
<b>Trastornos cardíacos*</b>	
Frecuentes:	Arritmia, taquicardia, palpitations
Poco frecuentes:	Dolor en el pecho
Raras:	Angina de pecho
Muy raras:	Parada cardíaca, infarto de miocardio
Desconocida:	Taquicardia supraventricular, bradicardia, extrasístole ventricular, extrasístoles
<b>Trastornos vasculares*</b>	
Frecuentes:	Hipertensión
Muy raras:	Arteritis y/u oclusión cerebral, frío en las extremidades, fenómeno de Raynaud
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes:	Tos, dolor faringolaríngeo
Poco frecuentes:	Disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes:	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, malestar gástrico y vómitos, boca seca
Poco frecuentes:	Estreñimiento
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
Poco frecuentes:	Aumento de las enzimas hepáticas
Muy raras:	Función hepática anormal, incluyendo coma hepático
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes:	Alopecia, prurito, erupción, urticaria
Poco frecuentes:	Edema angioneurótico, enfermedad bullar, enfermedades exfoliativas
Raras:	Hiperhidrosis, erupción macular, eritema
Muy raras:	Eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, erupción medicamentosa fija
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes:	Artralgia
Poco frecuentes:	Mialgia, espasmos musculares
Muy raras:	Calambres musculares
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco frecuentes:	Hematuria
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Raras:	Ginecomastia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	
Frecuentes:	Pirexia, retraso del crecimiento durante el uso prolongado en niños*
Poco frecuentes:	Dolor de pecho, fatiga
Muy raras:	Muerte cardíaca súbita*
Desconocida:	Malestar torácico, hiperpirexia
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuentes:	Cambios en la presión sanguínea y en el ritmo cardíaco (generalmente aumento)*, disminución de peso
Poco frecuentes:	Murmullo cardíaco*, aumento de las enzimas hepáticas
Muy raras:	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de bilirrubina en sangre, disminución del recuento plaquetario, recuento de glóbulos blancos anormal

\*Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

minio índigo carmín (E132); 10 mg: Óxido de hierro amarillo (E172); 30 mg: Óxido de hierro rojo (E172); 40 mg: Óxido de hierro amarillo (E172); 50 mg: Índigo carmín (E132), óxido de hierro rojo (E172). **Tinta de impresión blanca:** Goma laca; Propilenglicol; Hidróxido de sodio; Povidona K16; Dióxido de titanio (E171). **Tinta de impresión negra:** Barniz de goma laca al 45% (20% esterificado) en etanol; Propilenglicol; Hidróxido de amonio al 28%; Óxido de hierro negro (E172). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Periodo de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar por debajo de 25°C. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blisters de PVC/Aclar transparente u opaco con tapa de papel de aluminio y revestimiento de sello de vinilo. **Tamaños de envases:** 10 cápsulas duras de liberación modificada. 28 cápsulas duras de liberación modificada. 30 cápsulas duras de liberación modificada. 60 cápsulas duras de liberación modificada. 100 cápsulas duras de liberación modificada (solo 10 mg y 20 mg cápsulas). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, 5 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda. E-mail: MedinfoGlobal@shire.com. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Equasym 10 mg: 76061, Equasym 20 mg: 76076; Equasym 30 mg: 76060; Equasym 40 mg: 77163; Equasym 50 mg: 77164; Equasym 60 mg: 77165. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Equasym 10, 20 y 30 mg: Junio 2012. Equasym 40, 50 y 60 mg: Abril de 2013. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Equasym 10, 20 y 30 mg: 03/2012; Equasym 40, 50 y 60 mg: 12/2012. **11. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. **12. PRESENTACIÓN, C.N. Y PRECIO.** Equasym 10 mg, 30 cápsulas duras de liberación modificada. C.N 691358.8, P.V.P IVA 12,33 €. Equasym 20 mg, 30 cápsulas duras de liberación modificada. C.N 691449.6, P.V.P IVA 24,67 €. Equasym 30 mg, 30 cápsulas duras de liberación modificada. C.N 691358.1, P.V.P IVA 37,01 €. Equasym 40 mg, 30 cápsulas duras de liberación modificada. C.N 696899.4, P.V.P IVA 49,35 €. Equasym 50 mg, 30 cápsulas duras de liberación modificada. C.N 696901.4, P.V.P IVA 61,68 €. Equasym 60 mg, 30 cápsulas duras de liberación modificada no se encuentra comercializado en España. Para mayor información diríjase a Shire Pharmaceuticals Ibérica S.L. en el teléfono 91 550 06 91. La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>

# Passiflorine



**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Passiflorine solución oral. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada ml contiene: 100 mg de extracto etanólico (60% V/V) líquido de parte aérea de *Passiflora incarnata* L, con una relación planta/extracto de (1:2-4) (equivalente a 25-50 mg de planta) (pasiflora), 100 mg de extracto etanólico (54% V/V) líquido de hojas y flores de *Crataegus oxyacantha* L con una relación planta/extracto de (1:2-4) (equivalente a 25-50 mg planta) (espino blanco), 50 mg de extracto etanólico (65% V/V) líquido de corteza de *Salix spp L* con una relación planta/extracto de (1:1-2) (equivalente a 25-50 mg planta) (saúce). Excipientes: 550 mg de sacarosa, 105 mg de etanol 96% y 1,55 mg de parahidroxibenzoato de metilo, sal de sodio. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución oral. Líquido de color marrón, olor hidroalcohólico y aromático. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Medicamento tradicional a base de plantas para el alivio de los síntomas leves del estrés mental y para ayudar a dormir. Este producto es un medicamento tradicional a base de plantas para uso en las indicaciones especificadas, basado exclusivamente en un uso de larga tradición. **4.2 Posología y forma de administración. Posología. Población pediátrica:** No se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de 12 años (ver sección 4.4). **Adolescentes mayores de 12 años, adultos:** 10 ml hasta tres veces al día, preferentemente antes de las comidas. Utilizar el vaso dosificador incluido en el envase. **Duración del tratamiento.** Passiflorine se puede administrar durante periodos de 15 a 20 días, pudiéndose repetir hasta en 2 ó 3 ocasiones, siempre y cuando los síntomas persistan y se haya consultado con el médico. **Forma de administración.** Uso por vía oral. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al extracto blando de *Salix spp L*, a la tintura de *Crataegus oxyacantha* L, al extracto fluido de *Passiflora incarnata* L o a alguno de los excipientes. Por contener extracto de *Salix spp L* su uso está contraindicado en los siguientes casos: Hipersensibilidad a salicilatos y otros AINEs (ej. historia de angioedema, espasmo bronquial, o urticaria crónica en respuesta a salicilatos u otros AINEs), Asma, Úlcera péptica activa, Tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6), Enfermedad hepática o renal severa, trastornos de la coagulación, úlcera gástrica/duodenal y deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Población pediátrica:** Puesto que los datos de que se dispone no son suficientes, no se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de 12 años. **Advertencias sobre excipientes:** Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene 10,5% de etanol que se corresponde con una cantidad de 105 mg por ml (lo que representa 1,05 g por dosis de 10 ml). Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en período de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia. La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos. La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria. Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo, sal de sodio. **4.5 Interacción con otros medicamentos y formas de interacción.** Este medicamento puede reforzar el efecto de otros fármacos depresores del Sistema Nervioso Central. El alcohol puede potenciar el efecto de este medicamento, por lo que se deberá evitar el consumo excesivo. La pasiflora potencia la acción de otros medicamentos inductores del sueño, por lo que no se aconseja el uso concomitante con este tipo de fármacos. Sólo se dispone de datos limitados relativos a interacciones farmacológicas con otros medicamentos. Al contener pasiflora, se recomienda no administrar este medicamento simultáneamente con otros medicamentos con actividad sedante tales como benzodiazepinas. Al contener *Crataegus oxyacantha* L se recomienda no administrar este medicamento junto con otros fármacos vasodilatadores, como los nitratos o cardioactivos. El extracto de saúce blanco puede incrementar los efectos de los anticoagulantes como los derivados cumarínicos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** No se ha establecido la seguridad del uso de este medicamento durante el embarazo y la lactancia. Por contener extracto de *Salix spp L* su uso no está recomendado durante el primer y el segundo trimestre del embarazo ni durante la lactancia. Los salicilatos cruzan la placenta y aparecen en leche materna. Su uso está contraindicado durante el tercer trimestre. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Por contener pasiflora este medicamento puede producir somnolencia. Puede disminuir la capacidad de reacción, por lo que no se aconseja conducir vehículos ni manejar maquinaria peligrosa cuya utilización requiera especial atención o concentración, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. **4.8 Reacciones adversas.** Las reacciones adversas descritas con este medicamento son raras. Atendiendo a su clasificación por órganos y sistema de MedDRA, las podemos clasificar en: **Trastornos del sistema inmunológico:** hipersensibilidad (vasculitis), reacciones alérgicas tales como erupción, prurito, urticaria, asma, exantema. **Trastornos cardíacos:** taquicardia. **Trastornos gastrointestinales:** náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, acidez y diarrea. En caso de observarse la aparición de otras reacciones adversas distintas a las mencionadas anteriormente se deberá consultar con el médico o el farmacéutico. **4.9 Sobre dosis.** No se han descrito casos de sobredosis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: hipnóticos y sedantes, código ATC: N05C M09. El extracto de saúce blanco contiene salicina que además de propiedades antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias posee acción sedante. Con respecto al extracto de pasiflora, su mecanismo de acción farmacológico no está suficientemente claro. Los componentes activos específicos del extracto de pasiflora todavía se desconocen, aunque los principales constituyentes son flavonoides (glicosilflavonoides). En general, los efectos farmacológicos del extracto de pasiflora son principalmente, pero no de forma exclusiva, debidos a la presencia de flavonoides que se unen a receptores de benzodiazepina produciendo una acción ansiolítica y sedante. El espino blanco (*Crataegus oxyacantha*) posee además de acción sobre el sistema cardiovascular una acción sedante que se manifiesta particularmente sobre el insomnio. No hay evidencia robusta clínica sobre la actividad de este medicamento. La eficacia se basa en el conocimiento derivado de la experiencia de uso a lo largo del tiempo. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** No hay datos disponibles. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos con *Crataegus oxyacantha* y *Passiflora incarnata* no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción, genotoxicidad y carcinogenicidad con saúce blanco. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Sacarosa, glicerol, etanol 96%, parahidroxibenzoato de metilo, sal de sodio (E-219), ácido cítrico monohidrato, hidróxido de sodio, agua purificada. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 5 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Envases de cristal topacio 100 ml. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales, o se procederá a su devolución a la farmacia. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** CHIESI ESPAÑA, S.A. Plaça d'Europa, 41-43, planta 10. 08908 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona (España). **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 7.235. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización del medicamento: Agosto 1925. **10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO.** Octubre 2011. **11 RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. No financiado. Passiflorine solución oral, envase conteniendo 100 ml de solución.

# ADA PEDIÁTRICA ESPAÑOLA

NUESTROS COLABORADORES

## SECCIÓN FORMACIÓN E INFORMACIÓN EN PEDIATRÍA

# Damira®

Especialistas en alergias

## SECCIÓN NUTRICIÓN INFANTIL



Mayo  
EDICIONES

www.edicionesmayo.es

## Envío de manuscritos

Se ruega a los autores una observación detenida de las normas de publicación previa a la preparación de los trabajos, a fin de evitar retrasos en la aparición de los artículos.

1. Los trabajos deberán ser enviados para su publicación a Acta Pediátrica Española, Ediciones Mayo, S.A. Aribau, 168-170, 2.º 08036 Barcelona (actapediatrica@edicionesmayo.es). Los trabajos se remitirán por correo electrónico o en soporte digital, indicando el procesador de textos utilizado.
2. Los trabajos serán evaluados para su publicación, siempre en el supuesto de no haber sido ya publicados, aceptados para publicación o simultáneamente sometidos para su evaluación en otra revista. Los originales aceptados quedarán en propiedad de la revista y no podrán ser reimpresos sin permiso de Acta Pediátrica Española.
3. La Secretaría acusará recibo de los originales e informará de su aceptación. Asimismo, y cuando lo estime oportuno el Consejo Editorial, serán propuestas modificaciones, debiendo los autores remitir el original corregido en un plazo de 15 días a partir de la recepción del citado informe.

## Secciones de la revista

### Originales

Trabajos de tipo prospectivo o retrospectivo de investigación clínica, farmacológica, microbiológica, y las contribuciones originales sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, epidemiología, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. La extensión máxima del texto será de 14 folios (29.400 caracteres con espacios) y se admitirán 8 figuras y/o tablas.

### Originales breves (Notas clínicas)

Trabajos originales de experiencias o estudios clínicos, ensayos terapéuticos o casos clínicos de particular interés, cuya extensión no debe superar 5 folios (10.500 caracteres con espacios) y 4 figuras y/o tablas.

### Revisiones

Trabajos amplios sobre un tema de actualidad, donde el autor estudia el tema y revisa la bibliografía escrita hasta la fecha sobre éste; suelen ser realizados previo encargo de la secretaría de redacción. Su extensión máxima será de 12 folios (25.200 caracteres con espacios).

### Editorial

Opiniones realizadas por un autor de prestigio sobre un tema de actualidad candente y cuya extensión no suele ser superior a 2.100 caracteres con espacios; estos temas suelen efectuarse previo encargo de la secretaría de redacción.

### Cartas al director

Comentarios relativos a artículos recientes de la revista, así como observaciones o experiencias que, por su extensión o

características, puedan ser resumidas en un texto breve (2.100 caracteres con espacios); se admite una tabla y/o figura y un máximo de 10 citas bibliográficas.

### Otras secciones

Crítica de libros: textos breves (una página de 2.100 caracteres con espacios) de críticas de libros considerados de interés para la profesión.

## Presentación y estructura de los trabajos

Los *originales* deberán ser mecanografiados a doble espacio (30 líneas, 70 pulsaciones), en DIN-A4 por una sola cara, con un margen no inferior a 25 mm, y con las páginas numeradas correlativamente.

El trabajo en general deberá estar estructurado en diversos apartados: *Resumen y palabras clave* (en castellano e inglés), *Introducción*, *Material y métodos*, *Resultados*, *Discusión* y *Conclusiones*. En trabajos especialmente complejos, podrán existir subapartados que ayuden a la comprensión del estudio.

En la primera página figurarán en el orden en que se citan:

1. Título, en español e inglés, que debe ser conciso e informativo;
2. Inicial del nombre y apellidos del autor o autores;
3. Centro y Departamento en que se realizó el trabajo;
4. Nombre completo, dirección de correo electrónico o teléfono/fax de contacto del autor al que deba dirigirse la correspondencia;
5. Título corto, inferior a 40 caracteres con espacios.

- **Bibliografía:** Las citas bibliográficas se presentarán según el orden de aparición en el texto, correlativamente y en números volados, vayan o no acompañadas del nombre de los autores en el texto. Las referencias bibliográficas se presentarán según las normas de Vancouver (disponibles en <http://www.icmje.org>).
- **Ilustraciones:** Se podrán publicar en blanco y negro; si se utilizan fotografías de personas identificables, es necesario tener la autorización para su publicación. Las microfotografías deben incluir escala de medidas. Si las ilustraciones son originales sobre papel o transparencia, las fotos tienen que ser de buena calidad, bien contrastadas. No remita fotocopias.
- **Ilustraciones digitales:** Si puede aportar las ilustraciones en formato digital, es recomendable utilizar formato bmp, jpg o tiff, 300 dpi (puntos por pulgada). Si las figuras no son originales, aun cuando cite la procedencia o las modifique, debe obtener permiso de reproducción del autor o de la editorial donde se publicó originalmente.

Se puede obtener una versión ampliada de estas normas en la web de la revista (<http://www.actapediatrica.com>). 



# Curso on line de formación continuada

Directores/Docentes del Curso  
Dominique Baudoux  
Alberto Fernández

# Aromaterapia científica

*Un nuevo concepto de*  
**salud**

- La mejor forma de conocer las bases de la aromaterapia científica.
- La mejor herramienta para utilizar los aceites esenciales como instrumento terapéutico eficaz y seguro.
- La mejor formación para la aplicación de la aromaterapia en la mejora de la salud y el tratamiento de diferentes enfermedades.

**Pero, especialmente, una puerta abierta a una terapia natural para un nuevo concepto de salud**

Precio de la matrícula: **150 € (IVA incluido)**  
Curso equivalente a **40 horas lectivas**

Nueva edición:  
octubre 2014-  
marzo 2015

Con el patrocinio  
**PRANARŌM**

AROMATERAPIA  
CIENTÍFICA  
[www.pranarom.es](http://www.pranarom.es)

Con el aval científico de  
  
Collège International  
d'Aromathérapie  
Dominique Baudoux

Más información  
e inscripción en



**aula mayo**

Aula Mayo acredita tu formación

[www.aulamayo.com](http://www.aulamayo.com)

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Saizen 5,83 mg/ml solución inyectable y Saizen 8 mg/ml solución inyectable. Saizen 8 mg click.easy polvo y disolvente para solución inyectable. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Saizen 5,83 mg/ml solución inyectable: Cada cartucho contiene 1,03 ml de solución (6 mg de somatropina\*). Saizen 8 mg/ml solución inyectable: Cada cartucho contiene 1,50 ml de solución (12 mg de somatropina\*) ó 2,50 ml de solución (20 mg de somatropina\*). Saizen 8 mg click easy: Cada vial de Saizen 8 mg click.easy contiene 8 mg de somatropina\*. La reconstitución con el disolvente bacteriostático contenido en el cartucho da una concentración de 5,83 mg/ml. \*La somatropina es hormona del crecimiento (GH, por su denominación en inglés: *growth hormone*) humana, producida por tecnología de ADN recombinante en células de mamífero. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA.** Saizen 5,83 mg/ml y Saizen 8 mg/ml solución inyectable: Solución límpida o ligeramente opalescente con pH de 5,6 - 6,6 y osmolaridad de 250 - 450 mOsm/kg. Saizen 8 mg click easy: Polvo y disolvente para solución inyectable. Aspecto del polvo: polvo liofilizado blanco. Aspecto del disolvente: solución incolora y transparente. El pH de la solución reconstituida es 6,5 - 8,5. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Saizen está indicado en el tratamiento de: Niños y adolescentes: Retraso del crecimiento en niños debido a una disminución ó ausencia de secreción de GH endógena. Retraso del crecimiento en niñas con disgenesia gonadal (Síndrome de Turner), confirmada por análisis cromosómico. Retraso del crecimiento en niños prepúberales debido a insuficiencia renal crónica (IRC). Trastorno del crecimiento (talla actual <-2,5 desviaciones estándar (DE) y talla parental ajustada <-1 DE) en niños con talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) con un peso y/o longitud en el momento de su nacimiento por debajo de -2 DE, que no hayan mostrado una recuperación en el crecimiento (velocidad de crecimiento <0 DE durante el último año) a los 4 años de edad ó posteriormente. Adultos: Tratamiento sustitutivo en adultos con déficit severo de GH, diagnosticado mediante una única prueba dinámica para valorar el déficit de GH. Los pacientes también deben cumplir los siguientes criterios: Comienzo en la infancia; Los pacientes que fueron diagnosticados de déficit de GH durante la infancia deben ser reevaluados y debe confirmarse su déficit de GH antes de iniciar el tratamiento sustitutivo con Saizen. Comienzo en la edad adulta: Los pacientes deben tener un déficit de GH como consecuencia de una enfermedad hipotalámica ó hipofisaria y estar diagnosticados de al menos otro déficit hormonal (excepto prolactina) para el que se haya instaurado un tratamiento sustitutivo adecuado, antes de iniciar el tratamiento sustitutivo con GH. **Posología y forma de administración.** Saizen 5,83 mg/ml, Saizen 8 mg/ml y Saizen 8 mg click.easy son preparados multidosis para ser administrados en un solo paciente. Se recomienda que Saizen se administre a la hora de acostarse de acuerdo con la siguiente posología: Niños y adolescentes: La dosis de Saizen debe individualizarse para cada paciente, en función del área de superficie corporal ó del peso corporal. Retraso del crecimiento debido a una secreción inadecuada de GH endógena: 0,7-1,0 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por día ó 0,025-0,035 mg/kg de peso corporal por día, mediante administración subcutánea (s.c.). Retraso del crecimiento en niñas debido a disgenesia gonadal (Síndrome de Turner): 1,4 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por día ó 0,045-0,050 mg/kg de peso corporal por día, por vía s.c. El tratamiento concomitante con esteroides anabólicos no androgénicos en pacientes con Síndrome de Turner puede potenciar la respuesta de crecimiento. Retraso del crecimiento en niños prepúberales debido a IRC: 1,4 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por día, lo que equivale aproximadamente a 0,045-0,050 mg/kg de peso corporal por día, mediante administración s.c. Retraso del crecimiento en niños con talla baja nacidos PEG: La dosis diaria recomendada es de 0,035 mg/kg de peso corporal (ó 1 mg/m<sup>2</sup> por día), por vía s.c. El tratamiento debe interrumpirse cuando el paciente haya alcanzado una talla adulta satisfactoria ó cuando las epifisis se hayan cerrado. Para el trastorno del crecimiento en niños con talla baja nacidos PEG, normalmente se recomienda continuar el tratamiento hasta alcanzar la talla adulta. El tratamiento debe interrumpirse después del primer año si la velocidad de crecimiento está por debajo de +1 DE. El tratamiento debería interrumpirse cuando se alcance la talla adulta (definida como una velocidad de crecimiento <2 cm/año) y, en caso de necesitar confirmación, si la edad ósea es >14 años (niños) ó >16 años (niños), lo que corresponde al cierre de las placas de crecimiento epifisarias. Adultos: Déficit de GH en adultos: Al inicio del tratamiento con GH, se recomiendan dosis bajas de 0,15-0,3 mg, administradas mediante una inyección s.c. diaria. La dosis deberá ajustarse gradualmente, en función de los valores del factor de crecimiento de tipo insulínico 1 (IGF-1). La dosis final de GH recomendada raramente excede de 1 mg/día. En general, debe administrarse la dosis mínima eficaz. En pacientes ancianos ó con sobrepeso, pueden requerirse dosis menores. Para la administración de Saizen, deben seguirse las instrucciones que figuran en el prospecto y en el manual de instrucciones suministrado con el autoinyector seleccionado: los autoinyectores sin aguja cool.click ó el autoinyector easydrop para la presentación líquida, ó el autoinyector one.click, los autoinyectores sin aguja cool.click ó con el autoinyector easydrop, para la presentación liofilizada. Los usuarios para los que está prevista la utilización del easydrop son principalmente niños a partir de 7 años de edad hasta adultos. Los niños siempre deben utilizar los autoinyectores bajo la supervisión de un adulto. El polvo de Saizen 8mg click.easy para solución inyectable debe ser reconstituido con el disolvente bacteriostático suministrado [solución de metacresol al 0,3% (p/v) en agua para inyección] para uso parenteral, utilizando el dispositivo de reconstitución click.easy. Para consultar las instrucciones de preparación, ver sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones". **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo ó a alguno de los excipientes. La GH no debe usarse para la promoción del crecimiento en niños con epifisis cerradas. No se empleará GH si se observa cualquier signo de actividad tumoral. Los tumores intracraeales deberán estar inactivos y el tratamiento oncológico deberá haberse completado antes de iniciar el tratamiento con GH. Deberá interrumpirse el tratamiento si se observan signos de actividad tumoral. Los pacientes con enfermedades críticas agudas, que presentan complicaciones tras cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, politraumatisms, insuficiencia respiratoria aguda ó condiciones similares, no deben ser tratados con GH. En niños con enfermedad renal crónica, el tratamiento con GH debe ser suspendido en el momento del trasplante renal. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** El tratamiento debe realizarse bajo la supervisión regular de un facultativo con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con déficit de GH. No deberá superarse la dosis máxima diaria recomendada (véase apartado "Posología y forma de administración"). Los pacientes con una neoplasia intra- ó extracranial en remisión, que estén recibiendo tratamiento con GH, deben ser examinados cuidadosamente y a intervalos regulares por su médico. Los pacientes con déficit de GH secundario a un tumor intracranial deben ser examinados con frecuencia para determinar la posible progresión ó recidiva de la enfermedad subyacente. En pacientes que superaron un cáncer durante la infancia, se ha comunicado un riesgo más alto de padecer una segunda neoplasia en aquellos tratados con somatropina después del primer tumor. De estas segundas neoplasias, las más comunes fueron los tumores intracraeales, en particular meningiomas, en pacientes que fueron tratados con radiación por la primera neoplasia. **Síndrome de Prader-Willi:** La GH no está indicada para el tratamiento de larga duración de pacientes pediátricos con retraso del crecimiento debido al síndrome de Prader-Willi confirmado genéticamente, a menos que también tengan un diagnóstico de deficiencia de GH. Se han comunicado casos de apnea del sueño y muerte súbita después de iniciar un tratamiento con GH en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi que tenían uno ó más de los siguientes factores de riesgo: obesidad grave, historia de obstrucción de las vías respiratorias altas ó apnea del sueño, ó infección respiratoria no identificada. **Leucemia;** ver sección "Reacciones adversas". **Sensibilidad a la insulina:** Debido a que la GH puede reducir la sensibilidad a la insulina, los pacientes deben ser monitorizados para evidenciar la intolerancia a la glucosa. En los pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina puede requerir un ajuste después de que se inicie el tratamiento con GH. Los pacientes con diabetes ó intolerancia a la glucosa deben ser estrechamente monitorizados durante el tratamiento con GH. El antecedente de una retinopatía estable no debe conllevar a la interrupción del tratamiento sustitutivo con GH. En caso de que se produzcan cambios pre-proliferativos y la presencia de retinopatía proliferativa, el tratamiento sustitutivo con GH debería interrumpirse. **Función tiroidea:** La GH incrementa la conversión extratiroidea de T4 a T3 y puede por ello, desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Como consecuencia, se debe monitorizar la función tiroidea en todos los pacientes. En los pacientes con hipoparatiroidismo, la terapia de sustitución estándar debe ser estrechamente monitorizada cuando se administra GH. **Hipertensión endocraneana benigna:** En caso de cefalea intensa ó recurrente, problemas visuales, náuseas y/o vómitos, se recomienda realizar examen del fondo de ojo, para descartar edema de papila. Si se confirmara el edema de papila, deberá considerarse el diagnóstico de hipertensión intracranial benigna y suspender si es necesario el tratamiento con Saizen. Actualmente, no existe un criterio establecido sobre la actitud clínica que debe adoptarse en los pacientes cuya hipertensión intracranial ha remitido. Si se reinstaura el tratamiento con GH, es necesario vigilar cuidadosamente la aparición de síntomas de hipertensión intracranial. **Pancreatitis:** Aunque es raro, puede presentarse pancreatitis en pacientes tratados con somatropina, especialmente en niños que refieren dolor abdominal. **Anticuerpos;** ver sección "Reacciones adversas". El desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur se asocia a menudo a ciertos trastornos endocrinos, tales como déficit de GH e hipotiroidismo, así como a los brotes de crecimiento. En los niños tratados con GH, el desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur puede deberse a los trastornos endocrinos subyacentes ó al aumento de la velocidad de crecimiento causado por el tratamiento. Los brotes de crecimiento pueden aumentar el riesgo de problemas relacionados con las articulaciones, ya que la articulación de la cadera se encuentra sometida a una gran tensión durante el estirón puberal. Los médicos y los padres deben estar muy atentos ante la aparición de una cojera ó quejas de dolor de cadera ó de rodilla en los niños tratados con Saizen. Los pacientes con retraso del crecimiento debido a IRC deben examinarse periódicamente para determinar el posible progreso de la osteodistrofia renal. En niños con osteodistrofia renal avanzada puede observarse desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur ó necrosis avascular de la misma y no está claro si estos problemas se ven afectados por el tratamiento con GH. Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una radiografía de la cadera. En los niños con IRC, la función renal deberá haber disminuido por debajo de un 50% del valor normal antes de instaurar el tratamiento. Para verificar el trastorno del crecimiento, deberá valorarse el crecimiento durante un año antes de iniciar el tratamiento. Debe haberse instaurado un tratamiento conservador para la insuficiencia renal (incluyendo control de la acidosis, del hiperparatiroidismo y del estado nutricional durante un año antes del tratamiento) y debe mantenerse durante el tratamiento. En el momento de un trasplante renal debe interrumpirse el tratamiento. En niños con talla baja nacidos PEG, antes de comenzar el tratamiento se deben descartar otras causas médicas ó tratamientos que puedan explicar la alteración del crecimiento. En pacientes PEG se recomienda determinar la insulina y la glucosa en sangre, en ayunas, antes de comenzar el tratamiento y posteriormente una vez al año. En pacientes con riesgo aumentado de sufrir diabetes mellitus (por ej. historia familiar de diabetes, obesidad, aumento del índice de masa corporal, resistencia grave a la insulina, acantosis nigricans) se debe realizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). Si la diabetes es manifiesta, no se debe administrar GH. En pacientes PEG se recomienda medir los niveles de IGF-1 antes de comenzar el tratamiento y posteriormente hacerlo dos veces al año. Si en determinaciones repetidas, los niveles de IGF-1 exceden en más de 2 DE los valores de referencia para la edad y el estadio puberal, se puede tener en cuenta la relación IGF-1/IGFBP-3 para considerar un ajuste de la dosis. La experiencia en pacientes PEG que comienzan el tratamiento cerca del inicio de la pubertad, es limitada. Por lo tanto, no se recomienda empujar el tratamiento cerca del inicio de la pubertad. La experiencia en pacientes PEG con síndrome de Silver-Russell es limitada. Parte del aumento de talla obtenido al tratar a los niños con talla baja nacidos PEG con GH podría perderse si se suspende el tratamiento antes de alcanzar la talla adulta. Durante el tratamiento con GH en adultos puede aparecer retención de líquidos. En caso de edema persistente ó parestesia severa, se debe disminuir la dosis para evitar el desarrollo del síndrome de túnel carpiano. Debe alternarse el lugar de inyección para evitar la lipotrofia. El déficit de GH en el adulto es una enfermedad de por vida y debe tratarse en consecuencia; no obstante, la experiencia en pacientes de más de 60 años y con un tratamiento prolongado es limitada. En todos los pacientes que presenten una enfermedad crítica aguda, debe sopesarse el posible beneficio del tratamiento con GH frente al riesgo potencial que comporta. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe el efecto promotor de crecimiento de los medicamentos que contienen GH. Los pacientes con deficiencia de ACTH deben tener un tratamiento sustitutivo de glucocorticoides ajustado cuidadosamente para evitar efectos inhibitorios sobre la GH. Los datos de estudios de interacción realizados en adultos con deficiencia de GH, sugieren que la administración de GH puede incrementar el aclaramiento de los componentes metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de los componentes metabolizados por P450 3A4 (por ejemplo esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivos y ciclosporina) puede verse especialmente incrementado dando niveles en plasma disminuidos. Se desconoce su significado clínico. **Embarazo y lactancia.** De los estudios reproductivos realizados en animales con medicamentos que contienen GH, no hay evidencia de un incremento de riesgo de los efectos adversos para el embrión ó el feto. No hay datos del uso de GH durante el embarazo en animales. Por lo tanto, los medicamentos que contienen GH no están recomendados durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos. No se han realizado estudios con GH en mujeres en periodo de lactancia. No se conoce si la GH es excretada en la leche materna. Como consecuencia, se debe tener precaución cuando se administra GH en mujeres en periodo de lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de los medicamentos que contienen GH sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. **Reacciones adversas.** Hasta un 10% de los pacientes pueden presentar enrojecimiento y picor en el lugar de inyección, especialmente cuando se utiliza la vía s.c. Se espera que se produzca retención de líquidos durante el tratamiento con GH en adultos. Edemas, inflamación articular, artralgias, mialgias y parestesias pueden ser manifestaciones clínicas de la retención de líquidos. Sin embargo, estos síntomas/signos suelen ser transitorios y dependientes de la dosis. Los pacientes adultos con déficit de GH diagnosticado en la infancia comunicaron efectos adversos con menor frecuencia que aquellos cuyo déficit de GH se inició en la edad adulta. En algunos pacientes pueden formarse anticuerpos frente a la GH; se desconoce el significado clínico de los mismos, aunque hasta la fecha los anticuerpos han tenido baja capacidad de unión y no se han asociado a una atenuación del crecimiento, excepto en pacientes con delecciones génicas. En casos muy raros, en que la talla baja se debe a una delección del complejo génico de la GH, el tratamiento con GH puede inducir la formación de anticuerpos que atenuan el crecimiento. El análisis de anticuerpos contra la GH debería realizarse en aquellos pacientes que presenten fracaso terapéutico. Se han descrito casos de leucemia en un número reducido de pacientes con déficit de GH, alguno de los cuales han sido tratados con GH. Sin embargo, no existe evidencia de que la incidencia de leucemia esté aumentada en pacientes tratados con GH sin factores predisponentes. Se ha descrito algún caso de pancreatitis durante los estudios post-comercialización de hormona de crecimiento. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia: **Trastornos del sistema nervioso.** - Frecuentes (≥1/100 - <1/10): dolor de cabeza (aislado); Poco frecuentes (≥1/1000 - <1/100): hipertensión intracranial benigna, síndrome del túnel carpiano. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.** - Muy raros (<1/10.000): desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur, necrosis avascular de la cabeza del fémur. **Trastornos endocrinos.** - Muy raros: hipotiroidismo. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** - Frecuentes: en adultos, retención de líquidos con edemas periféricos, rigidez, artralgias, mialgias y parestesias; Poco frecuentes: en niños, retención de líquidos con edemas periféricos, rigidez, artralgias, mialgias y parestesias; Frecuencia no conocida: resistencia a la insulina, que puede dar lugar a hiperinsulinismo y, en casos raros, a hiperglucemia. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** - Frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección, lipotrofia localizada, que puede evitarse alternando el lugar de inyección. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis.** No se ha descrito ningún caso de sobredosis aguda. Sin embargo, la administración de dosis superiores a las recomendadas puede provocar efectos secundarios. La sobredosis puede dar lugar a hipoglucemia y posteriormente a hiperglucemia. Además, es probable que la sobredosis de GH cause manifestaciones de retención de líquidos. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Saizen 5,83 mg/ml y Saizen 8 mg/ml solución inyectable: Sacarosa, Poloxámero 188, Fenol, Ácido cítrico (para ajuste del pH), Hidróxido sódico (para ajuste del pH), Agua para preparaciones inyectables. Saizen 8 mg click easy: Polvo: Sacarosa, Ácido fosfórico (para ajuste del pH), Hidróxido de sodio (para ajuste del pH). Disolvente: Solución de Metacresol (como conservante al 0,3% (p/v)) en agua para inyección. Incompatibilidades. Saizen 5,83 mg/ml y Saizen 8 mg/ml solución inyectable: En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. Saizen 8 mg click easy: En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones". **Precauciones especiales de conservación.** Saizen 5,83 mg/ml y Saizen 8 mg/ml solución inyectable: Conservar en nevera (2°C - 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Cuando el autoinyector easydrop contiene un cartucho de Saizen, debe conservarse en nevera (2°C - 8°C). Cuando se utilizan autoinyectores sin aguja cool.click, sólo el cartucho de Saizen debería conservarse en nevera (2°C - 8°C). Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto puede conservarse durante un máximo de 28 días entre 2°C y 8°C. Otros tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario. **Saizen 8 mg click easy:** Conservar a una temperatura no superior a 25°C. No congelar. Conservar en el embalaje. Después de la reconstitución, el producto debe conservarse durante un máximo de 28 días en nevera (2°C - 8°C). Cuando los autoinyectores easydrop y one.click contienen un cartucho de Saizen reconstituido deben conservarse en nevera (2°C-8°C). Cuando se utilizan los autoinyectores sin aguja cool.click, sólo el cartucho reconstituido de Saizen debe conservarse en nevera (2°C-8°C). **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Saizen 5,83 mg/ml y Saizen 8 mg/ml solución inyectable: El cartucho que contiene la solución de Saizen 5,83 mg/ml y Saizen 8 mg/ml sólo debe utilizarse con los autoinyectores sin aguja cool.click ó con el autoinyector easydrop. Para las condiciones de conservación de los autoinyectores que contienen el cartucho, ver sección "Precauciones especiales de conservación". La solución inyectable debe ser límpida ó ligeramente opalescente, sin partículas ni signos visibles de deterioro. Saizen 8 mg click easy: El cartucho que contiene la solución reconstituida de Saizen 8 mg click easy sólo debe utilizarse con el autoinyector one.click, los autoinyectores sin aguja cool.click ó con el autoinyector easydrop. La solución reconstituida para la inyección debe ser clara y sin partículas. **Para ambas presentaciones:** Si la solución contiene partículas no deber ser inyectada. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **TÍTULO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Merck, S.L., c/Minería de Molina, 40, 28006 Madrid. Línea de información: 900 200 400. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Noviembre 2013. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN/DISPENSACIÓN, PRESENTACIÓN Y PRECIO.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario. Medicamento financiado por el Sistema Nacional de Salud. Saizen 5,83 mg/ml sol. inyectable, 1 cartucho 6 mg: PVP 150,91€; PVP IVA 156,95€. Saizen 5,83 mg/ml sol. inyectable, 5 cartuchos 6 mg: PVP 580,91€; PVP IVA 604,15€. Saizen 8 mg/ml sol. inyectable, 1 cartucho de 12 mg: PVP 260,91€; PVP IVA 271,35€. Saizen 8 mg/ml sol. inyectable, 5 cartuchos de 12 mg: PVP 1105,91€; PVP IVA 1150,15€. Saizen 8 mg/ml sol. inyectable, 1 cartucho de 20 mg: PVP 400,91€; PVP IVA 416,95€. Saizen 8 mg/ml sol. inyectable, 5 cartuchos de 20 mg: PVP 1805,91€, PVP IVA 1878,15€. Saizen 8 mg click.easy polvo y disolvente para solución inyectable, 1 vial y 1 cartucho: PVP 185,91€; PVP IVA: 193,35€. Saizen 8 mg click.easy polvo y disolvente para solución inyectable, 5 viales y 5 cartuchos: PVP 755,91€; PVP IVA: 786,15€.

# Nutrición completa\* para la protección del bebé

Gracias a los **inmunonutrientes protectores**, hierro, zinc y vitaminas A y C, que ayudan al desarrollo de su sistema inmunitario. Además, son las únicas papillas con **Bifidus Bl** similares a los de la leche materna y con **fibras prebióticas\*\*** que ayudan a cuidar su salud intestinal.

Descubre más sobre la **nueva generación** de papillas NESTUM en [www.nestlebebe.es](http://www.nestlebebe.es)

NUEVO

**AYUDA A SUS DEFENSAS**

Hierro, Zinc, Vitaminas A y C

Bifidus Bl y Fibras prebióticas

0% Azúcares añadidos\*\*\*

De fácil\*\*\*\* digestión

**NUTRICIÓN COMPLETA\***

RAPILLA DE CEREALES DE FÁCIL DISOLUCIÓN

6 meses

**Nestlé NESTUM EXPERT**

AYUDA A SUS DEFENSAS

Hierro, Zinc, Vitaminas A y C

Bifidus Bl y Fibras prebióticas

0% Azúcares añadidos

De fácil digestión

**NUTRICIÓN COMPLETA\***

**8 Cereales**

1800g

\*Papilla preparada con la leche que el bebé toma habitualmente. \*\*Contiene azúcares naturalmente presentes, excepto la variedad 8 Cereales con miel. \*\*\*Excepto la variedad 8 Cereales con Galleta y Crema de Arroz. \*\*\*\*Gracias a los Cereales Hidrolizados Enzimáticamente (CHE).



Nuevo  
Saizen® Easypod® System

Los dos empezaron  
el tratamiento la  
semana pasada

¿Podría decir cuál de ellos ha  
olvidado ya dos inyecciones?

“Easypod® es el único  
dispositivo electrónico  
que deja registrada la  
adherencia al tratamiento  
con hormona de  
crecimiento<sup>1</sup>”

1. Dahlgren J. Easypod™: a new  
electronic injection device for growth  
hormone. *Expert Rev Med Devices*  
2008;5(3):297:304.



saizen®  
somatropina



Te dice lo que necesitas saber

Merck Serono

MERCK