

ACTA PEDIÁTRICA ESPAÑOLA

 @actapediatrica

 facebook.com/ActaPediatica

SUMARIO

- 138 Revisión**
Efectos del juego en el desarrollo infantil (I):
aspectos teóricos
M.C. Balaguer, et al.
- 142 Originales**
¿Es la tuberculosis ganglionar una verdadera
enfermedad tuberculosa?
C. Álvarez Álvarez, et al.
- 147** Estudio piloto de seguridad y eficacia descongostiva
del ácido hialurónico al 0,2%
M.Á. Giménez Abián, et al.
- 157 Nutrición infantil**
Nuevos conocimientos sobre los lípidos
en las fórmulas infantiles
M. Gil-Campos, et al.
- 164 Formación e información en Pediatría**
Bibliometría e indicadores de actividad
científica (XII). Grupos españoles y extranjeros
de investigación bibliométrica
A. Sixto-Costoya, et al.
- 176 Bibliografía comentada**

SOLO DISPONIBLE ON LINE

- e159 Notas clínicas**
Cetoacidosis diabética en adolescente
con fibrosis quística
J. García-Vázquez, et al.
- e161** Pólipos fibroepiteliales como causa de hidronefrosis
J.V. Redondo Sedano, et al.
- e164** Blefarokeratoconjuntivitis en pediatría
P. Ríos Gómez, et al.
- e166** Tortícolis congénita como forma de presentación
del síndrome de Klippel-Feil
F.J. Molero Díaz, et al.
- e170** Síndrome de encefalopatía posterior reversible:
a propósito de dos casos
E.J. Bardón Cancho, et al.
- e174 Hace 50 años "Acta Pediátrica Española"
publicaba...**
I. Villa Elízaga
- e178 Índice de autores**

CONTENTS

- 138 Review**
Effects of the game on child development (I):
theoretical aspects
M.C. Balaguer, et al.
- 142 Originals articles**
Is lymph node tuberculosis a true tuberculosis
disease?
C. Álvarez Álvarez, et al.
- 147** lot study of safety and decongestant efficacy
of 0.2% hyaluronic acid
M.Á. Giménez Abián, et al.
- 157 Nutrition and children**
New knowledge about lipids
in infant formula
M. Gil-Campos, et al.
- 164 Education and information in pediatrics**
Bibliometrics and indicators of scientific
activity (XII). Spanish and foreign research
groups on bibliometrics
A. Sixto-Costoya, et al.
- 176 Literature review**

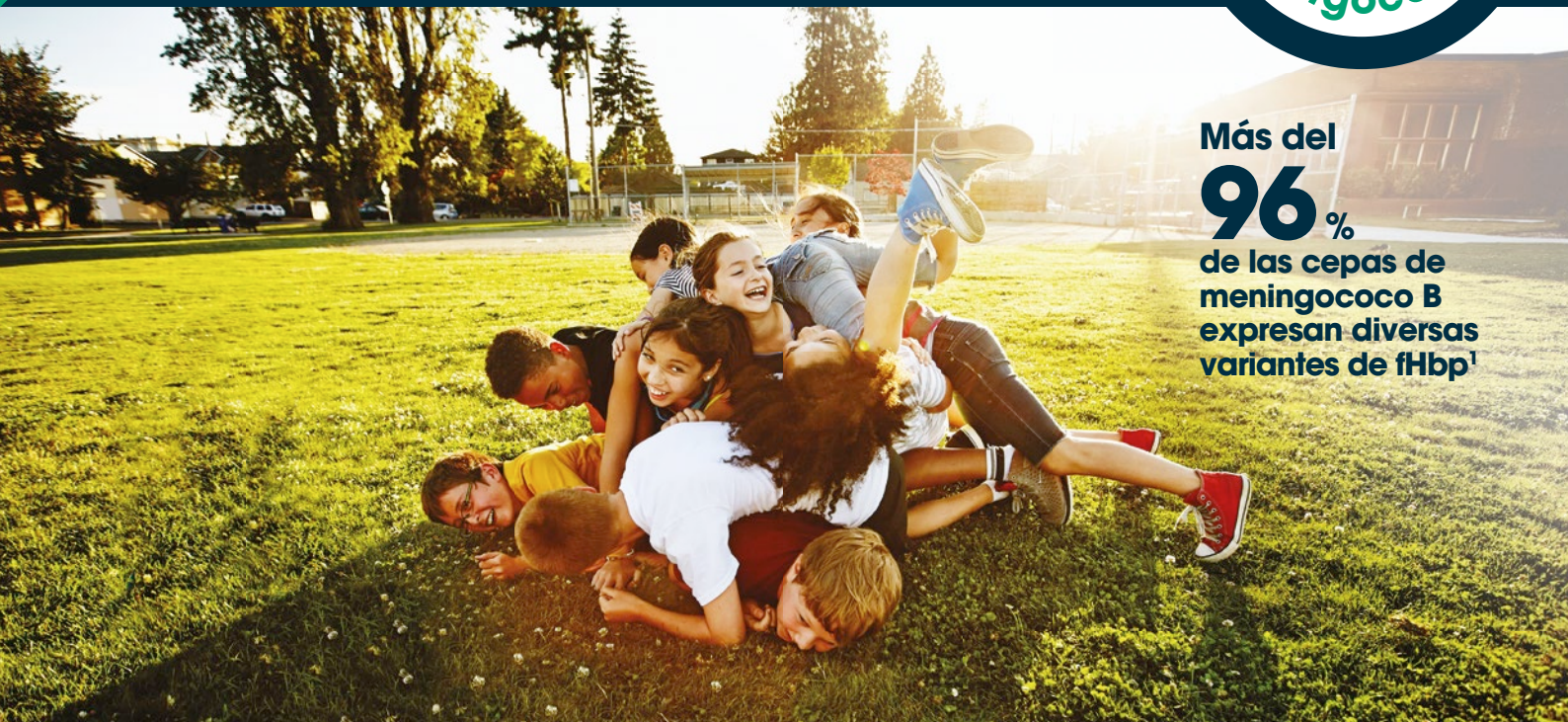
ONLY AVAILABLE ON LINE

- e159 Clinical notes**
Diabetic ketoacidosis in adolescent
with cystic fibrosis
J. García-Vázquez, et al.
- e161** Fibroepithelial polyps as a cause of hydronephrosis
J.V. Redondo Sedano, et al.
- e164** Blepharokeratoconjunctivitis in children
P. Ríos Gómez, et al.
- e166** Congenital torticollis as a way of presentation
of Klippel-Feil syndrome
F.J. Molero Díaz, et al.
- e170** Posterior reversible encephalopathy syndrome:
about two cases
E.J. Bardón Cancho, et al.
- e174 Fifty years ago "Acta Pediátrica
Española" published...**
I. Villa Elízaga
- e178 Author Index**

Trumenba®

Vacuna frente al Meningococo del Grupo B

TRUMENBA® es la única vacuna frente al meningococo B que contiene una variante de cada una de las dos subfamilias de fHbp^{1,2}



Más del **96%** de las cepas de meningococo B expresan diversas variantes de fHbp¹

TRUMENBA®:

- Más del **91%** de las cepas de meningococo B aisladas expresan niveles suficientes de fHbp para ser **susceptibles a la actividad bactericida** por los anticuerpos inducidos por la **vacuna**.¹
- Se ha evaluado en **11 estudios clínicos** en todo el mundo, con más de **15.000 individuos** de 10 años de edad y mayores.^{1,2}
- Puede administrarse junto con **otras vacunas**.¹



TRUMENBA® está indicada para la inmunización activa de individuos de 10 años de edad y mayores para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* del serogrupo B.¹

Esta vacuna debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales (ver a continuación de la ficha técnica).^{3,4}

▽ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Referencias: 1. TRUMENBA® Ficha técnica. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004051/WC500228995.pdf. 2. European Medicines Agency: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/CHMP/232746/2017. Assessment report Trumenba 2017 [08 nov 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004051/WC500228997.pdf. 3. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Vacuna frente a la enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B. Información para profesionales sanitarios [22 feb 2018]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/VacunacionMeningococo_ProfSanitarios.pdf. 4. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Preguntas y respuestas sobre la vacunación frente a la enfermedad meningocócica por serogrupo B [22 feb 2018]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/VacunacionMeningococo_PoblacionGeneral.pdf.

PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

VOLUMEN 76, N° 11-12 NOVIEMBRE-DICIEMBRE 2018

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
Clínica Universidad de Navarra

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

Bibliografía comentada

M.J. Galiano Segovia
Centro de Salud Montessori. Leganés (Madrid)

Edita:

MAYO

www.edicionesmayo.es

e-mail: actapediatrica@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
Laura Córcoles
E-mail: lcorcoles@edicionesmayo.es

Madrid: López de Hoyos, 286
28043 Madrid. Tel.: 914 115 800.
Carmen Lara
E-mail: clara@edicionesmayo.es

Diseño: Xavier Noguera

Depósito legal: B 19423-2013
ISSN 0001-6640

Suscripción anual

España y Portugal: 51 euros.
Otros países: 70 euros.
Precio médicos residentes: 40 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

J. Argemí Renom (Barcelona)	D. González Lamuño (Santander)	A. Nieto García (Valencia)
A. Bautista Casanovas (Santiago de Compostela)	R. Leis Trabazo (Santiago de Compostela)	M. Orsi (Buenos Aires, Argentina)
O. Brunser (Chile)	A. Madrazo de la Garza (Ciudad de México, México)	R. Piñeiro Pérez (Madrid)
A. Camacho Salas (Madrid)	S. Málaga Guerrero (Oviedo)	A. Polaino-Lorente (Madrid)
A. Carrascosa Lezcano (Barcelona)	B. Martín Martínez (Terrassa, Barcelona)	I. Polanco Allué (Madrid)
M.L. Couce Pico (Santiago de Compostela)	A. Martínez Gimeno (Toledo)	C. Ribes-Koninckx (Valencia)
M. Cruz Hernández (Barcelona)	V. Martínez Suárez (Gijón)	L. Ros Mar (Zaragoza)
A. Delgado Rubio (Madrid)	C.M. Montero Brens (Santo Domingo)	F. Sánchez-Valverde Visus (Pamplona)
E. Doménech Martínez (Sta. Cruz de Tenerife)	L. Moreno Aznar (Zaragoza)	P. Sanjurjo Crespo (Bilbao)
T. Durá Travé (Pamplona)	J. Narbona García (Pamplona)	L. Sierrasesúmagu (Pamplona)
Á. Gil Hernández (Granada)		V. Varea Calderón (Barcelona)
J. González de Dios (Alicante)		J.C. Vitoria Cormenzana (Bilbao)
		I. Vitoria Miñana (Valencia)

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: actapediatrica@edicionesmayo.es

PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

VOLUMEN 76, N° 11-12 NOVIEMBRE-DICIEMBRE 2018

SUMARIO

- 138 Revisión**
Efectos del juego en el desarrollo infantil (I):
aspectos teóricos
M.C. Balaguer, M.T. Fuertes
- 142 Originales**
¿Es la tuberculosis ganglionar una verdadera enfermedad
tuberculosa?
*C. Álvarez Álvarez, M.J. Cabero Pérez, M. Otero Fernández,
L. Guerra Díez, D. San Segundo Arribas*
- 147** Estudio piloto de seguridad y eficacia descongestiva
del ácido hialurónico al 0,2%
*M.Á. Giménez Abián, C. Crespo Mora, I. Ferriz Vidal, G. Esquinas
Rychen, G. Ricós Furió, A. Fernández Feijoo, E.M. Pacheco Navas,
J. Martí Fernández, E. Redondo Gorostiza, N. Freixenet Guitart*
- 157 Nutrición infantil**
Nuevos conocimientos sobre los lípidos
en las fórmulas infantiles
M. Gil-Campos, A. Gil
- 164 Formación e información en Pediatría**
Bibliometría e indicadores de actividad científica (XII).
Grupos españoles y extranjeros de investigación bibliométrica
*A. Sixto-Costoya, L. Castelló-Cogollos, J. González de Dios,
R. Aleixandre-Benavent*
- 176 Bibliografía comentada**
M.J. Galiano Segovia, C. Esteve Cornejo

SOLO DISPONIBLE ON LINE

- e159 Notas clínicas**
Cetoacidosis diabética en adolescente con fibrosis quística
*J. García-Vázquez, E. Quintana-Gallego, A.L. Gómez-Gila,
I. Delgado-Pecellín*
- e161** Pólipos fibroepiteliales como causa de hidronefrosis
*J.V. Redondo Sedano, D. Cabezalí Barbancho, C. Tordable Ojeda,
A. Gómez Fraile*
- e164** Blefaroqueratoconjuntivitis en pediatría
P. Ríos Gómez, B. Acosta Navas
- e166** Tortícolis congénita como forma de presentación
del síndrome de Klippel-Feil
F.J. Molero Díaz, M. Pérez Molina
- e170** Síndrome de encefalopatía posterior reversible:
a propósito de dos casos
*E.J. Bardón Cancho, E. Rubio García, L. Muñoz Jiménez, Y. Ruiz Martín,
A.J. Alcaraz Romero*
- e174 Hace 50 años "Acta Pediátrica Española"
publicaba...**
I. Villa Elizaga
- e178 Índice de autores**

CONTENTS

- 138 Review**
Effects of the game on child development (I):
theoretical aspects
M.C. Balaguer, M.T. Fuertes
- 142 Originals articles**
Is lymph node tuberculosis a true tuberculosis
disease?
*C. Álvarez Álvarez, M.J. Cabero Pérez, M. Otero Fernández,
L. Guerra Díez, D. San Segundo Arribas*
- 147** Pilot study of safety and decongestant efficacy
of 0.2% hyaluronic acid
*M.Á. Giménez Abián, C. Crespo Mora, I. Ferriz Vidal, G. Esquinas
Rychen, G. Ricós Furió, A. Fernández Feijoo, E.M. Pacheco Navas,
J. Martí Fernández, E. Redondo Gorostiza, N. Freixenet Guitart*
- 157 Nutrition and children**
New knowledge about lipids
in infant formula
M. Gil-Campos, A. Gil
- 164 Education and information in pediatrics**
Bibliometrics and indicators of scientific activity (XII).
Spanish and foreign research groups on bibliometrics
*A. Sixto-Costoya, L. Castelló-Cogollos, J. González de Dios,
R. Aleixandre-Benavent*
- 176 Literature review**
M.J. Galiano Segovia, C. Esteve Cornejo

ONLY AVAILABLE ON LINE

- e159 Clinical notes**
Diabetic ketoacidosis in adolescent with cystic fibrosis
*J. García-Vázquez, E. Quintana-Gallego, A.L. Gómez-Gila,
I. Delgado-Pecellín*
- e161** Fibroepithelial polyps as a cause of hydronephrosis
*J.V. Redondo Sedano, D. Cabezalí Barbancho, C. Tordable Ojeda,
A. Gómez Fraile*
- e164** Blepharokeratoconjunctivitis in children
P. Ríos Gómez, B. Acosta Navas
- e166** Congenital torticollis as a way of presentation
of Klippel-Feil syndrome
F.J. Molero Díaz, M. Pérez Molina
- e170** Posterior reversible encephalopathy syndrome:
about two cases
*E.J. Bardón Cancho, E. Rubio García, L. Muñoz Jiménez, Y. Ruiz Martín,
A.J. Alcaraz Romero*
- e174 Fifty years ago "Acta Pediátrica Española"
published...**
I. Villa Elizaga
- e178 Author Index**

*Alimentar a un niño
es más difícil de
lo que imaginas*



Los niños de 1 a 3 años presentan importantes carencias nutricionales en omega-3 DHA, hierro y vitamina D.¹

El desequilibrio en la dieta puede dificultar el proceso de crecimiento en esta edad tan crítica para su futuro.¹

La leche de crecimiento Puleva Peques 3 es una ayuda útil y de fácil acceso para lograr una ingesta adecuada de nutrientes esenciales, y potenciar el desarrollo cognitivo y motor.^{1,2}

UN VASO DE 250 ml APORTA

65%
CDR* de
OMEGA-3 DHA

38%
VRN* de
HIERRO

Calcio y
VITAMINA D
en cantidades
adecuadas

Y otros nutrientes esenciales para su desarrollo



OMEGA-3 DHA Fundamental para el desarrollo del cerebro³

El 100% de los niños no cubren ni el 50% de la CDR¹

HIERRO Contribuye al desarrollo cognitivo normal⁴

2 de cada 3 niños no alcanzan la ingesta diaria recomendada⁵

VITAMINA D Primordial para el crecimiento y la formación de los huesos⁵

El 100% de los niños ingiere cantidades por debajo de las recomendadas⁵

Información dirigida exclusivamente a profesionales de la salud

* En niños a partir de 1 año: CDR: 100mg/día de omega-3 DHA (EFSA Journal 2013;11(10);3408); VRN: 8mg/día de hierro (RD 867-2008); ¹. EFSA, NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2013. Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. EFSA Journal 2013;11(10);3408, 103 ². Dalmau Serra J, Moreno Villares JM. Leches de crecimiento en la alimentación infantil. Acta Pediatr Esp. 2011; 69(9): 373-378 ³. Kuratko CN, et al. The Relationship of Docosahexaenoic Acid (DHA) with Learning and Behavior in Healthy Children: A Review. Nutrients 2013;5:2777-2810 ⁴. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to iron and formation of red blood cells and haemoglobin (ID 249, ID 1589), oxygen transport (ID 250, ID 254, ID 256), energy-yielding metabolism (ID 251, ID 1589), function of the immune system (ID 252, ID 259), cognitive function (ID 253) and cell division (ID 368) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 on request from the European Commission. EFSA Journal 2009; 7(9):1215. [20 pp.]. doi:10.2903/efsa.2009.1215. Available online: www.efsa.europa.eu ⁵. Piqueras MJ, Campoy C, Miranda MT, et al. Growth in pre-school children from 3 European countries and its relationship with dietary differences [abstract] Ann Nutr Metab 2013;63 (suppl 1):1874-6. Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Association de la Transformation Laitière Française related to the scientific substantiation of a health claim on vitamin D and bone growth. The EFSA Journal (2008) 827; 1-10.

PULEVA COLABORA CON:



Efectos del juego en el desarrollo infantil (I): aspectos teóricos

M.C. Balaguer, M.T. Fuertes
Facultat d'Educació. Universitat Internacional de Catalunya

Resumen

Este artículo tiene por objetivo principal describir cómo el juego puede ejercer una influencia importante en la mejora del aprendizaje infantil. En este sentido, el juego no sólo se considera un acto espontáneo entre niños y niñas, sino también una actividad dirigida, que puede utilizarse como recurso en todas las etapas educativas e, indiscutiblemente, en los diferentes entornos en que se desenvuelve la población infantil: la familia, el barrio, los espacios de ocio, deportivos, etc. En la elaboración de este artículo se ha seguido un método de revisión bibliográfica, cuyos resultados muestran los efectos que puede tener el juego sobre los niños, en todas sus variantes; asimismo, se presentan algunas sugerencias para su gestión y control. Se pretende dar continuidad a esta revisión bibliográfica con un próximo artículo, en el que se intentará realizar un estudio de campo sobre el impacto de los juegos digitales en niños de diferentes franjas de edad.

©2018 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Juego, aprendizaje, socialización, autorregulación, juego digital

Introducción

Existe una opinión consensuada y generalizada que considera el juego como un instrumento para el aprendizaje infantil. Desde la aparición y posterior reconocimiento por parte de la comunidad científica de las teorías del aprendizaje¹⁻⁴, que consideran al niño como sujeto mentalmente activo, el objetivo compartido por psicólogos educativos, pedagogos y maestros ha sido (y es) encontrar elementos que dinamicen esta actividad mental, para incrementar tanto sus capacidades y competencias como su nivel de conocimiento. Como componente permanente y consustancial en la vida de los niños, el juego se considera una vía factible para facilitar los nuevos aprendizajes⁵, y a partir de esta afirmación, el juego se ha convertido en una de las posibles materializaciones de la motivación intrínseca, o motivación por el aprendizaje⁶.

Cesana-Arlotti et al.⁷ han verificado la existencia de una actividad relacionada con el razonamiento preverbal en los niños, lo que certifica la necesidad de una activación mental. Esta verificación

Abstract

Title: Effects of the game on child development (I): theoretical aspects

The main objective of this article is to describe how the game can have an important influence on the improvement of children's learning. In this sense, the game is considered, not only as a spontaneous activity between boys and girls, but also as a directed activity, which can be used as a resource, throughout all the educational stages and indisputably in the different ordinary environments where children develop: the family, the neighborhood, leisure spaces, sports, etc. To carry out this article, a method of bibliographic review has been followed, and the results show what effects the game can have on children, in all its variants, as well as some suggestions for its management and control. This bibliographical review will continue with a second article that will aim to analyze the impact of digital games on children of different age groups.

©2018 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Game, learning, socialization, self-regulation, digital game

se ha realizado a través del registro del movimiento ocular de los sujetos al ser sometidos a situaciones disyuntivas. Los bebés expresan sorpresa ante secuencias no previsibles derivadas de una situación inicial. Ello significa que los niños, desde muy pequeños, son receptivos a los juegos en que se planteen retos de lógica simple, y que la reiteración de estas prácticas lúdicas ha de incidir en el desarrollo cognitivo y, por tanto, en el aprendizaje.

Los niños buscan espontáneamente el juego; no es una imposición de los adultos. El juego genera una concentración y un gusto por la acción, sobre todo si ésta es compartida. Dadas estas premisas, ¿por qué los agentes educativos (familias, escuelas, etc.) no tendrían que aprovechar esta fuente de motivación para mejorar el aprendizaje?

Juego y socialización

Los bebés empiezan su inserción en el mundo social a través de los primeros contactos comunicativos con sus padres. Estos contactos

Fecha de recepción: 5/06/18. Fecha de aceptación: 8/06/18.

Correspondencia: M.C. Balaguer. Facultat d'Educació. Universitat Internacional de Catalunya. c/ Terré, 11-19. 08017 Barcelona.
Correo electrónico: mcbalaguer@uic.es

iniciales se caracterizan, fundamentalmente, por la atención por parte de los progenitores a las necesidades primarias. Se trata de demandas de naturaleza biológica, como alimentarse o recibir atenciones de naturaleza afectiva o asistencial. En estos intercambios se van construyendo las primeras estrategias psicológicas, determinadas por los procesos de intersubjetividad primaria, que serán las bases donde se sustentarán las habilidades sociales de los niños. La intersubjetividad primaria se caracteriza por el reconocimiento de las necesidades y requerimientos mutuos entre adulto y bebé, y se produce mayoritariamente a través del lenguaje no verbal⁸.

Posteriormente, y gracias a la experiencia, los niños van descubriendo los aspectos lúdicos de estas comunicaciones e interacciones, con lo que inmediatamente van desarrollando conductas que evidencian su placer por la presencia de personas significativas. La citada intersubjetividad primaria evoluciona rápidamente hacia una intersubjetividad secundaria, que viene determinada por el hecho de compartir, con el adulto interés por algún objeto⁹. Puede tratarse de un cuento, un juego o cualquier objeto que suscite el interés del niño. Pero, en realidad, lo que motiva esta comunicación es la posibilidad de «dialogar» y recibir atención sincera por parte del padre o de la madre. Estos momentos compartidos son auténticos momentos lúdicos, placenteros para los niños y también para los adultos, es decir, constituyen los primeros momentos de conciencia del juego social.

El desarrollo infantil en todos los ámbitos (físico, motor, social y, por tanto, cognitivo) va generando nuevos intereses y curiosidades en los niños, que los adultos tenemos el deber de satisfacer para ayudarles, desde la interacción, a construir sus respectivos conocimientos¹⁰. Tal como prescriben la mayoría de los currículos educativos¹¹⁻¹⁴ para la educación infantil, a lo largo de la primera infancia los niños tienen que conocerse a sí mismos como personas y reconocer a los demás; deben conocer el mundo en el que habitan y donde tienen que integrarse. Para lograr esta integración, es imprescindible que accedan y utilicen los lenguajes de su entorno cultural.

En una etapa tan procedimental y poco abstracta como la infantil, el juego alcanza una importancia vital para ir conformando los conocimientos descritos en los currículos. Inicialmente, los juegos sensoriales permiten la estimulación de los sentidos y la categorización de los objetos. Los juegos con movimiento mejoran el aprendizaje de rutinas, el desplazamiento, el ejercicio físico y el trabajo en equipo. Desde un punto de vista social, el juego simbólico favorece el cambio de roles y el reconocimiento de la alteridad; además, permite acceder a la gestión emocional por la posibilidad de «ponerse en la piel» de los demás¹⁵. Otros beneficios del juego simbólico se sitúan en el desarrollo cognitivo y metacognitivo, es decir, en la evidencia de acciones razonadas, el uso de la memoria y la transferencia de las experiencias. Se realiza un juego simbólico espontáneo cuando un niño simula una acción cotidiana a través de un objeto indeterminado. Un ejemplo de ello podría ser imaginar que una caja de cartón puede ser un coche con ruedas o aparentar que se está comiendo de un recipiente vacío¹⁶.

Posteriormente, los juegos de mesa permiten asumir las normas y patrones de actuación que sustentan las relaciones sociales de

cualquier comunidad cultural: el respeto de los turnos de juego, la consideración del otro como participante activo, la competitividad, entendida como factor de superación, etc. El desarrollo de los niños y el logro de más habilidades y estrategias personales no implican abandonar este elenco de juegos infantiles. Al contrario, la adecuación de los contenidos a edades más avanzadas y la variabilidad pactada de diferentes normativas pueden hacer muy aprovechable el uso de los mismos juegos en etapas posteriores.

Juego y autorregulación

El aprendizaje por descubrimiento⁴ es un claro reflejo del conocimiento inducido por un interés intrínseco que permite a los niños ganar autoconfianza. En múltiples ocasiones, este aprendizaje por descubrimiento toma forma de juego debido al efecto lúdico que provocan las acciones vinculadas a él: búsqueda de objetos, hallazgos, observación de semblanzas y diferencias. El juego de búsqueda y descubrimiento, que acostumbra a ser muy espontáneo o semidirigido, favorece que los niños elaboren sus propias estrategias de acción y desarrollen su capacidad de respuesta. Se trata de un aprendizaje no instructivo, pero sí inductivo, que se relaciona con el desarrollo de la iniciativa personal y con la toma de decisiones¹⁷. Estas acciones (generación de estrategias de conducta, iniciativa y toma de decisiones) constituyen el precedente de la conducta autorregulada, responsable y consciente que, ya como adultos, tendrán que poner de manifiesto en el futuro¹⁸.

Otra modalidad de juego que cabe tener en cuenta es el juego de rol. Por sus características, este juego incluye, además de las citadas acciones vinculadas a la autorregulación, otro factor muy relacionado con el desarrollo intelectual, que es el razonamiento, es decir, la necesidad de argumentar y buscar motivos para decidir una u otra acción. Lógicamente el nivel de complejidad de un juego de rol dependerá de la competencia de los participantes, pero cualquier momento evolutivo es bueno para iniciarse en estos hábitos de autogestión personal y de toma de decisiones. Es lo que se podría considerar como entrenamiento del pensamiento analítico y también del pensamiento crítico. Las conductas que se derivan del juego de rol son de aceptación de uno mismo, de las reglas del juego y de la posibilidad de ganar o perder de una manera deportiva.

Gamificación y aprendizaje

La palabra «gamificación» es un anglicismo surgido del entorno empresarial y comercial¹⁹ que, por sus posibles beneficios, se está empezando a utilizar en los ámbitos educativos. El objetivo de la gamificación consiste en aprovechar el interés de los niños por el juego y reconvertirlo en energía que permita la mejora del aprendizaje.

Es bastante común asociar el concepto gamificación con los juegos informáticos porque las tecnologías digitales (tecnologías de la información y la comunicación [TIC] y tecnologías aplicadas al conocimiento [TAC]) han facilitado el acceso a métodos competitivos de aprendizaje, aprovechando el interés de los niños

por estos sistemas. El uso de estas metodologías conlleva aspectos positivos para la educación, relacionados con la motivación y la exposición de modelos adecuados²⁰, pero en ningún caso se puede caer en la trampa lúdica que provoca que algunos niños se queden principalmente con la parte competitiva vinculada a un aprendizaje superficial, y que eludan el componente profundo de los contenidos que se presentan.

En este sentido, Marín²¹ sugiere a los agentes educativos desarrollar un trabajo previo a la práctica inicial de los juegos digitales, que garantice un aprendizaje significativo de contenidos, destrezas y hábitos de uso. Esta autora considera que juego y aprendizaje tienen que complementarse. El juego tiene que estar alimentado con contenidos, y en el diseño de los juegos digitales para aprender, hay que recuperar ciertos aspectos, como la creatividad, el placer por descubrir, la curiosidad o la pasión, que son genuinos del juego infantil y que a veces los adultos olvidamos. Es decir, el juego no es sólo competitividad.

Por otro lado, y para contrarrestar los temores relacionados principalmente con las adicciones, algunos estudios científicos recientes²²⁻²⁴ han puesto de manifiesto que la capacidad del cerebro para aprender y adaptarse se puede modificar a través de los videojuegos. Según estos estudios, los videojuegos de acción (no los sociales ni los estratégicos) tienen una serie de ingredientes realmente poderosos para la plasticidad cerebral, el aprendizaje, la capacidad de atención y la toma de decisiones rápidas y precisas. Las personas que juegan con ellos pueden reforzar, sin saberlo, muchas de sus habilidades cognitivas, sensoriales y espaciales. Los autores de estos estudios trabajan para comprender cuáles son esos ingredientes activos que pueden ser aprovechados para ofrecer mejores juegos, ya sea para la educación o para la rehabilitación de pacientes. Los videojuegos han venido para quedarse y tienen un gran impacto en nuestra vida cotidiana, por lo que hay que investigar cómo podemos aprovechar su potencial²².

A pesar de los beneficios detectados, los videojuegos preocupan a los padres por la adicción que puedan crear cuando se practican sin control. Aunque éste es un tema aún en fase de estudio y las investigaciones longitudinales no son concluyentes al respecto, es fundamental tener en cuenta el componente educativo que permita regular su uso tanto de manera individual como parental²⁵.

Los niños actuales son aprendices digitales nativos, pero en las manos de los educadores, padres, maestros, etc., está el deber de enseñarles un uso responsable de los juegos para conseguir que se conviertan en adultos digitales competentes. Es imprescindible que los adultos participen y compartan las actividades digitales de los niños y que modelen su gestión dentro de los límites de la responsabilidad, hasta que los niños hayan logrado los hábitos de autorregulación necesarios para jugar en solitario o entre iguales.

Conclusiones

De todo lo expuesto en el presente artículo, concretamente de lo relacionado con su objetivo principal, se concluye que es

conveniente tener en cuenta el juego para mejorar el aprendizaje infantil. En este sentido, cabría destacar que cada tipología de juego puede responder a diferentes objetivos educativos, y los adultos tenemos el deber de regular la secuencia lúdica de nuestros hijos, alumnos o tutelados para conseguir diferentes aprendizajes. En cualquier caso, jugar motiva, y la motivación es uno de los factores imprescindibles para la construcción de aprendizajes significativos.

La participación natural, espontánea o planificada en juegos colectivos, tanto físicos como intelectuales, mejora las habilidades sociales y los principios democráticos que tienen que adquirir los niños y niñas para lograr una sólida inmersión social. Hay que tener en cuenta que no existe una instrucción detallada sobre cómo debe ser esta participación; sencillamente se instruye a través del ejemplo de los adultos en un aprendizaje natural de carácter inductivo. Por ello, destacamos la suma importancia que tenemos los adultos como agentes educativos en relación con el modelo social que transmitimos, que en muchas ocasiones no surge de una reflexión rigurosa.

Otro elemento concluyente que cabe destacar es que los juegos permiten adquirir diferentes tipos de contenidos. Algunos juegos favorecen el aprendizaje de conceptos, hechos, datos, etc. Otro tipo de juegos permiten aprender procedimientos, estrategias y cómo tomar decisiones, desde una perspectiva del descubrimiento a través de la práctica, es decir, sin el peso de la responsabilidad. En último término, y como elemento envolvente, se produce un aprendizaje de actitudes y comportamientos ante diferentes personas y situaciones.

Hay que hacer mención aparte, aunque coincidente en el tratamiento, de los juegos digitales. De lo expuesto en este artículo se concluye que, al igual que con los demás juegos, el referente educativo que observan los niños en el uso de las tecnologías ha de ser el adecuado, para que ellos mismos aprendan a regularse y contemplar los juegos digitales como instrumentos para momentos lúdicos, y no como finalidades que requieren una dedicación exclusiva.

Como agentes educativos, está en nuestras manos que las actitudes que valoremos en los niños y niñas sean de respeto y de aprendizaje, más que de intolerancia y competitividad. Según la evaluación que los adultos hagamos del desarrollo y el resultado del juego, estaremos modelando los aprendizajes de los niños. ■

Bibliografía

1. Piaget J. El nacimiento de la inteligencia en el niño, 8.ª ed. Barcelona: Crítica, 1985.
2. Coll C. Psicología genética y aprendizajes escolares, 1.ª ed. Madrid: Siglo XXI, 1983.
3. Inhelder B. Des structures aux procédures. En: Piaget J, Mounoud P, Bronckart JP, eds. Psychologie, 1.ª ed. París: Gallimard, 1987; 654-679.
4. Bruner J. Hacia una teoría de la instrucción, 1.ª ed. México: UTEHA, 1972.
5. Lagüa M, Vidal C. Rincones de actividad en la escuela infantil, 1.ª ed. Barcelona: Graó, 2004.

6. Woolfolk A, Hughes M, Walkup V. Motivation in learning and teaching. En: Woolfolk A, Hughes M, Walkup V, eds. *Psychology in education*, 1.ª ed. Harlow: Pearson, 2008; 437-480.
7. Cesana-Arlotti N, Martín A, Téglás E, Vorobyova L, Cetnarzki R, Bonatti L. Precursors of logical reasoning in preverbal human infants. *Science*. 2018; 359: 1.263-1.266.
8. Vila I. Los inicios de la comunicación, la representación y el lenguaje. En: Palacios J, Marchesi A, Coll C, eds. *Desarrollo psicológico y educación (1)*. Psicología evolutiva, 2.ª ed. Madrid: Alianza Editorial, 2000; 133-147.
9. Vila Mendiburu I. Jerome Bruner i l'adquisició del llenguatge. *Temps d'Educació*. 1999; 21: 77-90.
10. Vigotsky L. *Pensamiento y lenguaje*, 1.ª ed. Barcelona: Paidós, 1995.
11. Departament d'Educació de la Generalitat de Catalunya. *Xarxa Telemàtica Educativa de Catalunya (XTEC)* [consultado el 16 de septiembre de 2008]. Disponible en: <http://xtec.gencat.cat/ca/curriculum/infantil/curriculum/>
12. Departament d'Ensenyament de la Generalitat de Catalunya. *Educació Infantil. Currículum* [consultado el 15 de junio de 2012]. Disponible en: <http://www.xtec.cat/web/curriculum/infantil>
13. Consejería de Educación de la Comunidad de Madrid. Decreto 17/2008 [consultado el 6 de marzo de 2008]. Disponible en: http://www.madrid.org/dat_capital/loe/pdf/Desarrollo_Infantil_Madrid_08.pdf
14. Conselleria d'Educació, Investigació, Cultura i Esport de la Comunitat Valenciana (28 de marzo de 2008). Generalitat Valenciana [consultado el 14 de mayo de 2018]. Disponible en: https://www.dogv.gva.es/datos/2008/04/03/pdf/2008_3838.pdf
15. Ortiz M, Fuentes M, López F. Desarrollo socioafectivo de la primera infancia. En: Palacios J, Marchesi A, Coll C, eds. *Desarrollo psicológico y educación (1)*. Psicología evolutiva, 2.ª ed. Madrid: Alianza, 2000; 151-175.
16. Palacios J. Desarrollo cognitivo durante los 2 primeros años. En: Palacios J, Marchesi A, Coll C, eds. *Desarrollo psicológico y educación (1)*. Psicología evolutiva, 2.ª ed. Madrid: Alianza, 2000; 103-128.
17. Puente Ferreras A. *Cognición y aprendizaje*, 2.ª ed. Madrid: Pirámide, 2005.
18. Bruning RH, Schraw GJ, Norby MM, Ronning RR. *Psicología cognitiva y de la instrucción*, 4.ª ed. Madrid: Pearson, 2007.
19. Deterding S, Sicart M, Nacke L, O'Hara K, Dixon D. Gamification: using game design elements in non-gaming contexts. *Vancouver: CHI*, 2011; 7-12.
20. Etxeberria Balerdi F. *Education in the knowledge society*. 2016. Disponible en: <http://revistas.usal.es/index.php/revistatesi/article/view/14154/14562>
21. Marín I. Blog de la Fundació Jaume Bofill [consultado el 4 de abril de 2014]. Disponible en: <http://diarieducacio.cat/blogs/bofill/2014/04/04/es-pot-gamificar-leducacio/>
22. Bediou B, Adams D, Mayer R, Tipton E, Shawn C, Bavelier D. Meta-analysis of action video game impact on perceptual, attentional, and cognitive skills. *Psychol Bull*. 2018; 144(1): 77-110.
23. Bavelier D, Green C. The brain boosting power of video games. *Sci Am*. 2018; 315(1): 26-31.
24. Green C, Kattner F, Eichenbaum A, Bediou B, Adams D, Mayer R, et al. Playing some video games but not others is related to cognitive abilities: a critique of Unsworth et al. (2015). *Psychol Sci*. 2017; 28(5): 679-682.
25. Gentile D, Bailey K, Bavelier D, Brockmye J, Cash H, Coyne S, et al. Internet gaming disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017; 140: 81S-85S.

Estilsona®

gotas orales en suspensión - 10 ml prednisolona esteaglató

Dosis media: 3 gotas por kg de peso dos veces al día
(Utilizando el gotero que se acompaña)

7 mg/ml¹

Registrada en la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) con el n.º: 47546. CN: 653619-3.

Condiciones de dispensación: Con receta médica. Tratamiento de Larga Duración (TLD).

Condiciones de conservación: Normales (no superior a 30 °C).

1. Desde enero 2017, la concentración se expresa en mg de prednisolona por ml (AEM y PS)

**LABORATORIOS
SONPHAR, S.L.**

Calle París 64, esc. C, 1.º 3.ª
08029 Barcelona

Tel.: 93 232 59 95 / Fax: 93 245 60 08

info@sonphar.com

BARCELONA (SPAIN)

¿Es la tuberculosis ganglionar una verdadera enfermedad tuberculosa?

C. Álvarez Álvarez, M.J. Cabero Pérez, M. Otero Fernández, L. Guerra Díez, D. San Segundo Arribas
Departamento de Pediatría. Departamento de Radiología Pediátrica. Departamento de Inmunología.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Resumen

Introducción: La presencia de adenopatías intratorácicas es el patrón característico de la tuberculosis pediátrica. Puede interpretarse como una infección o una enfermedad tuberculosa, con las consiguientes diferencias terapéuticas. El objetivo de este estudio fue determinar si los pacientes con adenopatías intratorácicas aisladas presentan diferencias clínicas, diagnósticas y microbiológicas respecto a los pacientes con otras formas de enfermedad tuberculosa.

Material y métodos: Se estudiaron todos los pacientes menores de 14 años diagnosticados de enfermedad tuberculosa en Cantabria entre 2005 y 2014. Se clasificaron en dos grupos: pacientes con adenopatías intratorácicas exclusivamente y pacientes que presentaron otras formas de tuberculosis. Se compararon entre ambos grupos los síntomas clínicos, la velocidad de sedimentación globular, el resultado de la prueba de la tuberculina (PT) y el aislamiento microbiológico.

Resultados: Se diagnosticaron 81 pacientes con enfermedad tuberculosa. El 38,3% presentó tuberculosis ganglionar intratorácica y el resto otras formas de tuberculosis. La media de edad \pm desviación estándar en el momento del diagnóstico fue de $70,46 \pm 43,6$ meses. Los pacientes con tuberculosis ganglionar resultaron asintomáticos con mayor frecuencia y presentaron diámetros de induración de la PT significativamente mayores. El aislamiento microbiológico se consiguió en un 25,9% del total. No se observaron diferencias significativas en el aislamiento microbiológico entre ambos grupos (el 35,5 frente al 16,13%; $p=0,074$). En ningún paciente con adenopatías detectadas mediante tomografía computarizada se aisló *Mycobacterium tuberculosis*.

Discusión: El aislamiento de *M. tuberculosis* constituye el *gold standard* para el diagnóstico de enfermedad tuberculosa, estableciendo el diagnóstico diferencial con la infección. En este estudio, los pacientes con tuberculosis ganglionar presentaron un porcentaje de aislamiento microbiológico similar a los pacientes con otras formas de tuberculosis. Según estos resultados, el aislamiento microbiológico de las tuberculosis ganglionares no sería un hallazgo casual, por lo que las formas ganglionares deberían considerarse una enfermedad en lugar de una infección tuberculosa.

©2018 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Tuberculosis ganglionar, cultivo, adenopatías, tomografía computarizada, ecografía mediastínica

Abstract

Title: Is lymph node tuberculosis a true tuberculosis disease?

Introduction: The presence of intrathoracic lymph nodes is the characteristic pattern of pediatric tuberculosis but can be interpreted as infection or tuberculosis disease with different therapeutic approaches. The aim of this study was to determine if patients with isolated intrathoracic lymph nodes had clinical, diagnostic and microbiological features compared with patients diagnosed with other forms of tuberculosis disease.

Material and methods: All patients younger than 14 years of age diagnosed with tuberculosis in Cantabria between 2005 and 2014 were included in the study. They were classified into two groups: patients with exclusively intrathoracic adenopathies and those with other forms of tuberculosis. Clinical symptoms, erythrocyte sedimentation rate, tuberculin skin test (TST) results and microbiological isolation between the two groups were compared.

Results: A total of 81 patients were diagnosed with tuberculosis, 38.3% had nodal tuberculosis and the rest other forms of tuberculosis. The mean age at diagnosis was 70.46 ± 43.6 months. Patients with nodal tuberculosis were more frequently asymptomatic and had significantly higher TST induration diameters. Microbiological isolation was achieved in 25.9% of the patients and no significant differences in microbiological isolation between the two groups were observed (35.5 vs. 16.13%; $p=0.074$). No *Mycobacterium tuberculosis* was isolated in any patient with lymphadenopathies detected by computed tomography.

Discussion: The microbiological isolation is the gold standard of tuberculosis disease. Isolation of *M. tuberculosis* was not significantly superior in the group of patients with exclusive lymph node tuberculosis suggesting that lymph node tuberculosis should be considered a true tuberculosis disease.

©2018 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Nodal tuberculosis, culture, lymphadenopathy, computed tomography, mediastinal ultrasound

Introducción

El aumento de tamaño de los ganglios hiliares y mediastínicos constituye el patrón característico de la primoinfección tuberculosa^{1,2}. La detección de adenopatías en estas localizaciones resulta compleja, puesto que en la radiografía de tórax (RT) no se aprecian los ganglios hiliares ni subcarinales, y además existen discordancias de interpretación interobservador³. Con la introducción de la tomografía computarizada (TC) y la ecografía mediastínica se pretende mejorar estos resultados. La TC se considera la prueba de referencia para la detección de adenopatías; la ecografía mediastínica se ha utilizado para el manejo de la tuberculosis pediátrica con buenos resultados, aunque actualmente su uso no está incluido en las guías clínicas^{1,4}.

La Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) considera las adenopatías visualizadas en la RT una enfermedad tuberculosa (ET)⁵. No hay razones para que las adenopatías visualizadas en la RT se consideren ET y no las visualizadas por otros métodos radiológicos, puesto que la detección por uno u otro método no depende del tamaño, sino de la localización.

Aún sigue sin resolverse la controversia sobre si los pacientes con un contacto tuberculoso conocido, prueba de la tuberculina (PT) positiva, asintomáticos o con síntomas inespecíficos y con adenopatías, especialmente las visualizadas sólo en la TC, deberían tratarse como los que presentan formas tradicionales de la enfermedad.

El objetivo de este estudio era determinar si los pacientes con tuberculosis ganglionar (TG) con adenopatías intratorácicas aisladas presentan diferencias clínicas, diagnósticas y microbiológicas respecto a los pacientes con otras formas de tuberculosis.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de ET en Cantabria entre los años 2005 y 2014. Se incluyeron en el estudio los pacientes menores de 14 años evaluados en el único hospital de referencia que cumplieron los criterios de ET establecidos por la SEIP. Estos pacientes se clasificaron en dos grupos:

1. TG: pacientes con linfadenopatías intratorácicas visualizadas mediante RT, ecografía mediastínica y/o TC torácica sin afectación del parénquima pulmonar ni de otras localizaciones.
2. Otras formas de tuberculosis (TBNG): pacientes con afectación del parénquima pulmonar y/u otras localizaciones, con o sin afectación de los ganglios linfáticos.

Se estudiaron las variables demográficas (edad y sexo), clínicas (síntomas en el momento del diagnóstico [asintomático, fiebre, tos, fatiga, anorexia, pérdida de peso, dolor torácico y otras]) y diagnósticas (se considera PT positiva si el diámetro de induración es ≥ 5 mm y negativa si es < 5 mm), el resultado cuantitativo (mm de induración), la velocidad de sedimentación globular

(VSG), los métodos radiológicos (resultados de la RT, la TC torácica y la ecografía mediastínica; la ecografía se realizó en pacientes con RT normal o RT indeterminada) y los síntomas clínicos. La indicación para realizar una TC fue el resultado no concluyente de la RT combinada con la ecografía. También se llevaron a cabo estudios microbiológicos. El método de recogida de muestras fue el aspirado gástrico, el esputo espontáneo o el esputo inducido. En cada muestra se realizó una tinción de auramina, una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *Mycobacterium tuberculosis* y un cultivo de esta bacteria.

Resultados

Se diagnosticaron 81 pacientes con ET (un 55,5% eran niñas), con una media de edad \pm desviación estándar de $70,46 \pm 43,6$ meses; el 38,3% cumplía criterios de TG.

Aunque no se observaron diferencias significativas en relación con el sexo ($p=0,413$), los pacientes con TG eran mayores que los que presentaron TBNG ($84,4 \pm 32$ frente a $6,8 \pm 47,7$ meses; $p=0,013$).

Los pacientes con TG resultaron asintomáticos con mayor frecuencia ($p=0,016$) que los que presentaron TBNG. El síntoma más frecuente fue la tos (43,5%), seguido de la fiebre (39,1%), los síntomas generales (20%) y otros (10,4%).

Todos los pacientes con TG presentaron una PT positiva; sin embargo, 6 de los pacientes con TBNG presentaron un resultado negativo. Al comparar la induración en ambos grupos, se observó que los pacientes con TG presentaron diámetros significativamente mayores ($p=0,031$). Los valores de VSG fueron superiores en los pacientes con TBNG ($p=0,002$).

El método de recogida de las muestras fue mediante aspirado gástrico en todos los pacientes, excepto en 3: 1 del grupo de TG, que se realizó por esputo espontáneo, y 2 del grupo de TBNG (uno por esputo espontáneo y otro por esputo inducido). Al comparar ambos grupos no se detectaron diferencias significativas respecto al método de recogida ($p=0,499$).

El aislamiento microbiológico se consiguió en un 25,9% del total. No se observaron diferencias significativas en el aislamiento microbiológico entre ambos grupos (el 35,5 frente al 16,13%; $p=0,074$), aunque *M. tuberculosis* se aisló con mayor frecuencia en el grupo de TBNG.

El método radiológico utilizado para la detección de adenopatías en pacientes con TG fue la RT en 8 pacientes, la ecografía mediastínica en 17 y la TC en 6. La localización más frecuente de las adenopatías visualizadas mediante TC fue la región hilar (66,6%), seguida de la subcarinal (41,6%) y, finalmente, la región paratraqueal y retrocava.

De los pacientes con TG se consiguió el aislamiento microbiológico en el 16,13%, de los que el 60% estaba asintomático y un 40% tenía síntomas inespecíficos. En el grupo de pacientes con TG y cultivos positivos, las adenopatías se detectaron en un 20%

por RT y en un 80% mediante ecografía. En ningún paciente con adenopatías detectadas por TC se aisló *M. tuberculosis*.

Discusión

El aislamiento microbiológico de *M. tuberculosis* se considera el patrón de referencia para el diagnóstico de la ET, aunque en un porcentaje significativo no se consigue⁶. En estos casos, resulta complicado establecer el diagnóstico diferencial entre infección tuberculosa latente (ITL) y ET. En ausencia de síntomas clínicos, la diferencia se establece por el resultado de la RT^{7,8}, pero en presencia de síntomas clínicos inespecíficos y una RT normal o indeterminada, se suelen realizar otras pruebas diagnósticas⁶. Al llevar a cabo estudios dirigidos con TC, se demostró que la mayor parte de los pacientes considerados infectados tenía adenopatías^{5,7,8}.

El hallazgo y la interpretación de las adenopatías hiliares o mediastínicas en los pacientes asintomáticos con PT positiva es una situación que provoca muchas dudas para establecer el diagnóstico diferencial entre ITL y ET. Considerar las adenopatías una ET o una infección no debería depender del método radiológico utilizado. La SEIP considera la presencia de adenopatías en la RT como una enfermedad⁵. Sin embargo, otros autores⁷ defienden que aunque los ganglios linfáticos visualizados por TC contengan bacilos detectables ocasionalmente mediante cultivo o PCR, la población bacilar es baja y el tratamiento con isoniazida es suficiente, por lo que consideran esta situación una ITL.

Considerar la presencia de adenopatías torácicas una ITL obligaría a revisar los criterios diagnósticos de esta entidad, que exigen que la RT sea normal. También supondría aceptar que el aislamiento microbiológico no constituye el *gold standard* para el diagnóstico de ET, puesto que existirían pacientes infectados con cultivos positivos. Por el contrario, considerar la presencia de adenopatías como una ET obligaría a realizar una TC torácica a pacientes asintomáticos con RT normal; además, implicaría iniciar una terapia combinada con varios fármacos tuberculostáticos en pacientes asintomáticos con adenopatías observadas en la TC, con los potenciales efectos secundarios que ello conllevaría. Partiendo de esta controversia, en nuestra cohorte se compararon los hallazgos clínicos, analíticos y microbiológicos de los pacientes con TG con los que presentaron TBNG. Los pacientes con TG estaban asintomáticos con mayor frecuencia, probablemente porque estas formas son manifestaciones tempranas de la enfermedad. La TG se identifica con frecuencia en estudios de contactos, de lo contrario podría infradiagnosticarse.

El mayor tamaño de induración de la PT en pacientes con TG puede explicarse por una respuesta inmunitaria reciente y por la ausencia de inmunosupresión, típica de las formas evolucionadas de la enfermedad.

El aislamiento microbiológico es el único método indicado en las guías para establecer un diagnóstico de seguridad de ET⁶. En este estudio, tras comparar el aislamiento de *M. tuberculo-*

sis en muestras respiratorias de pacientes con TG y TBNG, no se observaron diferencias entre ambos grupos. En los pacientes con TG el aislamiento microbiológico no fue casual, pues, aunque menor, es comparable con el obtenido en las TBNG. Por tanto, no considerar como ET los casos de pacientes con adenopatías supondría no hacerlo en un 25% de los pacientes con cultivos positivos para *M. tuberculosis* en esta cohorte. En algunas series de pacientes se obtuvo un aislamiento microbiológico con RT normal sin adenopatías en la TC, por lo que el aislamiento en individuos con RT normal no parece estar necesariamente asociado a la presencia de adenopatías, sino que podría ser una causa^{7,9,10}.

En nuestra cohorte, todos los niños con aislamiento microbiológico tenían un estudio de imagen patológico, a diferencia de otras series publicadas^{9,10}. El resultado de este estudio sugiere que los pacientes con adenopatías ganglionares intratorácicas deberían considerarse enfermos y no infectados. ■

Bibliografía

1. Moseme T, Andronikou S. Through the eye of the suprasternal notch: point-of-care sonography for tuberculous mediastinal lymphadenopathy in children. *Pediatr Radiol*. 2014; 44(6): 681-684.
2. Woodring JH, Vandiviere HM, Lee C. Intrathoracic lymphadenopathy in postprimary tuberculosis. *South Med J*. 1988; 81(8): 992-997.
3. Andronikou S, Joseph E, Lucas S. CT scanning for the detection of tuberculous mediastinal and hilar lymphadenopathy in children. *Pediatr Radiol*. 2004; 34(3): 232-236.
4. Bosch-Marcet J, Serres-Creixams X, Zuasnarbar-Cotro A. Comparison of ultrasound with plain radiography and CT for the detection of mediastinal lymphadenopathy in children with tuberculosis. *Pediatr Radiol*. 2004; 34(11): 895-900.
5. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Consensus document for the treatment of pulmonary tuberculosis in children. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66(6): 597-602.
6. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, Baquero-Artigao F, Escribano Montaner A, Gómez-Pastrana Durán D, et al. Diagnosis of tuberculosis in pediatrics. Consensus document of the Spanish Society of Pediatric Infectology (SEIP) and the Spanish Society of Pediatric Pneumology (SENP). *An Pediatr (Barc)*. 2010; 73(3): 143.e1-143.e14.
7. Gómez-Pastrana D, Carceller-Blanchard A. Should pulmonary computed tomography be performed in children with tuberculosis infection without apparent disease? *An Pediatr (Barc)*. 2007; 67(6): 585-593.
8. Delacourt C, Poveda JD, Chureau C, Beydon N, Mahut B, De Blic J, et al. Use of polymerase chain reactions for improvement diagnosis of tuberculosis in children. *J Pediatr*. 1995; 126(5Pt1): 703.
9. Swaminathan S, Raghavan A, Datta M, Paramasivan CN, Saravanan KC. Computerized tomography detects pulmonary lesions in children with normal radiographs diagnosed to have tuberculosis. *Indian Pediatr*. 2005; 42(3): 258-261.
10. Gómez-Pastrana Durán D, Caro Mateo P, Torronteras Santiago R. Computed tomography and polymerase chain reactions for improvement diagnosis of tuberculosis in children. *Arch Bronconeumol*. 1996; 32(10): 500-504.

Acta

PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

TU REVISTA DE PEDIATRÍA
AÚN MÁS ACCESIBLE



síguenos en



@actapediatrica



facebook.com/
ActaPediatica

ENTRA EN

www.actapediatrica.com
y regístrate gratuitamente

Nasalkid[®]

hialurónico 0,2%

Descongestionante Nasal

SOLUCIÓN SALINA CON ÁCIDO HIALURÓNICO

Procesos catarrales

Sequedad y limpieza nasal



C.N.: 174617.7

Y PARA
LA ALERGIA



C.N.: 184733.1

NKD/1640/2018/ES

FERRING

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Estudio piloto de seguridad y eficacia descongestiva del ácido hialurónico al 0,2%

M.Á. Giménez Abián¹, C. Crespo Mora², I. Ferriz Vidal³, G. Esquinas Rychen⁴, G. Ricós Furió⁵, A. Fernández Feijoo⁶, E.M. Pacheco Navas⁶, J. Martí Fernández⁷, E. Redondo Gorostiza², N. Freixenet Guitart⁸

Pediatras de Atención Primaria. ¹CS Condes de Barcelona. Boadilla del Monte (Madrid). ²CAP Montclar. Sant Boi de Llobregat (Barcelona). ³CS Valde las Fuentes. Alcobendas (Madrid). ⁴CAP Baix Ebre. Tortosa (Tarragona). ⁵CAP Drassanes. Barcelona. ⁶CAP Mossen Cinto Verdagué. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ⁷CAP La Marina. Barcelona. ⁸CAP Corbera de Llobregat. Corbera de Llobregat (Barcelona)

Resumen

Introducción: Los síntomas de congestión nasal tienen una influencia negativa en la calidad de vida de los pacientes. Los tratamientos disponibles son parcialmente eficaces, por lo que es deseable el desarrollo de productos que ayuden a aliviar estos síntomas. El objetivo de este estudio fue investigar la efectividad y la tolerabilidad de un inhalador con ácido hialurónico en niños.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio piloto, prospectivo, multicéntrico, no comparativo, con un inhalador con ácido hialurónico al 0,2%, en niños de 2-11 años de edad que presentaban congestión nasal. El inhalador se administró durante 7 días, con dos visitas, una de inicio (día 0) y otra final (día 7), y un registro domiciliario diario de los síntomas. Se evaluaron la efectividad, la tolerabilidad, la facilidad de uso y la satisfacción de los usuarios.

Resultados: El estudio se realizó en 99 pacientes. Se observaron mejoras estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre la visita inicial y la final, así como en las valoraciones al tercer y sexto días, en cuanto a congestión nasal, dificultad para respirar por la nariz, moqueo, respiración bucal de día y de noche y dificultad para dormir, comer y realizar una actividad física. La satisfacción de los usuarios e investigadores fue mayor del 80%.

Conclusiones: El inhalador con ácido hialurónico tuvo gran efectividad y buena tolerabilidad en niños con síntomas de congestión nasal, y fue valorado muy positivamente por parte de los investigadores, los padres y los niños mayores de 8 años.

©2018 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Congestión nasal, inhalador, ácido hialurónico, atención primaria

Abstract

Title: Pilot study of safety and decongestant efficacy of 0.2% hyaluronic acid

Background: Persistent congestive nasal symptoms have a negative influence on patients' quality of life, daily activities and sleep. The current available treatments are partly effective, and it would be desirable to develop products which help to relieve these symptoms. The purpose of this study was to research into the effectiveness and safety of a nasal spray with hyaluronic acid in children.

Methods: This was a pilot, prospective, multicentric, uncontrolled study with a 0.2% hyaluronic acid nasal spray, tested in children aged from 2 to 11 with nasal congestion. The spray was used for 7 days, with two visits, basal (day 0) and final (day 7), and a daily record of symptoms by parents. Effectiveness, safety, ease of use and users' satisfaction were assessed.

Results: 99 patients were included. Statistically significant improvements ($p < 0.001$) were observed in the parameters studied between basal and final visits, and at the third and sixth day: nasal congestion, difficulty in breathing through the nose, runny nose, breathing through the mouth during the day and during the night, and difficulty in sleeping, eating and performing physical activities. Satisfaction of users and researchers was greater than 80%.

Conclusions: The nasal spray with hyaluronic acid had high effectiveness and safety in children with nasal congestion symptoms, and was evaluated very positively by researchers, parents and children older than 8.

©2018 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Nasal congestion, nasal spray, hyaluronic acid, primary care

Fecha de recepción: 27/07/17. Fecha de aceptación: 30/11/17.

Correspondencia: M.Á. Giménez Abián. Fernández Caballero, 42. 28660 Boadilla del Monte (Madrid). Correo electrónico: mariaangeles.gimenez@salud.madrid.org
Financiación: Pharmed S.L.

Conflicto de intereses: Los participantes en el estudio han recibido un pago por el Promotor a través de la Fundación para la Investigación e Innovación Biomédica de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid. Dicha cantidad no ha constituido en ningún caso una obligación o inducción al Centro, la Fundación y/o los investigadores para recomendar, prescribir, comprar, usar o concertar el uso de ningún producto del Promotor (Pharmed S.L.).

Introducción

La congestión nasal es un síntoma muy frecuente e importante en el diagnóstico y el tratamiento de diversas patologías de las vías respiratorias superiores, como la rinitis alérgica, viral (catarro) y bacteriana, la rinosinusitis y la poliposis nasosinusal¹.

Se define como la plenitud u obstrucción de la cavidad nasal que impide el flujo del aire de forma reversible debido a la inflamación, la vasodilatación y las secreciones de la mucosa². Es un proceso muy habitual en la edad infantil y un motivo de consulta muy frecuente. En los niños mayores de 2 años, la causa más común son los catarros de las vías altas. El número de tales procesos disminuye con la edad: se estima que los menores de 10 años tienen 3-8 resfriados al año, y los menores de 5 años que asisten a guarderías o centros de educación infantil presentan hasta 12 catarros al año^{3,4}. También son frecuentes la rinitis y la congestión asociadas a procesos alérgicos⁵.

En general, no se deben tratar los procesos catarrales con expectorantes, mucolíticos, calmantes de la tos, antibióticos y antihistamínicos orales, sobre todo en menores de 6 años. A veces los riesgos superan los beneficios, y existe un riesgo real de provocar efectos adversos en niños pequeños, por lo que el uso de estos fármacos debe hacerse bajo control médico.

El objetivo del tratamiento de un catarro es aliviar o disminuir los síntomas, además de prevenir o evitar que aparezcan complicaciones. Los procesos catarrales suelen ser autolimitados, ya que en la mayoría de los casos se curan espontáneamente sin dejar secuelas en 7-10 días. Una de las medidas más eficaces es el lavado nasal con suero fisiológico para mantener las vías respiratorias altas abiertas y limpias de secreciones, evitando así la retención de mocos y, con ello, la obstrucción de la vía respiratoria, por lo que disminuye el riesgo de otitis e infecciones de las vías bajas. No se deben recomendar fármacos de forma generalizada, exceptuando los analgésicos/antitérmicos en el caso de aparición de fiebre o malestar general. Es importante la educación sanitaria, indicando una adecuada hidratación, humidificación ambiental y lavados nasales y, por supuesto, evitar el tabaquismo pasivo y fomentar la higiene de manos.

La congestión nasal en la alergia se suele tratar con antihistamínicos orales, lavados nasales y corticoides nasales si se precisan, además de evitar, si es posible, el alérgeno causal.

Los síntomas persistentes de congestión nasal influyen en la calidad de vida de los pacientes, con un impacto negativo sobre las funciones durante el día, el sueño y el descanso^{2,6}, por lo que es deseable el desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos que sirvan para aliviar dicha congestión. En el presente estudio se han investigado en la práctica clínica habitual en niños la efectividad y la tolerabilidad de un inhalador con ácido hialurónico al 0,2%.

El ácido hialurónico es un polisacárido natural muy abundante en los tejidos del organismo, ampliamente utilizado en medicina por su seguridad ya que no presenta ningún componente

alergizante ni propiedades inmunogénicas^{7,8}. Recientemente, el ácido hialurónico en forma inhalada se ha propuesto para los trastornos de las vías respiratorias superiores como regulador de la respuesta inflamatoria de la mucosa, el tono vasomotor, la secreción de las glándulas y el aclaramiento ciliar⁹.

El objetivo de este estudio ha sido evaluar el efecto descongestivo de un preparado con ácido hialurónico, dada la falta de evidencia científica sobre su uso en la práctica clínica habitual. Para ello, se utilizó un inhalador con ácido hialurónico al 0,2% en pacientes de 2-11 años de edad con congestión nasal, y se evaluó el efecto descongestivo y su influencia sobre otras alteraciones otorrinolaringológicas (ORL) y los trastornos asociados, como las alteraciones del sueño y la capacidad para realizar las actividades diarias.

Pacientes y métodos

Diseño

Se llevó a cabo un estudio piloto prospectivo, multicéntrico, no comparativo, para evaluar la eficacia y la seguridad de un inhalador compuesto por una solución salina hipertónica y ácido hialurónico al 0,2% en niños con congestión nasal. El estudio se realizó en las consultas de pediatría de 8 centros de atención primaria de Madrid y Barcelona, durante un periodo de 3 meses, desde marzo hasta junio de 2016.

El estudio fue evaluado y aprobado por los comités de ética implicados, cuyo referente fue el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Puerta de Hierro de Madrid. Antes de su inclusión en el estudio, se solicitó el consentimiento informado de los padres de los pacientes tras informarles de los objetivos, inconvenientes, riesgos y beneficios de su participación.

Objetivos

El objetivo principal del estudio fue evaluar la mejora de la sintomatología nasal (sensación de dificultad para respirar, moqueo o goteo posnasal, necesidad de sonarse la nariz/aspiración de mocos, sensación de dolor/presión facial) tras 7 días de uso del inhalador. Los objetivos secundarios fueron los siguientes: 1) evaluar si el uso del inhalador mejora la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria (comer, dormir, actividad física); 2) valorar la necesidad de utilizar otros tratamientos o medidas adicionales para aliviar los síntomas de congestión nasal; 3) determinar si con el uso del inhalador mejoran otros síntomas ORL; 4) valorar la tolerabilidad y la seguridad del tratamiento con el inhalador, y 5) conocer la opinión global del médico, los pacientes y los padres/tutores sobre el inhalador y su efectividad y tolerabilidad tras 1 semana de uso.

Métodos

Se incluyeron en el estudio niños de ambos sexos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: edad entre 2 y 11 años; pacientes que presentaran sintomatología de congestión nasal (dificultad para respirar por la nariz, dolor-presión en la cara o cefalea, rinorrea y/o goteo posnasal, necesidad de sonarse/aspiración nasal) causada por un proceso catarral agudo, rino-

sinusitis, rinitis alérgica u otros motivos, a excepción de infecciones bacterianas; pacientes que fueran a iniciar un tratamiento para aliviar los síntomas de congestión nasal, independientemente de su inclusión en el estudio, cuyos padres hubieran firmado el consentimiento informado. Se descartaron los pacientes con una congestión nasal causada por infecciones bacterianas agudas que requerían tratamiento antibiótico, los que utilizaban otras medidas no farmacológicas o lavados para la congestión nasal y querían mantenerlos, los diagnosticados de asma bronquial, los que seguían tratamiento antibiótico por cualquier motivo, y los pacientes cuya participación se desaconsejara por criterios médicos.

El tratamiento consistió en la administración del inhalador con ácido hialurónico al 0,2% en condiciones normales de uso, 3 veces al día (al levantarse por la mañana, por la tarde y por la noche antes de acostarse). Los pacientes pudieron seguir utilizando tratamientos farmacológicos, aunque se les indicó no emplear otras irrigaciones nasales. El seguimiento fue de 1 semana, con una visita inicial (día 0) y una visita final (día 7). En la visita inicial se registraron los datos sociodemográficos, los antecedentes, la causa de la congestión nasal y los tratamientos farmacológicos. Las valoraciones de los síntomas de congestión nasal se registraron en ambas visitas. La variable principal fue el grado de congestión nasal valorada por los padres en una escala analógica visual (EAV) de 0 cm (ausencia de congestión) a 10 cm (congestión máxima). La valoración de los síntomas asociados se hizo mediante escalas de Likert de 4 o 5 puntos (según la variable) sobre los siguientes ítems: sensación de dificultad para respirar por la nariz, frecuencia del moqueo nasal, necesidad de sonarse la nariz/aspiración de mocos, sensación de dolor/presión facial y respiración bucal por el día y la noche, según los criterios utilizados por Yamaguchi et al.¹⁰. También se evaluó la dificultad para realizar las actividades diarias (comer, actividad física y dormir). Además, se registró la presencia de otros síntomas ORL: otitis serosa, taponamiento de oídos/hipoacusia, tos, estornudos, pérdida de olfato, dolor de garganta... En la última visita también se registraron los efectos secundarios y las molestias relacionados con el tratamiento.

A los padres de los participantes se les entregó un cuaderno del paciente, en el que debían anotar diariamente, desde el día de inicio del tratamiento hasta el sexto día, los siguientes datos: número de aplicaciones, grado de congestión nasal, moqueo, sensación de presión o dolor, dificultad para comer, respiración bucal, número de veces que se despertaba por la noche, necesidad de utilizar otros tratamientos para los síntomas de congestión y molestias relacionadas con el uso del inhalador.

Al final del estudio, los pediatras valoraron la evolución de la sintomatología congestiva y de los síntomas ORL mediante la escala de cambio de impresión clínica global (ICG). También valoraron la eficacia y la tolerabilidad del inhalador y el grado de satisfacción con los resultados. A los padres se les solicitó también que valoraran la eficacia, la tolerabilidad y la facilidad

de uso del inhalador, y a sus hijos, si eran mayores de 8 años, se les preguntó sobre su grado de satisfacción. Para finalizar, los médicos, los padres y los niños mayores de 8 años puntuaron el inhalador en una escala de 0 a 10.

Pruebas estadísticas

A pesar de ser un estudio piloto, exploratorio y de no disponer de ningún dato previo sobre el uso del inhalador, se hizo una estimación del tamaño muestral a partir de la variable principal (grado de congestión nasal valorada por los padres en una EAV de 0 a 10 cm). Aceptando un riesgo alfa del 95% y un riesgo beta del 20% en un contraste bilateral, y asumiendo una desviación estándar (DE) de las posibles diferencias de 40 mm (obtenida mediante simulación de dos muestras aleatorias de 5.000 sujetos), se estimó que se necesitaban 100 pacientes para detectar una diferencia mínima de 12 mm entre ambas evaluaciones, asumiendo una tasa de pérdida de seguimiento del 15%.

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables registradas. Los resultados se presentan como medias y DE para las variables cuantitativas, y como frecuencias (n) y porcentajes (%) para las variables categóricas u ordinales. Para el análisis de la efectividad se han comparado las puntuaciones obtenidas en las dos visitas (inicial y final) mediante la prueba de la t de Student para datos apareados. Para las variables ordinales se ha aplicado la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, y para las categóricas el test exacto de Fisher. Los análisis de efectividad se han realizado sobre toda la muestra y por grupos de edad: 2-6 y 7-11 años. En el estudio de tolerabilidad se incluyó la descripción de los efectos secundarios referidos por los pacientes en el cuaderno del paciente y en la visita final con el pediatra. Los datos se han analizado con el programa estadístico SAS versión 9.1.3 Service Pack 4 (SAS Institute). Para todas las pruebas, el nivel de significación estadística se estableció a partir de un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Características de la muestra

Se incluyó un total de 99 pacientes, 57 niños (57,6%) y 42 niñas (42,4%). La media de edad (DE) de los niños fue de 6,69 (3,04), un 49,5% de 2-6 años y un 50,5% de 7-11 años de edad. Los principales diagnósticos fueron los siguientes: síndrome catarrral (79,8%), rinitis alérgica (3%), rinitis no alérgica/crónica (7,1%) y otros (10,1%). El 87,9% de los pacientes presentaba, además, otros síntomas ORL en el momento de iniciar el estudio: otitis serosa (21,2%), taponamiento de oídos (27,3%), tos (58,6%), estornudos (59,6%), pérdida de olfato (17,2%) y dolor de garganta (26,3%). La media (DE) de tiempo de evolución de los síntomas congestivos nasales fue de 6,31 (7,25) días, con una intensidad que osciló entre 3 y 9 cm en la EAV, con una media (DE) de 6,39 (1,41), similar en ambos grupos de edad. El 16,3% de los pacientes seguían otro tratamiento para la congestión nasal (acetilcisteína, suero fisiológico, antihistamínicos, ibuprofeno, anticatarrales y otros) en el momento de la inclusión.

Evolución de la sintomatología de congestión nasal entre las visitas inicial y final

	Muestra total (n= 99)			Niños de 2-6 años (n= 49)			Niños de 7-11 años (n= 50)		
	Visita inicial (día 0)	Visita final (día 7)	p	Visita inicial (día 0)	Visita final (día 7)	p	Visita inicial (día 0)	Visita final (día 7)	p
<i>Grado de congestión nasal (EAV de 0 a 10):</i>									
• Media (DE)	6,39 (1,41)	2,44 (2,12)	<0,0001	6,30 (1,29)	2,03 (1,61)	<0,0001	6,47 (1,50)	2,79 (2,44)	<0,0001
• Mediana (mín.-máx.)	7 (3-9)	2,0 (0-8)		6 (3-8)	2 (0-7)		7 (3-9)	3 (0-8)	
<i>Dificultad para respirar por la nariz:</i>									
• Ninguna	2 (2)	61 (61,6)	<0,0001	2 (4,1)	29 (59,2)	<0,0001	0	32 (64)	<0,0001
• Leve	31 (31,3)	31 (31,3)		18 (36,7)	18 (36,7)		13 (26)	13 (26)	
• Moderada	61 (61,6)	7 (7,1)		27 (55,1)	2 (4,1)		34 (68)	5 (10)	
• Severa	5 (5,1)	–		2 (4,1)	0		3 (6)	0	
<i>Moqueo nasal (frecuencia a lo largo del día):</i>									
• Nunca	5 (5,1)	43 (43,4)	<0,0001	0	25 (51)	<0,0001	5 (10)	18 (36)	<0,0001
• Pocas veces	12 (12,1)	40 (40,4)		7 (14,3)	17 (34,7)		5 (10)	23 (46)	
• Algunas veces	33 (33,3)	14 (14,1)		16 (32,7)	7 (14,3)		17 (34)	7 (14)	
• Muchas veces	46 (46,5)	2 (2)		24 (49)	0		22 (44)	2 (4)	
• Todo el tiempo	3 (3)	–		2 (4,1)	0		1 (2)	0	
<i>Moqueo nasal (intensidad):</i>									
• Ninguna	5 (5,1)	41 (41,4)	<0,0001	0	23 (46,9)	<0,0001	5 (10)	18 (36)	<0,0001
• Leve	36 (36,4)	51 (51,5)		20 (40,8)	24 (49)		16 (32)	27 (54)	
• Moderada	55 (55,6)	7 (7,1)		27 (55,1)	2 (4,1)		28 (56)	5 (10)	
• Severa	3 (3)	–		2 (4,1)	0		1 (2)	0	
<i>Necesidad de sonarse la nariz/aspiración de mocos:</i>									
• Nunca	3 (3,2)	35 (39,8)	<0,0001	0	19 (40,4)	<0,0001	3 (6,7)	16 (39)	<0,0001
• Pocas veces al día	11 (11,8)	43 (48,9)		5 (10,4)	24 (51,1)		6 (13,3)	19 (46,3)	
• Algunas veces	36 (38,7)	9 (10,2)		20 (41,7)	4 (8,5)		16 (35,6)	5 (12,2)	
• Muchas veces al día	41 (44,1)	1 (1,1)		22 (45,8)	0		19 (42,2)	1 (2,4)	
• Todo el tiempo	2 (2,2)	–		1 (2,1)	0		1 (2,2)	0	
<i>Sensación de dolor/presión facial:</i>									
• Ninguna	81 (81,8)	95 (96,0)	0,0043	43 (87,8)	47 (95,9)	0,1400	38 (76)	48 (96)	0,0087
• Leve	17 (17,2)	3 (3)		6 (12,2)	2 (4,1)		11 (22)	1 (2)	
• Severa	1 (1)	1 (1)		0	0		1 (2)	1 (2)	
<i>Respiración bucal por el día:</i>									
• Normalmente respira por la boca	42 (42,9)	18 (18,2)	<0,0002	20 (40,8)	11 (22,4)	0,0506	22 (44,9)	7 (14)	0,0007
• Normalmente tiene la boca abierta	39 (39,4)	8 (8,1)	<0,0001	20 (40,8)	5 (10,2)	0,0005	19 (38)	3 (6)	0,0001
• Necesita abrir la boca al comer/masticar	39 (39,8)	5 (5,1)	<0,0001	24 (50,0)	4 (8,2)	<0,0001	15 (30)	1 (2)	0,0001
<i>Respiración bucal de noche:</i>									
• Ronca por la noche	51 (51,5)	25 (25,3)	0,0001	29 (59,2)	16 (32,7)	0,0084	22 (44)	9 (18)	0,0049
• Duerme con la boca abierta	69 (69,7)	27 (27,6)	<0,0001	40 (81,6)	17 (35,4)	<0,0001	29 (58)	10 (20)	<0,0001
• Cuando se levanta tiene la boca seca	60 (60,6)	15 (15,3)	<0,0001	32 (65,3)	9 (18,8)	<0,0001	28 (56)	6 (12)	<0,0001

(Continúa)

TABLA 1
Evolución de la sintomatología de congestión nasal entre las visitas inicial y final (continuación)

	Muestra total (n= 99)			Niños de 2-6 años (n= 49)			Niños de 7-11 años (n= 50)		
	Visita inicial (día 0)	Visita final (día 7)	p	Visita inicial (día 0)	Visita final (día 7)	p	Visita inicial (día 0)	Visita final (día 7)	p
<i>Dificultad para comer:</i>									
• Ninguna	59 (60,2)	90 (91,8)		23 (46,9)	42 (87,5)		36 (73,5)	48 (96)	
• Leve	28 (28,6)	8 (8,2)	<0,0001	17 (34,7)	6 (12,5)	<0,0001	11 (22,4)	2 (4)	0,007
• Moderada	11 (11,2)	–		9 (18,4)	0		2 (4,1)	0	
<i>Dificultad para dormir (sueño inquieto):</i>									
• Duerme tranquilo	41 (41,8)	80 (80,8)		15 (30,6)	38 (77,6)		26 (53,1)	42 (84)	
• Un poco inquieto	34 (34,7)	16 (16,2)	<0,0001	19 (38,8)	10 (20,4)	<0,0001	15 (30,6)	6 (12)	0,0065
• Bastante inquieto	19 (19,4)	3 (3)		15 (30,6)	1 (2)		4 (8,2)	2 (4)	
• Muy inquieto	4 (4,1)	–		0	0		4 (8,2)	0	
<i>Dificultad para dormir (se despierta por la noche):</i>									
• Ninguna vez	54 (55,7)	82 (83,7)		22 (45,8)	40 (83,3)		32 (65,3)	42 (84)	
• De 1 a 2 veces por noche	33 (34)	16 (16,3)	<0,0001	17 (35,4)	8 (16,7)	0,0006	16 (32,7)	8 (16)	0,0817
• Más de 3 veces por noche	9 (9,3)	–		8 (16,7)	0		1 (2)	0	
• Constantemente	1 (1)	–		1 (2,1)	0				
<i>Dificultad para realizar actividad física:</i>									
• Ninguna	54 (55,1)	91 (91,9)		33 (67,3)	47 (95,9)		21 (42,9)	44 (88)	
• Leve	41 (41,8)	8 (8,1)	<0,0001	15 (30,6)	2 (4,1)	0,0012	26 (53,1)	6 (12)	<0,0001
• Moderada	3 (3,1)	–		1 (2)	0		2 (4,1)	0	

DE: desviación estándar; EAV: escala analógica visual.

Todos los valores representan n (%), excepto la EAV.

Todos los valores se han calculado sobre la muestra total (n= 99), excepto las siguientes variables: grado de congestión nasal, en día 0 (n= 84), grado de congestión nasal, en día 7 (n= 87); necesidad de sonarse la nariz/aspiración de mocos, en día 0 (n= 93), necesidad de sonarse la nariz/aspiración de mocos, en día 7 (n= 88); normalmente respira por la boca, en día 0 (n= 98); necesita abrir la boca al comer/masticar, en día 0 (n= 98); duerme con la boca abierta, en día 7 (n= 98); cuando se levanta tiene la boca seca, en día 7 (n= 98); dificultad para comer por la congestión nasal, en los días 0 y 7 (n= 98); sueño inquieto, en día 0 (n= 98); se despierta por la noche, en día 0 (n= 97), se despierta por la noche, en día 7 (n= 98); dificultad para realizar actividad física, en día 0 (n= 98).

Evolución clínica

No hubo pérdidas de seguimiento y todos los pacientes acudieron al control al cabo de 1 semana. La mediana del número de aplicaciones diarias del inhalador fue de 3 en los días 1, 2 y 3, y de 2 aplicaciones en los días 4, 5 y 6. El grado de congestión nasal disminuyó significativamente entre la visita inicial y la final (6,39 frente a 2,44; $p < 0,0001$). El resto de los síntomas asociados a la congestión nasal también disminuyó significativamente ($p < 0,01$) (tabla 1). Respecto a los síntomas ORL, la mayoría de los pacientes afectados refirió una mejoría de los síntomas de otitis serosa (73,3%), taponamiento de oídos (91,7%), tos (96,5%), estornudos (94,8%), anosmia (87,5%) y dolor de garganta (91,7%). Al final del estudio, la valoración global del médico sobre la sintomatología congestiva en la ICG fue de mejoría en el 92,9%, sin cambios en el 4% y con empeoramiento en el 3% (figura 1). El análisis por grupos de edad (2-6 y 7-11 años) no mostró diferencias entre ellos, y los resultados en ambos grupos fueron similares a los obtenidos en la muestra total (tabla 1).

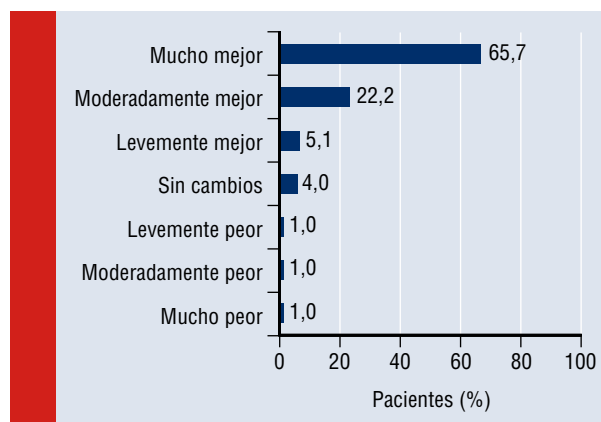


Figura 1. Valoración de la congestión nasal en la visita final en comparación con el estado inicial (valoración del médico). ICG: impresión clínica global

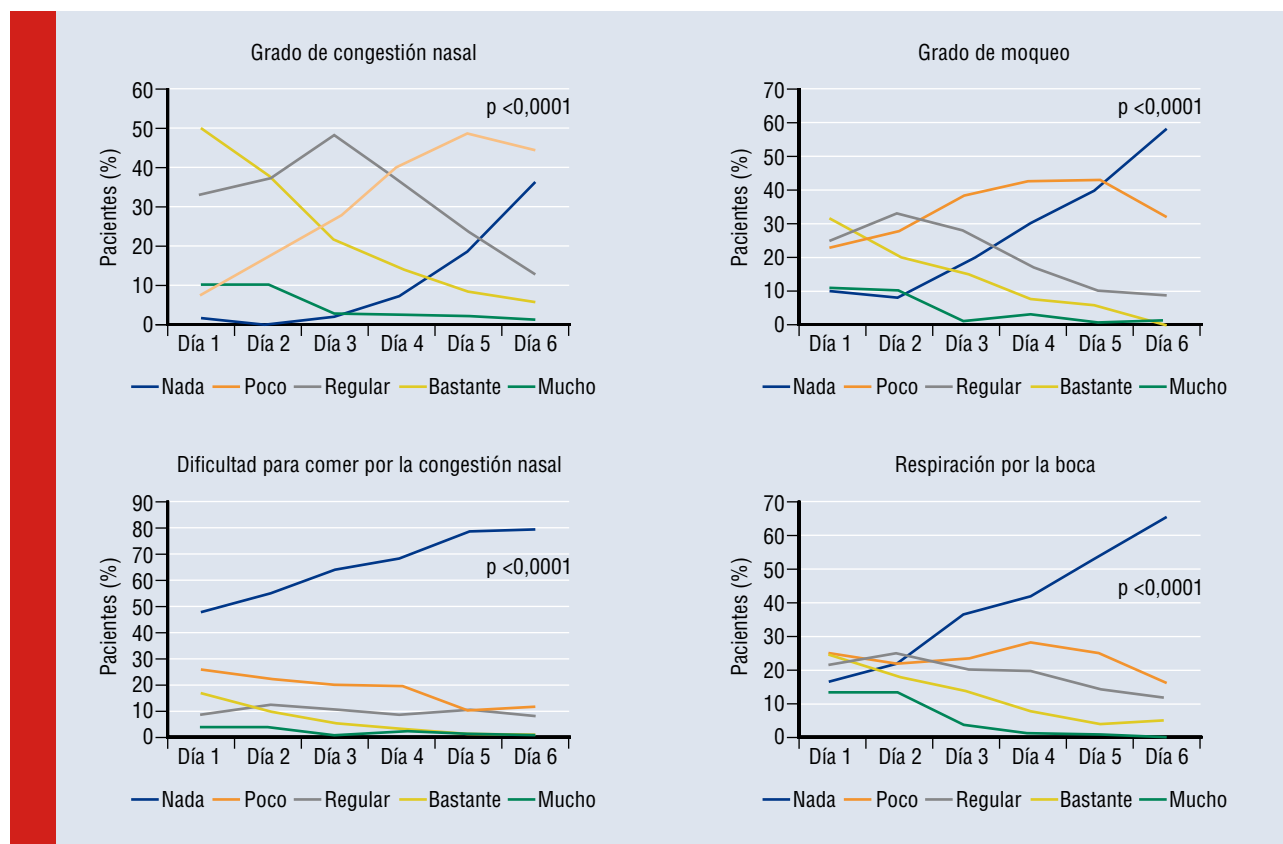


Figura 2. Evolución diaria de los síntomas de congestión nasal durante los días de tratamiento con el inhalador del estudio (valoración de los padres)

La evolución diaria de los síntomas a lo largo del tratamiento reportada por los padres en el cuaderno del paciente se muestra en la figura 2. El porcentaje de sujetos que valoraron como «bastante o mucha» la intensidad de los síntomas disminuyó significativamente ($p < 0,05$) al tercer día en todos los síntomas evaluados. Esta mejora significativa de los síntomas al tercer y sexto días se observó tanto en los pacientes con sintomatología de poco tiempo de evolución (3 días o menos) como en los pacientes con más de 4 días de síntomas congestivos (tabla 2). Al sexto día, el 27,1% de los niños ya no presentaba congestión nasal ni ninguno de los síntomas evaluados. El número de veces que los niños se despertaban por la noche también disminuyó significativamente, del 54,2 a sólo un 18,5%. El porcentaje de pacientes que, además del inhalador del estudio, usaron otro tratamiento para aliviar la congestión nasal pasó de un 10,2% en el día 1 a un 8,3% en el día 6.

Tolerabilidad y valoración global del producto

La tasa de pacientes que refirieron molestias o efectos secundarios relacionados con el inhalador fue del 11,1%. En los ni-

ños más pequeños (2 niños de 2 y 4 años) las molestias estaban relacionadas con la sensación de desagradado por la aplicación del spray, que cedieron a los pocos días de uso. En los demás pacientes las molestias consistieron principalmente en sensación de mal olor o mal sabor ($n = 4$), rinorrea después de la aplicación ($n = 2$) y picor con la administración ($n = 2$). En 1 caso el paciente presentó un sangrado leve el primer y segundo día de la aplicación. Ningún caso requirió tratamiento ni suspensión del uso del inhalador. No hubo reacciones adversas graves. Las valoraciones globales de tolerabilidad y efectividad del inhalador por parte del médico fueron buenas o muy buenas en el 99 y el 75,7%, respectivamente (figura 3). Los padres valoraron la eficacia como buena o muy buena en el 73,8% de los casos, la tolerabilidad como buena o muy buena en el 95% y la facilidad de uso como muy fácil o fácil en el 99%. Los médicos se mostraron satisfechos con el inhalador en el 88,2% de los casos; por su parte, el 90% de los padres y el 82,5% (33/40) de los pacientes mayores de 8 años también se mostraron satisfechos con el inhalador (figura 4), con una media (DE) de puntuación del producto de 7,42 (1,42) por parte de los pediatras, de 7,77 (1,57) por parte de los padres y de 7,60 (2) por parte de los pacientes mayores de 8 años.

TABLA 2

Evolución del porcentaje de pacientes con «mucha o bastante» sintomatología, en función del tiempo de evolución de la congestión nasal

	Toda la muestra (n= 99)		≤3 días evolución (n= 49)		≥4 días evolución (n= 50)		p
	n (%)	% decremento	n (%)	% decremento	n (%)	% decremento	
<i>Grado de congestión/obstrucción nasal:</i>							
• Inicial	58 (59,2%)		32 (66,7%)		26 (52%)		
• Día 3	24 (24,2)	↓59,1	10 (20,4)	↓69,4	14 (28)	↓46,2	0,0823
• Día 6	7 (7,1)	↓88	1 (2,1)	↓96,9	5 (10)	↓80,8	0,0452
<i>¿Le cuesta respirar por la nariz?</i>							
• Inicial	58 (59,2)		33 (68,75)		25 (50)		
• Día 3	20 (20,2)	↓65,9	7 (14,2)	↓79,3	13 (26)	↓48	0,0146
• Día 6	5 (5,1)	↓91,4	1 (2,1)	↓96,9	3 (6)	↓88	0,1819
<i>¿Maquea constantemente?</i>							
• Inicial	41 (42,3)		19 (40,5)		22 (44)		
• Día 3	16 (16,5)	↓61	7 (14,9)	↓63,2	9 (18)	↓59,1	0,7901
• Día 6	1 (1)	↓97,6	0 (0)	↓100	1 (2)	↓95,5	0,3468
<i>¿Tiene sensación de dolor o presión?</i>							
• Inicial	6 (6,3)		2 (4,2)		4 (8)		
• Día 3	2 (2,1)	↓66,7	0 (0)	↓100	2 (4,2)	↓50	0,2207
• Día 6	2 (2,1)	↓66,7	0 (0)	↓100	2 (4,2)	↓50	0,2207
<i>¿Le cuesta comer por la congestión?</i>							
• Inicial	18 (18,4)		10 (20,9)		8 (16)		
• Día 3	6 (6,1)	↓66,8	2 (4,1)	↓80,4	4 (8)	↓50	0,1797
• Día 6	2 (2)	↓89,1	0 (0)	↓100	2 (4)	↓75	0,0935
<i>¿Tiene que respirar por la boca?</i>							
• Inicial	36 (37,1)		20 (42,6)		16 (32)		
• Día 3	18 (18,2)	↓50,9	8 (16,3)	↓61,7	10 (20)	↓37,5	0,1797
• Día 6	6 (6,1)	↓83,6	1 (2,1)	↓95,1	5 (10)	↓68,8	0,0357

Discusión

Los resultados obtenidos muestran una mejora estadísticamente significativa de los síntomas de congestión nasal durante los 7 días de estudio, ya desde los primeros días de uso y con independencia del grupo de edad. Todas las variables mejoraron significativamente, tanto en la valoración del médico como en las valoraciones diarias de los padres, y sólo un 8-10% de pacientes requirió utilizar algún tratamiento adicional para la congestión nasal.

Este estudio piloto es el primer estudio clínico en el que se ha ensayado el spray con ácido hialurónico al 0,2% en niños con síntomas de congestión nasal en la práctica clínica habitual de atención primaria. Aunque el ácido hialurónico se viene usando en varias aplicaciones clínicas^{7,8}, sólo recientemente se ha empezado a probar en algunas alteraciones clínicas del área ORL. En una de las publicaciones al respecto se señala que la administración intranasal de ácido hialurónico disminuye el recuento de neutrófilos en las citologías de pacientes con rinitis, tanto alérgica como no alérgica¹¹. La eficacia del ácido

hialurónico por vía inhalatoria se ha estudiado en pacientes con rinosinusitis crónica, para comprobar si su administración puede prevenir las exacerbaciones durante 3 meses¹². Se observó una reducción significativa del edema osteomeatal y de las secreciones, así como una mejora estadísticamente significativa en la calidad de vida de los pacientes en comparación con el grupo tratado con suero fisiológico. También se ha probado el ácido hialurónico en solución tras la cirugía endoscópica paranasal, y se ha comprobado que este tratamiento mejora la calidad de vida a corto plazo de los pacientes de forma significativa, en comparación con los tratados con suero fisiológico¹³, y que reduce la frecuencia de rinorrea y obstrucción nasal^{14,15}, con una buena tolerabilidad¹³⁻¹⁵.

En los pacientes pediátricos con infecciones recurrentes de la vía respiratoria superior se ha observado que el tratamiento con lavados intranasales con hialuronato sódico, de manera intermitente durante 3 meses, se asocia a mejoras significativas de la motilidad ciliar y de los parámetros microbiológicos y endoscópicos, así como de los resultados clínicos analizados¹⁶. También se ha investigado el efecto del ácido hialurónico inha-

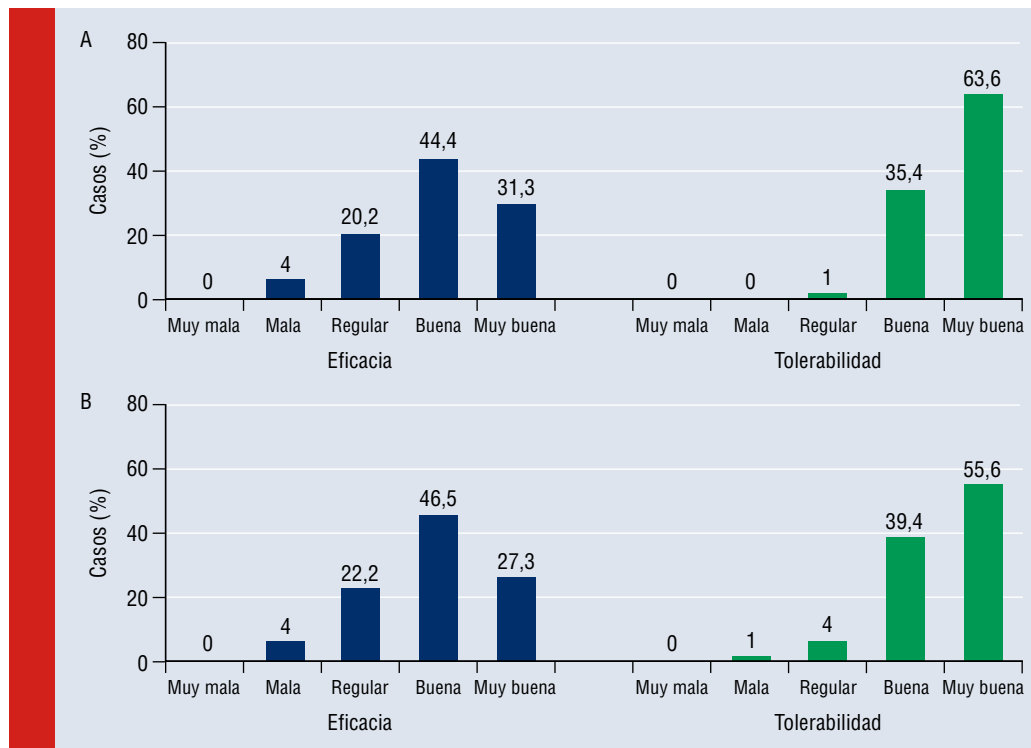


Figura 3. Valoración de la eficacia y la tolerabilidad del inhalador por parte del médico (A) y de los padres (B)

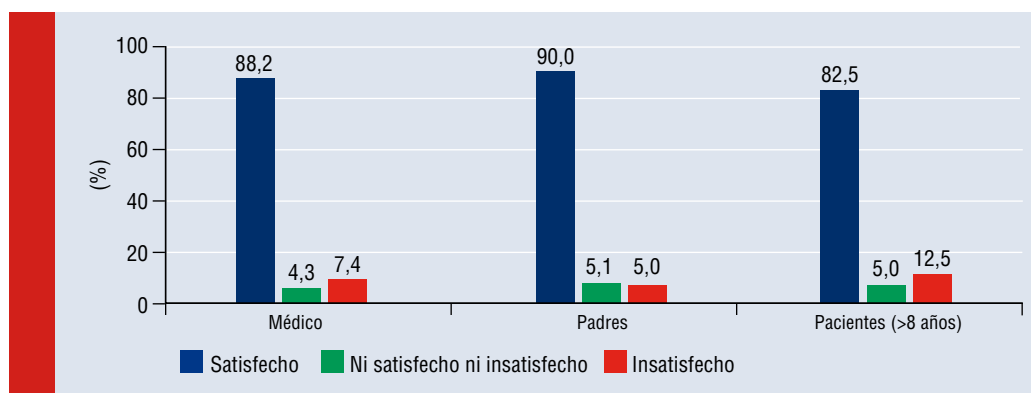


Figura 4. Grado de satisfacción con el inhalador por parte de los médicos, los padres/tutores y los pacientes mayores de 8 años

lado en niños con rinofaringitis bacterianas agudas. Se obtuvieron mejores resultados, estadísticamente significativos, respecto a la eficacia del tratamiento en el grupo que recibió tianfenicol y solución de ácido hialurónico intranasal que en el grupo de tianfenicol y solución fisiológica intranasal⁹.

Este estudio también muestra una buena tolerabilidad del inhalador, al igual que en los estudios publicados hasta el momento sobre el uso del ácido hialurónico intranasal¹³⁻¹⁵. Sólo 5 de los 99 niños refirieron efectos adversos, todos leves, y en ninguno de ellos fue necesaria la suspensión del tratamiento. La opinión tanto de los investigadores como de los niños mayores de 8 años o los padres también fue muy favorable. Por otra parte, casi todos los padres y los niños mayores de 8 años consideraron que el inhalador es fácil de usar (para el

99% fue fácil o muy fácil). La mayoría de los padres (90%), de los niños mayores de 8 años (82,2%) y de los investigadores (88,2%) indicaron que estaban satisfechos con el inhalador. Por último, la valoración global del inhalador por parte de los investigadores, los padres y los niños mayores de 8 años fue alta, superior a 7 en una escala de 0 a 10.

La principal limitación de este trabajo es que no se incluyó un grupo control. Sin embargo, el objetivo de este estudio piloto era obtener los primeros datos clínicos que sirvan de punto de partida para poder diseñar nuevos estudios aleatorizados y controlados que aporten evidencias científicas más consistentes.

Aunque no existe un grupo comparativo que muestre cómo hubiera evolucionado la sintomatología sin el tratamiento, la

información registrada desde el primer día sugiere que probablemente la rápida evolución de los síntomas podría estar relacionada con el uso del inhalador. Así, el hecho de que los síntomas mejoraran, tanto en los pacientes con sintomatología reciente (3 días o menos) como en los pacientes con sintomatología de más de 4 días, indica que esta mejora es independiente de la evolución espontánea del cuadro congestivo. Por otra parte, los tratamientos sintomáticos y los lavados nasales con suero fisiológico y productos descongestionantes, recomendados en las guías de práctica clínica¹⁷ para la rinosinusitis aguda infantil en atención primaria, están basados en estudios no controlados, informes de expertos y opiniones de autoridades reconocidas en la materia.

Conclusiones

Este estudio muestra que el inhalador nasal con ácido hialurónico al 0,2% mejoró la sintomatología de la congestión nasal en niños de 2-11 años de edad durante los 7 días de tratamiento, con un alto grado de tolerabilidad. Además, resultó fácil de usar, produjo un alto grado de satisfacción y tuvo una buena valoración global por parte de los investigadores, los padres y los niños mayores de 8 años. ■

Bibliografía

1. Van Spronsen E, Ingels KJ, Jansen AH, Graamans K, Fokkens WJ. Evidence-based recommendations regarding the differential diagnosis and assessment of nasal congestion: using the new GRADE system. *Allergy*. 2008; 63(7): 820-833.
2. Stewart M, Ferguson B, Fromer L. Epidemiology and burden of nasal congestion. *Int J Gen Med*. 2010; 3: 37-45.
3. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med*. 2002; 112 Supl 6A: 4-12.
4. Parkin P, Taylor C, Petric M, Schuh S, Goldbach M, Ipp M. Controlled study of respiratory viruses and wheezing. *Arch Dis Child*. 2002; 87(3): 221-222.
5. Passali D, Bellussi LM, Gregori D, Lauriello M, Passali FM, Passali GC, et al. Nasal obstruction as a key symptom in allergic rhinitis: efficacy and safety of a medical device in children. *Otolaryngol Pol*. 2012; 66(4): 249-253.
6. Lunn M, Craig T. Rhinitis and sleep. *Sleep Med Rev*. 2011; 15(5): 293-299.
7. Casale M, Moffa A, Sabatino L, Pace A, Oliveto G, Vitali M, et al. Hyaluronic acid: perspectives in upper aero-digestive tract. A systematic review. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0130637.
8. Goa KL, Benfield P. Hyaluronic acid. A review of its pharmacology and use as a surgical aid in ophthalmology, and its therapeutic potential in joint disease and wound healing. *Drugs*. 1994; 47(3): 536-566.
9. Varricchio A, Capasso M, Avvisati F, Varricchio AM, De Lucia A, Brunese FP, et al. Inhaled hyaluronic acid as ancillary treatment in children with bacterial acute rhinopharyngitis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2014; 28(3): 537-543.
10. Yamaguchi H, Tada S, Nakanishi Y, Kawaminami S, Shin T, Tabata R, et al. Association between mouth breathing and atopic dermatitis in Japanese children 2-6 years old: a population-based cross-sectional study. *PLoS One*. 2015; 10(4): e0125916.
11. Gelardi M, Iannuzzi L, Quaranta N. Intranasal sodium hyaluronate on the nasal cytology of patients with allergic and nonallergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013; 3(10): 807-813.
12. Casale M, Sabatino L, Frari V, Mazzola F, Dell'Aquila R, Baptista P, et al. The potential role of hyaluronan in minimizing symptoms and preventing exacerbations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2014; 28(4): 345-348.
13. Cantone E, Castagna G, Sicignano S, Ferranti I, Rega F, Di Rubbo V, et al. Impact of intranasal sodium hyaluronate on the short-term quality of life of patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014; 4(6): 484-487.
14. Gelardi M, Guglielmi AV, De Candia N, Maffezzoni E, Berardi P, Quaranta N. Effect of sodium hyaluronate on mucociliary clearance after functional endoscopic sinus surgery. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2013; 45(3): 103-108.
15. Macchi A, Terranova P, Digilio E, Castelnuovo P. Hyaluronan plus saline nasal washes in the treatment of rhino-sinus symptoms in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for rhino-sinus remodeling. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013; 26(1): 137-145.
16. Macchi A, Castelnuovo P, Terranova P, Digilio E. Effects of sodium hyaluronate in children with recurrent upper respiratory tract infections: results of a randomised controlled study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013; 26(1): 127-135.
17. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology*. 2012; 50 Supl 23: 1-298.



SOLO CON VOSOTROS,

LO MEJOR DE NOSOTROS

- Pioneros en lípidos lácteos y MFGM (Estudio Tumme): mejora de la inmunidad, desarrollo cognitivo y bienestar digestivo*
- Adaptada a las nuevas recomendaciones internacionales de DHA
- Con GOS: Refuerza la inmunidad y favorece el bienestar digestivo
- Sin aceite de palma



*Hero Baby Pedialac 1

Referencias: 1. Timby N, Hernell O, Vaarala O, Melin M, Lönnerdal B, Domellöf M. 2015. Infections in infants fed formula supplemented with bovine milk fat globule membranes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Mar;60(3):384-9. 2. Timby N, Domellöf M, Lönnerdal B, Hernell O. 2017. Supplementation of Infant Formula with Bovine Milk Fat Globule Membranes. *Adv Nutr.* Mar 15;8(2):351-355. 3. Sierra C, Bernal MJ, Blasco J, Martínez R, Dalmau J, Ortuño I, Espin B, Vasallo M, Gil D, Vidal ML, Infante D, Leis R, Maldonado J, Moreno JM, Román E. 2015. Prebiotic effect during the first year of life in healthy infants fed formula containing GOS as the only prebiotic: a multicentre, randomised, double-blind and placebo-controlled trial. *Eur J Nutr.* Feb;54(1):89-99. 4. Gurnida DA, Rowan AM, Idjadinata P, Muchtadi D, Sekarwana N. 2012. Association of complex lipids containing gangliosides with cognitive development of 6 months old infants. *Early Human Development* 88: 595-601 5. Timby N, Domellöf E, Hernell O, Lönnerdal B, Domellöf M. 2014. Neurodevelopment, nutrition, and growth until 12 mo of age in infants fed a low-energy, low-protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* Apr;99(4):860-8. 6. Reglamento delegado (UE) 2016/127 DE LA COMISIÓN de 25 de septiembre de 2015 que complementa el Reglamento (UE) no 609/2013 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a los requisitos específicos de composición e información aplicables a los preparados para lactantes y preparados de continuación, así como a los requisitos de información sobre los alimentos destinados a los lactantes y niños de corta edad.

DOCUMENTACIÓN DESTINADA A PROFESIONALES DE LA SALUD

REVISIÓN

Nuevos conocimientos sobre los lípidos en las fórmulas infantiles

M. Gil-Campos¹, A. Gil²

¹Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba. IMIBIC. Córdoba. CIBEROBN. Madrid. ²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos José Mataix. Instituto de Investigación Biomédica. Universidad de Granada. Granada. CIBEROBN. Madrid

Resumen

La leche tiene algunos compuestos bioactivos en el componente graso cuyas funciones son importantes en el desarrollo del lactante. La estructura del glóbulo graso y los componentes bioactivos de la membrana se han asociado con un adecuado crecimiento, la regulación del sistema inmunitario o la maduración estructural y funcional del intestino. Además, los ácidos grasos de la leche pueden ser condicionalmente esenciales, como algunos poliinsaturados de cadena larga, y se debe asegurar que el lactante los reciba en una cantidad suficiente, ya que se requieren en el desarrollo y la funcionalidad de los sistemas visual, nervioso e inmunitario. Entre los ácidos saturados destaca el palmitato en posición beta, que interviene en el metabolismo óseo y sobre la microbiota intestinal. Por ello, todos estos componentes están siendo estudiados e incorporados progresivamente en las fórmulas infantiles para asemejar su perfil al de la leche humana.

©2018 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Ácido docosahexaenoico, ácidos grasos, betapalmitato, fórmulas infantiles, grasa láctea

Introducción

Después del nacimiento, el principal aporte de energía en el niño lo constituyen las grasas. La leche materna proporciona el 50% de las calorías en forma de grasa. Además, las grasas forman una parte fundamental de la estructura membranosa de todos los tejidos y son el vehículo de las vitaminas liposolubles. Los lípidos de la leche humana se distinguen por sus innumerables propiedades nutricionales y fisiológicas y, en general, su contenido oscila entre 3 y 5 g/100 mL. Estos aparecen como glóbulos emulsionados en la fase acuosa (87%) de la leche. Los

Abstract

Title: New knowledge about lipids in infant formula

Milk contains some bioactive compounds in its fatty component, the functions of which are important to the development of nursing infants. The structure of the fatty globule and the bioactive components of the membrane have been linked to proper growth, regulation of the immune system and structural and functional maturing of the intestine. Furthermore, the fatty acids in milk, like some long-chain polyunsaturates, can be conditionally essential and it must be ensured that the nursing infant gets enough of them, as they are required for the development and functioning of the visual, nervous and immune systems. Important among the saturated acids is palmitate in beta position, which plays a part in the bone metabolism and intestinal microbiota. Thus, all these components are being studied and gradually added to infant formula to make its profile more similar to human milk.

©2018 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Docosahexaenoic acid, fatty acids, beta palmitic acid, infant formulas, milk fat

glóbulos contienen lípidos no polares o del núcleo, como triglicéridos y ésteres, y están recubiertos con materiales bipolares, fosfolípidos, proteínas, colesterol o enzimas, en una capa suelta denominada membrana del glóbulo graso. La leche materna tiene 30-40 mg/100 mL de colesterol junto con un perfil de fosfolípidos variable, cuya funcionalidad metabólica es motivo de investigación en la actualidad. Entre ellos destacan la fosfatidilcolina, el fosfatidilinositol o los plasmalógenos. También existen otros lípidos complejos, como esfingomielinas, glucosíceramidas, glucoesfingolípidos o gangliósidos, con relevantes funciones sobre el sistema nervioso.

Fecha de recepción: 13/12/18. Fecha de aceptación: 17/12/18.

Correspondencia: M. Gil-Campos. Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. Correo electrónico: mercedes_gil_campos@yahoo.es

La leche humana contiene más de 200 ácidos grasos (AG) y, en comparación con la leche bovina, presenta una menor concentración de AG saturados (42%), entre los que destacan el palmitato en posición beta, con una función principalmente energética, pero también inmune y digestiva. Además, presenta un 57% de AG poliinsaturados, con un mayor contenido de ácido oleico (18:1 n-9) (35-42%) y ácido linoleico (LA; 18:2 n-6) (6-25%) y una menor cantidad de otros AG poliinsaturados, como ácido alfa-linolénico (LNA; 18:3 n-3) (0,5-1,5%), ácido araquidónico (AA; 20:4 n-6) (0,4-0,6%) y ácido docosahexaenoico (DHA; 22:6 n-3) (0,25-0,65%). El LA y el LNA, ambos ácidos esenciales, y sus derivados, el AA, el ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n-3) y el DHA, son constituyentes de las membranas tisulares. Estos tres últimos son precursores de eicosanoides y docosanoides, necesarios para numerosas funciones fisiológicas que condicionan un óptimo desarrollo del lactante¹.

En las últimas décadas ha mejorado la composición de las fórmulas infantiles, que tratan de asemejarse a la de la leche humana. Por ejemplo, actualmente el equilibrio en las fracciones de los ácidos oleico, LA y LNA en las fórmulas para lactantes está asegurado, y son suficientes para cubrir los requerimientos mínimos².

En cualquier caso, es necesario conocer con suficiente evidencia el perfil de los AG en la composición de las fórmulas, su origen y sus efectos sobre la salud, así como la legislación sobre el contenido informativo que debe aparecer en las etiquetas nutricionales de estos productos.

Importancia de los ácidos grasos araquidónico y docosahexaenoico en las fórmulas infantiles

Además de los AG saturados y monoinsaturados, la leche humana también contiene AG esenciales (LA y LNA), así como AG poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL), cuyo contenido en las fórmulas debe ser equilibrado. La European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)³ no define la relación deseable entre las fracciones de ácidos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados en las fórmulas; en la leche humana, la proporción entre ellas es 45:40:15, respectivamente. Aunque las fracciones de ácido oleico y LA están presentes en las fórmulas infantiles para cubrir los requerimientos mínimos, esto no garantiza la ingesta adecuada de LNA y AGPI-CL. Los AGPI-CL son componentes importantes en el cerebro, la retina y otros tejidos del sistema nervioso, y el DHA es un componente principal que interviene en la formación de resolvinas, maresinas y protectinas, compuestos fundamentales en el control de los fenómenos inflamatorios, así como en la transmisión de señales y en el crecimiento neuronal. Tras el nacimiento, se produce un relevante descenso de los niveles de AA y DHA respecto a los niveles intrauterinos, debido a la elevada captación de lípidos que precisan las membranas celulares. Los neonatos pretérmino con un peso <1.500 g precisan, además, alimentación por vía parenteral o enteral,

habitualmente con fórmulas, y la actividad enzimática de transformación del LNA en DHA es muy inmadura.

Es muy importante tener unos niveles óptimos de DHA en el cerebro. El lóbulo frontal es responsable de diversas actividades cognitivas ejecutivas y de alto orden, y el lóbulo prefrontal de habilidades sociales, emocionales y de comportamiento. Durante la infancia, se consume este AG y, por tanto, la ingesta dietética de DHA es esencial para asegurar unas concentraciones suficientes y un adecuado desarrollo de la función visual y cognitiva durante la infancia. En múltiples estudios se han descrito distintos efectos sobre el desarrollo psicomotor de los niños alimentados con fórmulas suplementadas con AGPI-CL, aunque con diferentes dosificaciones o tipos de AG (DHA, AA, DHA/AA). Los efectos en muchos casos son positivos, aunque difíciles de evaluar, y aún falta información sobre los efectos a largo plazo respecto a la duración de la suplementación. Algunos metaanálisis refieren efectos positivos, especialmente con el DHA, en el desarrollo cognitivo, motor, del lenguaje o en la agudeza visual en los lactantes, pero sin efectos comprobados en edades posteriores^{4,5}. En una reciente revisión sistemática se concluye que durante la suplementación con AGPI-CL n-3 en el embarazo y la lactancia no se aprecian efectos claros, pero sí parece haber una asociación con un mejor desarrollo académico a los 8-14 años de edad. No obstante, aún se requiere la realización de nuevos estudios con poblaciones más numerosas y un mejor diseño metodológico, especialmente a través de ensayos clínicos, para poder evaluar el efecto individual de este aporte, sobre todo en niños con riesgo de deficiencia⁶.

Lo que sí parece razonable, según diferentes instituciones científicas, es recomendar un aumento de la ingesta de AG n-3, especialmente DHA, en las mujeres embarazadas y en los recién nacidos, sobre todo en los prematuros, neonatos y lactantes alimentados con una fórmula artificial. La suplementación en las fórmulas infantiles se ha basado en los últimos años en el uso de diferentes tipos de aceites con AGPI-CL, pero el exceso de LA puede reducir la síntesis tanto de AA como de DHA, debido a la inhibición por exceso de sustrato de la delta-6-desaturasa (figura 1). Por ello, es importante conocer la fuente de AGPI-CL n-3 en las fórmulas infantiles; lo ideal es añadir AA y DHA directamente, o procedente de aceites obtenidos de microalgas, purificados de pescado, yema de huevo o AG en forma de etilésteres, entre otros^{1,7}. La leche humana tiene una relación n-6/n-3 (5:1-10:1), que evita tanto el exceso de LA como la síntesis reducida de DHA. Por ello, los expertos recomiendan mantener en las fórmulas infantiles una relación entre LA y LNA de 5:15, para asegurar una adecuada competencia enzimática entre ellos y el equilibrio necesario para el buen funcionamiento de los AGPI-CL³.

La lactancia materna durante al menos 6 meses asegura unos niveles de DHA mayores respecto al consumo de fórmulas artificiales, aunque depende de la ingesta de la madre. Por ello, desde hace una década hay evidencias que apuntan a que las fórmulas para recién nacidos a término también deben estar suplementadas, para asemejarse a los niveles de la leche

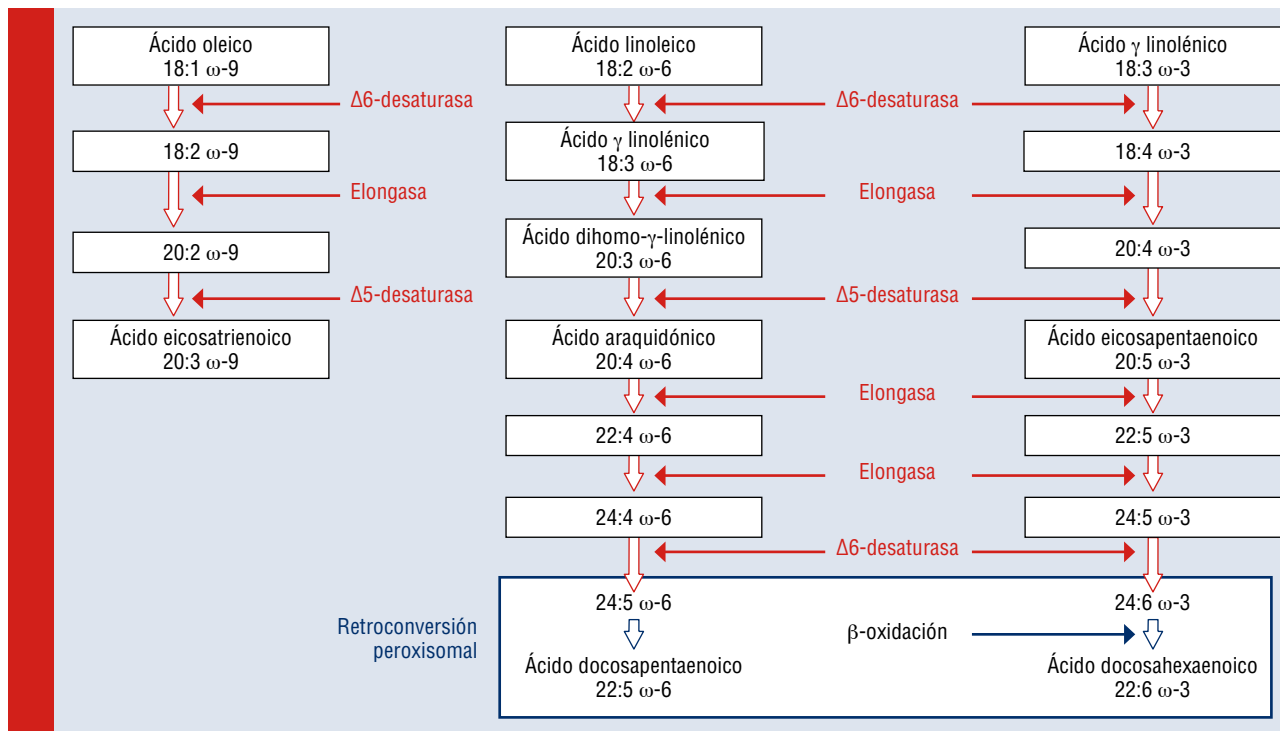


Figura 1. Biosíntesis de ácidos grasos poliinsaturados. Tomada de Valenzuela et al.¹

TABLA 1	Datos correspondientes al uso de grasas en preparados para lactantes del Reglamento Delegado UE 2016/127		
		Mínimo	Máximo
Grasas	1,1 g/100 kJ (4,4 g/100 kcal)	1,4 g/100 kJ (6 g/100 kcal)	
Ácido linoleico	120 mg/100 kJ (500 mg/100 kcal)	300 mg/100 kJ (1 200 mg/100 kcal)	
Ácido alfa linolénico	12 mg/100 kJ (50 mg/100 kcal)	24 mg/100 kJ (100 mg/100 kcal)	
Ácido docosahexaenoico	4,8 mg/100 kJ (20 mg/100 kcal)	12 mg/100 kJ (50 mg/100 kcal)	
Podrán añadirse otros ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (20 y 22 átomos de carbono). En tal caso, su contenido no será superior al 2% del contenido total en materia grasa de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-6 (1% del contenido total en materia grasa para el ácido araquidónico) (20:4 n-6)]			
Limitaciones			
<ul style="list-style-type: none"> • El contenido en ácido eicosapentaenoico (20:5 n-3) no será superior al contenido en ácido docosahexaenoico (22:6 n-3) • La cantidad de fosfolípidos en los preparados para lactantes no excederá los 2 g/L • El contenido en ácidos grasos <i>trans</i> no será superior al 3% del contenido total en materia grasa • El contenido en ácido erúxico no será superior al 1% del contenido total en materia grasa 			
Prohibiciones			
<ul style="list-style-type: none"> • Aceite de sésamo • Aceite de algodón 			

materna⁸. En la fórmula infantil se debe añadir, al menos, el 0,2% de los AG como DHA que contengan también AA y EPA, sin exceder los niveles de DHA y sin que éstos excedan el 0,5% de los AG totales, ya que no se ha evaluado suficientemente una ingesta mayor⁷. La European Food Safety Authority (EFSA) también recomienda aportes de DHA de 20-50 mg/100 kcal y

la adición de AA; de hecho, el Reglamento de la Unión Europea (UE) 2016/127 establecerá que su aporte sea de obligado cumplimiento a partir de 2020. La nueva legislación no hace ninguna recomendación explícita sobre el contenido en AA de las fórmulas para lactantes, aunque puede incorporarse en su composición. Asimismo, la mención «contiene ácido docosa-

hexaenoico» o «contiene DHA» (exigido por la legislación para todos los preparados para lactantes) sólo podrá usarse en los preparados para lactantes comercializados antes del 22 de febrero de 2025 (tabla 1). Por otra parte, en las fórmulas infantiles suplementadas con AGPI-CL hay que garantizar la seguridad en la procedencia de los aceites utilizados (sin uso de plaguicidas en los de origen vegetal) y, en caso de suplementar con AGPI procedentes de pescado o algas, controlar los niveles de metales pesados, así como de otros posibles contaminantes ambientales. Además, también se debe controlar su calidad, al ser estos aceites muy susceptibles a la peroxidación lipídica y a los procesos térmicos. Actualmente se protegen al añadirse a productos en polvo. Ya hay algunas otras alternativas al uso de los triacilgliceroles (aceites) a través de fosfolípidos, que son más estables a la oxidación y con un mayor potencial de biodisponibilidad al ser emulsionables, y pueden adicionarse a diferentes matrices¹.

Aun con resultados todavía contradictorios, probablemente relacionados con el uso de diferentes tipos de suplementos, dosificaciones y dificultades metodológicas para comprobar sus efectos a largo plazo, los AGPI-CL se asocian a un mejor desarrollo visual y neurológico en el neonato y el lactante, así como a efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, por lo que constituyen una línea actual de investigación en las enfermedades relacionadas con el deterioro neurológico o el envejecimiento; de ahí que se definan como esenciales en situaciones de alto riesgo de deficiencia, como en los casos de niños prematuros⁹.

Importancia de algunos ácidos grasos saturados en las fórmulas infantiles. Betapalmitato en posición 2

El ácido palmítico es el principal AG saturado en la leche humana (20-25% de AG), y está esterificado aproximadamente en un 60% en la posición sn-2 en los triacilgliceroles (posición β). El betapalmitato de la leche humana influye positivamente en el metabolismo de los AG, aumenta la absorción de calcio y magnesio, mejora la calidad de la matriz ósea y la consistencia de las heces y tiene un efecto positivo en el desarrollo del microbioma intestinal¹⁰. En la mayoría de las fórmulas lácteas con aceites vegetales como fuente de grasa comúnmente utilizada, el ácido palmítico está unido principalmente al primer o tercer carbono del glicerol (posiciones sn-1 y sn-3). La leche de vaca (40%), así como las grasas vegetales (5-20%), tienen un contenido menor de betapalmitato en comparación con la leche humana¹¹. También se ha descrito una gran diferencia de contenido de palmitato en posición β en las fórmulas infantiles en diferentes estudios, que varía entre 0,4 y 10,1 g/100 g, mientras que en la leche humana supera los 80 g/100 g¹².

El porcentaje de AG con potencial efecto hipercolesterolémico, correspondiente a la suma de las fracciones de ácido láurico (12:0), ácido mirístico (14:0) y ácido palmítico (16:0), en las fórmulas infantiles es acorde con lo que establece la legisla-

ción y equivalente a las concentraciones que se observan en leche humana.

Está prohibida la utilización de aceite de sésamo y aceite de algodón, por la presencia de AG raros con posibles efectos tóxicos; asimismo, el contenido en AG *trans* no puede ser superior al 3%, ni el ácido erúcido superior al 1% del contenido total en materia grasa (tabla 1). La alerta reciente de la EFSA respecto a la existencia de aceite de palma en las fórmulas infantiles no hace una referencia específica a sus características nutricionales ni al contenido de ácido palmítico, sino a los contaminantes generados en el proceso de refinamiento (3-monocloropropano-1,2-diol [3-MCPD], glicidol y sus ésteres). El 3-MCPD es un compuesto químico que se forma durante el procesado de algunos alimentos, como los aceites vegetales refinados, en concreto el aceite de palma. Actualmente se está estudiando su posible papel como genotóxico y carcinogénico; por ello, la EFSA ha establecido un contenido máximo permitido, especialmente para alimentos infantiles (Reglamento 2018/290 de la UE)¹³. Además, desde la aplicación del Reglamento de la UE 1169/2011¹⁴, en los alimentos (incluidas las leches infantiles) se debe especificar el origen vegetal (palma, coco, soja, maíz, girasol...) de los componentes, y no sólo indicar «aceites vegetales» o «grasas vegetales».

Recientemente, debido a los efectos negativos atribuidos al aceite de palma, en algunas fórmulas infantiles está siendo sustituido por el betapalmitato procedente de la grasa láctea o por otros aceites vegetales más saludables y mejor valorados por la población, aunque estas alternativas aún deben seguir estudiándose para garantizar las características organolépticas de los alimentos y su seguridad para la salud.

Membrana del glóbulo graso de la leche

Tanto la leche humana como la leche de vaca y de otros ruminantes contienen algunos compuestos bioactivos que han cobrado un mayor interés en la última década por sus importantes funciones metabólicas¹⁵. La grasa de la leche humana es secretada en glóbulos microscópicos, de 1-10 μ m. En la leche, los triacilgliceroles están rodeados de una membrana fosfolipídica triple, conocida como membrana del glóbulo graso (*milk fat globule membrane* [MFGM]), que es la forma en que la leche es secretada por las células epiteliales mamarias. La membrana globular, que recubre los lípidos no polares, como los triacilgliceroles y el colesterol, está compuesta de fosfolípidos complejos.

Los lípidos de la dieta, ya sean glóbulos de grasa de leche u otros lípidos, se dispersan en el tracto gastrointestinal como una emulsión de aceite en agua. Sin embargo, los glóbulos de la leche humana se mueven envueltos por la membrana, y todos los componentes de su superficie actúan como emulsionantes y crean una tensión óptima para su

inicial digestión en el estómago. El tamaño de la MFGM disminuye en el paso de calostro a transicional, pero aumenta de nuevo en la leche madura y con el avance de la lactancia. Incluso estos glóbulos son mucho más grandes de tamaño que los de las fórmulas infantiles, lo que puede explicar en parte la diferencia en la digestión de la leche y la fórmula grasa, ya que el área de superficie de la emulsión influye en este proceso¹⁶.

Estos glóbulos grasos están enriquecidos con glicerofosfolípidos, esfingolípidos (incluidos cerebrósidos y gangliósidos), colesterol y proteínas, algunos de los cuales están glucosilados y se sabe que ejercen numerosas funciones biológicas. La estructura del glóbulo y los componentes bioactivos de la membrana se han asociado con un adecuado crecimiento, la regulación del sistema inmunitario o la maduración estructural y funcional del intestino. En concreto, los péptidos antimicrobianos y los hidratos de carbono de la superficie que rodean al glóbulo graso podrían tener un papel fundamental en la configuración de la microbiota, que, a su vez, puede promover la protección contra enfermedades inmunes e inflamatorias en una etapa temprana de la vida¹⁷. Los propios fosfolípidos también condicionan el desarrollo del sistema nervioso a través de ciertos compuestos, como la fostatidilcolina, la fostatidilserina o la esfingomielina.

Los gangliósidos son glucoesfingolípidos complejos que constituyen aproximadamente el 10% de la masa total de los lípidos del cerebro y también van a contribuir al desarrollo del sistema nervioso central. Desempeñan un papel en la formación de sinapsis entre las células neurales y también en su funcionamiento durante el proceso de transmisión neural, al facilitar la unión de la molécula transmisora a las membranas sinápticas. También contribuyen al crecimiento neural, modulan las funciones neurales y participan en la neurogénesis, el almacenamiento de información y el proceso de formación de la memoria. También se presume que los gangliósidos actúan como sustratos para la formación de la capa neural, que genera funciones cognitivas superiores en el cerebro. Además, parecen intervenir en la regulación del sistema inmunitario y la microbiota intestinal del lactante¹⁵. El crecimiento y la maduración del cerebro se asocian con un aumento de los niveles de gangliósidos, cuyo mayor incremento se produce en los periodos prenatal y posnatal temprano. En un estudio realizado en lactantes, la suplementación de gangliósidos en la fórmula infantil se ha asociado con un aumento de sus niveles séricos y unos mejores niveles en las escalas que miden algunos aspectos del desarrollo psicomotor, asemejándose a los grupos alimentados con lactancia materna. Hace años también se realizaron algunos estudios en los que se suplementaba una fórmula de leche adaptada con gangliósidos para bebés prematuros, en los que se describía un contenido más bajo de *Escherichia coli* en las heces y un mayor contenido de bifidobacterias fecales respecto a las de los lactantes alimentados con fórmula de leche de control¹⁸. No obstante, actualmente las fuentes de gangliósidos puros no están disponibles para fortificar la fórmula infantil y, por tanto, el complejo lipídico de

la leche utilizado también contiene otros componentes, como fosfolípidos y AGPI-CL, que podrían contribuir potencialmente al desarrollo cognitivo¹⁹.

En los últimos años también ha crecido el interés por los lípidos bioactivos de la MFGM de la leche de vaca²⁰, aunque tradicionalmente estuvo ausente de las fórmulas infantiles, reemplazada por aceites vegetales, ya que su función no se conocía completamente. Los resultados esperables pueden ser el efecto de un componente o la combinación de varios, como el ácido siálico, los gangliósidos, la esfingomielina, la colina o el colesterol, y ya se han descrito tanto efectos sobre el desarrollo cognitivo como sobre el intestino en niños mayores que toman esta MFGM bovina. Por ello, actualmente la adición de MFGM a los preparados para lactantes parece ser una buena estrategia de mejora de los contenidos de algunos compuestos, como los fosfolípidos, los AG y, especialmente, los gangliósidos²¹. Los objetivos de las empresas que han incluido la MFGM en las fórmulas son conseguir una mejora en el perfil de AG y aportar colesterol y lípidos complejos, acercándose al perfil nutricional de la leche humana, además de buscar una mejora del sabor y el olor de la leche.

En conclusión, todos estos componentes grasos que forman parte de la leche humana están siendo estudiados, al ser compuestos bioactivos con funciones relevantes y determinadas sobre el desarrollo global del lactante, tratando de que puedan ser incorporados progresivamente en las fórmulas infantiles para asemejar su perfil al de la leche humana. ■

Bibliografía

1. Valenzuela R, Larqué E, Valenzuela A. Funciones y metabolismo de los ácidos grasos esenciales y de sus derivados activos. En: Gil A, ed. Tratado de nutrición, 3.^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2017; 155-172.
2. Mendonça MA, Araújo WMC, Borgo LA, Alencar ER. Lipid profile of different infant formulas for infants. PLoS One. 2017; 12: e0177812.
3. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, Gopalan S, Hernell O, et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN Coordinated International Expert Group. J Pediatr Gastr Nutr. 2005; 41: 584-599.
4. Jiao J, Li Q, Chu J, Zeng W, Yang M, Zhu S. Effect of n-3 PUFA supplementation on cognitive function throughout the life span from infancy to old age: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2014; 100: 1.422-1.436.
5. Qawasmi A, Landeros-Weisenberger A, Bloch MH. Meta-analysis of LCPUFA supplementation of infant formula and visual acuity. Pediatrics. 2013; 131: e262-e272.
6. Rangel-Huerta OD, Gil A. Effect of omega-3 fatty acids on cognition: an updated systematic review of randomized clinical trials. Nutr Rev. 2017; 76: 1-20.
7. Koletzko B, Lien E, Agostoni C, Bohles H, Campoy C, Cetin I, et al. World Association of Perinatal Medicine Dietary Guidelines Working Group. Recommendations and guidelines for perinatal practice. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in

- pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med.* 2008; 36: 5-14.
8. Uauy R, Dangour AD. Fat and fatty acid requirements and recommendations for infants of 0-2 years and children of 2-18 years. *Ann Nutr Metab.* 2009; 55: 76-96.
 9. Gil-Campos M, Dalmau Serra J; Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Importancia del ácido docosahexaenoico (DHA): funciones y recomendaciones para su ingesta en la infancia. *An Pediatr (Barc).* 2010; 73: 142.e1-142.e8.
 10. Mancini A, Imperlini E, Nigro E, Montagnese C, Daniele A, Orù S, et al. Biological and nutritional properties of palm oil and palmitic acid: effect on health. *Molecules.* 2015; 20: 17.339-17.361.
 11. Havlicekova Z, Jesenak M, Banovcin P, Kuchta M. Beta-palmitate: a natural component of human milk in supplemental milk formulas. *Nutr J.* 2016; 15: 28.
 12. Straarup EM, Lauritzen L, Faerk J, Carl-Erik H, Michaelsen KF. The stereospecific triacylglycerol structures and fatty acid profiles of human milk and infant formulas. *J Pediatr Gastr Nutr.* 2006; 42: 293-299.
 13. EFSA. Risk for human health related to the presence of 3- and 2-monochloropropanediol (MCPD), and their fatty acid esters, and glyciyl fatty acid esters in food. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). *EFSA J.* 2016; 14(5): 4.426. Disponible en: www.efsa.europa.eu/efsajournal
 14. Disponible en: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/subdetalle/alimentos_lactantes.htm
 15. Claumarchirant L, Sánchez-Siles LM, Alegría A, Lagarda MJ. Ingrediente rico en membrana del glóbulo graso de la leche (MFGM) como fuente de gangliósidos en preparados para lactantes. *Acta Pediatr Esp.* 2017; 75: 102-107.
 16. Lindquist S, Hernell O. Lipid digestion and absorption in early life: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010; 13: 314-320.
 17. Lee H, Padhi E, Hasegawa Y, Larke J, Parenti M, Wang A, et al. Compositional dynamics of the milk fat globule and its role in infant development. *Front Pediatr.* 2018; 6: 313.
 18. Rueda R, Sabatel JL, Maldonado J, Molina-Font JA, Gil A. Addition of gangliosides to an adapted milk formula modifies levels of fecal *Escherichia coli* in preterm newborn infants. *J Pediatr.* 1998; 133: 90-94.
 19. Gurnida DA, Rowan AM, Idjradinata P, Muchtadi D, Sekarwana N. Association of complex lipids containing gangliosides with cognitive development of 6-month-old-infants. *Early Hum Develop.* 2012; 88: 595-601.
 20. Timby N, Domello E, Hernell O, Lo B. Neurodevelopment, nutrition, and growth until 12 mo of age in infants fed a low-energy, low-protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99: 860-868.
 21. Hamdan IJA, Sánchez-Siles LM, Matencio E, Bermúdez JD, García-Llatas G, Lagarda MJ. Sterols in human milk during lactation: bioaccessibility and estimated intakes. *Food Funct.* 2018; 9(12): 6.566-6.576.

Josamina

suspensión

Josamicina



¿Infecciones en la infancia?



Baja tasa de resistencias

- ➔ Reduce la aparición de resistencias por su actividad específica sobre ribosomas bacterianos a diferencia de eritromicina¹.
- ➔ Presenta menor tasa de resistencias en niños con faringoamigdalitis a diferencia de azitromicina².
- ➔ Ante la aparición de resistencias al estreptococo se recomienda el uso de macrólidos de 16 átomos, y se evite el empleo de macrólidos de 14 y 15 átomos cuando no se pueda emplear la penicilina³.

Con Josamina vuelven a estar bien

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: JOSAMINA. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** JOSAMINA 250 mg suspensión. Cada 5 ml contiene Josamicina (propionato) 250 mg. Excipientes: sacarosa 2500 mg, otros excipientes. JOSAMINA 500 mg suspensión. Cada 5 ml contiene Josamicina (propionato) 500 mg. Excipientes: sacarosa 2500 mg, otros excipientes. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACEÚTICA:** Suspensión oral. **4. DATOS CLÍNICOS:** **4.1 Indicaciones terapéuticas:** Josamina está indicada en el tratamiento de los siguientes procesos infecciosos producidos por gérmenes sensibles a este antibiótico (ver apartado 5. 1): O.R.L., broncopulmonares, estomatológicos, cutáneos, urogenitales. **4.2 Posología y forma de administración:** Posología Niños: 30-50 mg/kg/día, repartido en dos tomas diarias. Como orientación general: A partir de 20 kg de peso: 1 medida de 5 ml de suspensión de 500 mg en vasito dosificador o jeringuilla oral, cada 12 horas. Por cada kg de peso adicional, deberá aumentarse la toma administrada 0,25 ml más de suspensión de 500 mg, cada 12 horas. A partir de 10 kg de peso: 1 medida de 5 ml de suspensión de 250 mg en vasito dosificador o jeringuilla oral, cada 12 horas. Por cada kg de peso adicional, deberá aumentarse la toma administrada 0,25 ml más de suspensión de 500 mg, cada 12 horas. Posología Lactantes: 30-50 mg/kg/día, repartido en dos tomas diarias. Como orientación general: Hasta 5 kg de peso: 1 medida de 2,5 ml de suspensión de 250 mg cada 12 horas en vasito dosificador o jeringuilla oral. Por cada kg de peso adicional, deberá aumentarse la dosis en 0,5 ml por toma cada 12 horas. Las suspensiones que contienen Josamicina propionato, deberán tomarse después de las comidas. En caso de insuficiencia hepática leve o moderada, se deberá reducir la pauta posológica y controlar el funcionalismo hepático. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la Josamicina y otros antibióticos macrólidos. Insuficiencia hepática grave. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Por regla general se debería comprobar la susceptibilidad del microorganismo al producto antes de su empleo con objeto de prevenir el desarrollo de cepas resistentes. Dado que Josamicina se excreta principalmente por la bilis, puede haber una dificultad de eliminación en los casos de insuficiencia hepática, que haga necesaria una reducción de la posología. Dada la muy escasa eliminación renal de la Josamicina, no es necesario modificar la pauta posológica en caso de insuficiencia renal. Las presentaciones en suspensión contienen 2500 mg de sacarosa por 5 ml, lo que deberá ser tenido en cuenta por los pacientes diabéticos. En pacientes con intervalos QT prolongados, los macrólidos han sido asociados raramente con la producción de arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia ventricular y extrasistólica. **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Se desaconseja la administración conjunta con ergotamina u otros vasoconstrictores derivados del cornezuelo de centeno (puede inducirse una isquemia de las extremidades), y se recomienda precaución en la asociación con bromocriptina. Se han comunicado interacciones medicamentosas durante la administración concomitante de macrólidos con otros medicamentos (Warfarina, Digoxina, Hexobarbital, Carbamazepina, Disopiramida y Lovastatina), por ello se recomienda tener precaución cuando se administren conjuntamente con Josamicina. La Josamicina presenta incompatibilidad con antibióticos betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas), ya que puede disminuir el efecto de éstos. La asociación con Triazolam está desaconsejada debido a la posibilidad de aparición de somnolencia. La Josamicina aumenta los niveles plasmáticos de ciclosporina. En caso de asociación, disminuir la dosis de ciclosporina y controlar la función renal. Debe evitarse la asociación con Terfenadina o con Astemizol, ya que la administración de dichos fármacos conjuntamente con macrólidos, entre ellos la Josamicina, puede ocasionar excepcionalmente un incremento del intervalo QT o arritmia ventricular (incluyendo taquicardia paroxística), habiéndose descrito paro cardíaco y reacciones adversas cardiovasculares. Puede administrarse conjuntamente con teofilina. **4.6 Embarazo y lactancia:** No se ha establecido la seguridad del fármaco durante el embarazo. En pacientes embarazadas o bajo sospecha de quedar embarazadas, debería administrarse solamente en el caso de que el beneficio terapéutico esperado fuera mayor que cualquier posible riesgo. Debido a que este fármaco pasa a la leche materna en humanos, debería interrumpirse la lactancia cuando se administre a mujeres lactantes. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:** No se han descrito efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. **4.8 Reacciones adversas:** Hipersensibilidad: Pueden aparecer ocasionalmente síntomas hipersensibles tales como erupción cutánea, en cuyo caso debería interrumpirse el tratamiento. Hepáticos: Puede producirse raramente una disfunción hepática con elevaciones pasajeras de SGPT, SGOT y Fosfatasa alcalina. Excepcionalmente hepatitis colestásica a dosis altas. Gastrointestinales: Pueden aparecer ocasionalmente anorexia, náuseas, vómitos, sensación de saciedad, dolor abdominal, diarrea y dispepsia. Tras el uso de antibióticos de amplio espectro (incluyendo macrólidos) han sido descritos casos de colitis pseudomembranosa. Por ello es importante considerar este diagnóstico en los pacientes que desarrollen diarrea asociada con el uso de antibióticos. Esta colitis puede variar de ligera a muy grave. Los casos leves generalmente responden con solo suspender el tratamiento con el antibiótico. En los casos moderados a graves, se deben tomar las medidas apropiadas. Otros: Pueden aparecer raramente estomatitis y lengua saburral. Se han reportado casos de arritmias ventriculares y aumento del intervalo QT. **4.9 Sobredosificación:** Dada la escasa toxicidad del preparado, no se prevé la intoxicación. En caso de sobredosificación se efectuará lavado gástrico y tratamiento sintomático. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes:** Suspensión 500 mg: Celulosa microcristalina/carboximetil celulosa sódica (89/11), Hidroxipropilmetilcelulosa, Trioleato de sorbitan, Carboximetilcelulosa sódica, Citrato sódico dihidrato, Metilparabeno, Propilparabeno, Etilparabeno, Dimeticona, Emulsión de silicona 30%, Glicirricinato amónico, Isopropilidenglicerol, Glicerina formaldehído, Colorante Amarillo naranja S (naranja A-1) 85%, Esencia de Albaricoque, Azúcar (sacarosa) y Agua purificada. Suspensión 250 mg: Celulosa microcristalina/carboximetil celulosa sódica (89/11), Hidroxipropilmetilcelulosa, Trioleato de sorbitan, Carboximetilcelulosa sódica, Citrato sódico 2H₂O, Metilparabeno, Propilparabeno, Dimeticona, Glicirricinato amónico, Isopropilidenglicerol, Glicerina formaldehído, Colorante Amarillo naranja S (naranja A-1) 85%, Esencia de Albaricoque, Azúcar (sacarosa) y Agua purificada. **6.2 Incompatibilidades:** La Josamicina presenta incompatibilidad con antibióticos betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas), ya que puede disminuir el efecto de éstos. **6.3 Período de validez:** Suspensión 250 mg dos años, Suspensión 500 mg 2 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Almacenar a temperatura ambiente en recipientes bien cerrados. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Suspensión con 250 mg de Josamicina: frascos de vidrio con 100 ml. Suspensión con 500 mg de Josamicina: frascos de vidrio con 100 ml. **6.6 Instrucciones de uso y manipulación:** JOSAMINA 250 mg y 500 mg suspensión: El envase se acompaña de vasito dosificador y jeringuilla oral. La toma con jeringuilla se aconseja administrarla colocando la medicación al fondo y en un lado de la boca del niño. Se recomienda la utilización de la jeringuilla oral por la exactitud en la dosificación. Mantener fuera del alcance de los niños. **7. TÍTULO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Ferrer Internacional S.A. Gran Vía Carlos III, 94 08028 Barcelona. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** abril 2008. Medicamento sujeto a receta médica, reembolsable por el SNS. PVP IVA: JOSAMINA 250 mg suspensión 1 frasco 100 ml 10,27€. JOSAMINA 500 mg suspensión 1 frasco 100 ml 17,69€.

BIBLIOGRAFÍA: **1.** Lovmar M, Vimberg V, Lukk E, Nilsson K, Tenson T, Ehrenborg M. Cis-acting resistance peptides reveal dual ribosome inhibitory action of the macrolide josamycin. *Biochimie*. 2009 Aug;91(8):989-95. Epub 2009 May 20. **2.** Kastner U, Guggenbichler JP. Inhi uence of macrolide antibiotics on promotion of resistance in the oral flora of children. *Infection*. 2001 Oct;29(5):251-6. **3.** Rodríguez ME, Solís S, Robres P, González A, Gimeno C, Pérez MT, Bisquert J. Sensibilidad de streptococcus pyogenes a los macrólidos y las quinolonas en Guadalajara (España). *Rev Esp Quimioterap*. 2003;16(1):61-4.

Bibliometría e indicadores de actividad científica (XII). Grupos españoles y extranjeros de investigación bibliométrica

A. Sixto-Costoya^{1,2}, L. Castelló-Cogollos^{1,3}, J. González de Dios^{4,5}, R. Aleixandre-Benavent^{1,6}

¹Unidad de Información e Investigación Social y Sanitaria (UISYS), Unidad Mixta de Investigación. Universitat de València-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). ²Departamento de Historia de la Ciencia y Documentación. Universitat de València. ³Departamento de Sociología y Antropología Social. Universitat de València. ⁴Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. ⁵Departamento de Pediatría. Universidad Miguel Hernández. Alicante. ⁶Instituto de Gestión de la Innovación y del Conocimiento (CSIC-Universitat Politècnica de València)

Resumen

Los grupos de investigación son unidades organizativas que reúnen a profesionales de diversa procedencia y cuyo fin es contribuir al avance de la ciencia. El auge de la bibliometría como disciplina científica debido a la actual cultura evaluativa ha propiciado la creación de grupos de investigación centrados en esta área. En este estudio se presentan cinco ejemplos de grupos de investigación en el ámbito bibliométrico, y se explica de forma sintetizada a qué institución pertenecen y cuáles son sus principales objetivos y líneas de investigación. Los grupos descritos son los siguientes: Evaluación de la Ciencia y de la Comunicación Científica (EC3) (Granada, España), Instituto de Políticas y Bienes Públicos (IPP) (Consejo Superior de Investigaciones Científicas [CSIC], España), Laboratorio de Estudios Métricos de Información (LEMI) (Universidad Carlos III de Madrid, España), Unidad de Información e Investigación Social y Sanitaria (UISYS) (Universitat de València-CSIC, España) y Centre for Science and Technology Studies (CWTS) (Leiden University, Países Bajos).

©2018 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Bibliometría, grupos de investigación, UISYS, EC3, CSIC, UC3M, CWTS

Introducción

Los grupos de investigación son elementos de organización decisivos para el sistema científico. Por esta razón, estudiar el desarrollo, la composición y los objetivos de los diferentes grupos es relevante para entender cómo funcionan¹. Izquierdo et al.² definen los grupos de investigación como órganos estructurales que van más allá de un organismo que reúne a profesio-

Abstract

Title: Bibliometrics and indicators of scientific activity (XII). Spanish and foreign research groups on bibliometrics

Research groups are organizational units that gather different professionals and whose goal is to contribute to science progress. The consolidation of research groups on bibliometric field is caused because the significant growth in this area the last years, which is associated above all with the current scientific evaluation culture. This study aims to show five examples of research groups focused on bibliometric field. A brief presentation of each one and its main goals is described. The research groups are: Evaluación de la Ciencia y de la Comunicación Científica (EC3) (Granada, Spain), Instituto de Políticas y Bienes Públicos (IPP) (Consejo Superior de Investigaciones Científicas [CSIC], Spain), Laboratorio de Estudios Métricos de Información (LEMI) (Universidad Carlos III de Madrid, Spain), Unidad de Información e Investigación Social y Sanitaria (UISYS) (Universitat de València-CSIC, Spain), and Centre for Science and Technology Studies (CWTS) (Leiden University, The Netherlands).

©2018 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Bibliometrics, research groups, UISYS, EC3, CSIC, UC3M, CWTS

sionales de diferentes especialidades para producir ciencia, ya que también son un espacio de formación e intercambio de conocimientos que necesita una cultura de grupo, una adecuada gestión de los recursos y un dominio de sus relaciones con el entorno. Debido a que actualmente la ciencia tiende hacia la colaboración, los grupos de investigación son extensibles a todas sus áreas. Por ello, saber más y con mayor detalle sobre el estado de los grupos de determinada área –por ejemplo, en



Figura 1. Imagen de la web del grupo EC3

lo que se refiere a su producción científica y sus relaciones internas y externas— es importante para certificar cómo se comporta esta área, si ha crecido en los últimos tiempos o si necesita revitalizarse³.

En el caso de la evaluación científica, los grupos que trabajan en este campo aumentan del mismo modo que lo hace el interés por él. La bibliometría se define como la aplicación de las matemáticas y la estadística para analizar la trayectoria de una determinada disciplina científica, así como su comportamiento⁴. Desde hace aproximadamente dos décadas, los estudios bibliométricos han captado la atención de prácticamente todas las áreas, debido a su capacidad para analizar y evaluar la ciencia^{5,6}. Según Gorbea⁵, la bibliometría sería la especialidad métrica que más desarrollo conceptual ha tenido, la más utilizada y la que abarca mayor variedad temática y amplitud geográfica. Las razones de su aceptación tienen que ver con su contribución para evaluar y cuantificar distintos aspectos de la ciencia, como la productividad o la calidad, por medio de distintas herramientas, como son los indicadores^{7,8}. Los resultados que ofrecen los estudios bibliométricos se consideran muy útiles para la toma de decisiones, ya que ofrecen datos rigurosos necesarios para la evaluación y la concesión de financiación con diversos fines⁹.

A nivel internacional, diversos grupos han focalizado su atención en la bibliometría en los últimos años^{1,2}. En el contexto español, este movimiento se ha generado sobre todo en el ámbito de las universidades, debido al ambiente cada vez más competitivo, fomentado por causas como la limitación de la financiación o la tendencia a evaluar cada aspecto de la ciencia, en que los indicadores desempeñan un papel fundamental⁸.

En este artículo se presentan los grupos de investigación más activos en el ámbito de la bibliometría, cuatro españoles y un extranjero. Los grupos seleccionados son los siguientes: Evaluación de la Ciencia y de la Comunicación Científica (EC3) (Granada, España), Instituto de Políticas y Bienes Públicos (IPP) (Consejo Superior de Investigaciones Científicas [CSIC], España), Laboratorio de Estudios Métricos

de Información (LEMI) (Universidad Carlos III de Madrid, España), Unidad de Información e Investigación Social y Sanitaria (UISYS) (Universitat de València-CSIC, España) y Centre for Science and Technology Studies (CWTS) (Leiden University, Países Bajos).

Evaluación de la Ciencia y de la Comunicación Científica (EC3)

El grupo de investigación EC3 nace en 1997 en la Universidad de Granada¹⁰. Liderado por Evaristo Jiménez Contreras, el equipo está integrado por especialistas del campo de la documentación y, aunque la mayoría pertenecen a la Universidad de Granada, también lo componen profesionales de otras instituciones, como la Universidad de Navarra, la Universitat Politècnica de València y la Universidad Internacional de La Rioja (figura 1).

Este grupo de investigación, convertido en *spin-off* de la universidad, tiene como objetivo generar un conocimiento focalizado en todos los aspectos de la evaluación científica y ponerlo a disposición de la sociedad. El grupo EC3 ha desarrollado diversos productos, como los índices de impacto de revistas españolas de ciencias sociales, humanidades y jurídicas (IN-RECS, IN-RECH e IN-RECJ). Estos índices ofrecen, además, un ranking de revistas basado en estadísticas de citas a partir de la indización de las referencias bibliográficas citadas de las revistas de cada área de las ciencias sociales, jurídicas y humanidades. Los índices se dejaron de actualizar en 2013, pero se han retomado en 2018 gracias al impulso de Dialnet (portal de difusión de la producción científica hispana). Además, se ha establecido un índice de coautoría de los autores españoles (Co-Author Index), basado en el análisis de 19.000 revistas indexadas en la Web of Science Core Collection y 1.169.146 artículos. El periodo analizado comprende desde 1999 hasta 2015.

Otro instrumento destacado es la Clasificación Integrada de Revistas Científicas (CIRC), en función de su calidad, que incluye los productos de evaluación considerados de manera positiva por diversas agencias de evaluación nacionales,

Resultados de la Búsqueda

1 resultado "pediatrics"

Para una visión más detallada de las revistas, por favor, identifique en la plataforma.

Revista	ISSN	Clasificación Ciencias Sociales	Clasificación Ciencias Humanas
CASE REPORTS IN PEDIATRICS		C	No Aplica
Clinical Medicine Insights: Pediatrics	1179-5565	C	No Aplica
Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics	0196-206X	A	No Aplica

Figura 2. Resultados de una búsqueda sobre «pediatrics» en la web de la Clasificación Integrada de Revistas Científicas (CIRC) del grupo EC3

como la CNEAI o la ANECA. La clasificación establece la siguiente división por grupos: excelencia A+ (revistas de alto impacto, prestigio y referencia internacional), grupo A (revistas internacionales de mayor prestigio que han superado procesos de evaluación muy exigentes), grupo B (revistas científicas de calidad pero que no alcanzan un alto nivel de internacionalización); grupo C (revistas científicas de segundo orden con reducido impacto) y grupo D (publicaciones no incluidas en ninguna de las categorías anteriores). En la figura 2 se comprueba que, para la búsqueda por el término «pediatrics», se obtienen varias revistas con su clasificación CIRC.

Este grupo de investigación ha evolucionado a EC3metrics¹¹ (figura 3), dedicado fundamentalmente a la evaluación de la investigación. Los servicios que ofrece EC3metrics son los siguientes:

- Bibliometría y evaluación científica. Dirigido a investigadores, universidades y organismos con actividades de I+D+i, está dedicado a la evaluación de la actividad científica que desarrollan.
- Publicaciones y comunicación científica. Este servicio está orientado al asesoramiento para realizar una buena edición de libros y revistas, así como mejoras para ingresar en las bases de datos científicas. Además, ofrece un servicio de informe bibliométrico centrado en la difusión y el impacto de la editorial o revista.
- Sexenios.com. Dedicado a ayudar a investigadores y profesores en la solicitud de sexenios y acreditaciones de las agencias de evaluación ANECA y CENAI, entre otras.
- Cursos y Virtual Training. Orientado a investigadores, profesores y profesionales de la gestión de la información. Estos cursos ofrecen una formación especializada en evaluación de la ciencia y la comunicación científica.



Figura 3. Imagen de la web de EC3metrics



Figura 4. Imagen de la web del IPP

Instituto de Políticas y Bienes Públicos (IPP)

El IPP es una institución que forma parte del CSIC, que tiene como uno de sus objetivos investigar sobre aspectos relacionados con la medición de la ciencia¹² (figura 4).

Uno de los puntos en que el IPP incide especialmente es en relacionar la investigación científica con los bienes públicos, la sociedad y los mercados. Siguiendo esta premisa, sus proyectos están encaminados a generar un conocimiento que aúne las exigencias de la comunidad científica, pero que también sea útil para otros agentes de la sociedad, como las empresas, las organizaciones y asociaciones y otros actores públicos, como los gobiernos.

El IPP está formado por seis grupos de investigación: 1) Economía Ambiental; 2) Geografía Rural; 3) Ciudadanos, Instituciones y Política; 4) Política Social y Estado del Bienestar; 5) SPRI-Sistemas y Políticas de Investigación e Innovación, y 6) Cienciometría. El último grupo está relacionado con cuestiones que atañen a la evaluación y la medición de la ciencia. Además, este grupo cuenta en el IPP con su propio laboratorio (Laboratorio de Cibermetría), del que es responsable Isidro F. Aguillo. Su investigación en los análisis métricos de la ciencia se desglosa del modo siguiente:

- Análisis de información científica.
- Representación de la información científica a través de técnicas de visualización.
- Análisis y evaluación de los resultados de investigación de las instituciones.
- Diseño de herramientas analíticas que ayudan a las instituciones a monitorizar y evaluar los resultados de la producción científica para la toma de decisiones y la mejora del rendimiento de la investigación y la captación de financiación.
- Valoración y análisis de dominios científicos.

Uno de sus productos más destacados son los rankings de diferentes instituciones (figura 5), que se realizan con distintas periodicidades, teniendo en cuenta ciertas variables, como la producción científica. Algunos de estos rankings son: Ranking web de universidades, Ranking web de repositorios, Ranking web de hospitales y Ranking web de centros de investigación.

Algunos investigadores del área bibliométrica están adscritos a otros institutos dentro del Centro de Ciencias Sociales y Humanas del CSIC, como María Bordons (Instituto de Filosofía) y Elea Giménez Toledo, directora del Grupo de Investigación sobre el Libro Académico.

Laboratorio de Estudios Métricos de Información (LEMI)

El LEMI pertenece al Departamento de Biblioteconomía y Documentación de la Universidad Carlos III de Madrid¹³ (figura 6). Además, está vinculado al Instituto de Filosofía del CSIC. Dirigido por Elías Sanz Casado, lo integran investigadores nacionales y colaboradores especialistas de instituciones extranjeras de Argentina, Cuba y Puerto Rico, entre otros.

Su propósito principal es «el estudio y la evaluación de la producción en ciencia y tecnología, y el consumo de información por parte de las comunidades científicas»¹³. Sus líneas de investigación se centran en los siguientes aspectos:

- Evaluar la producción científica en instituciones, áreas de conocimiento y países.
- Desarrollo y perfeccionamiento de nuevas metodologías e indicadores que contribuyan a mejorar los estudios métricos.
- Creación de investigaciones de la producción científica con técnicas cienciométricas.
- Análisis del comportamiento de los investigadores en su actividad científica.



Figura 5. Imagen de la web del Laboratorio de Cibermetría del IPP

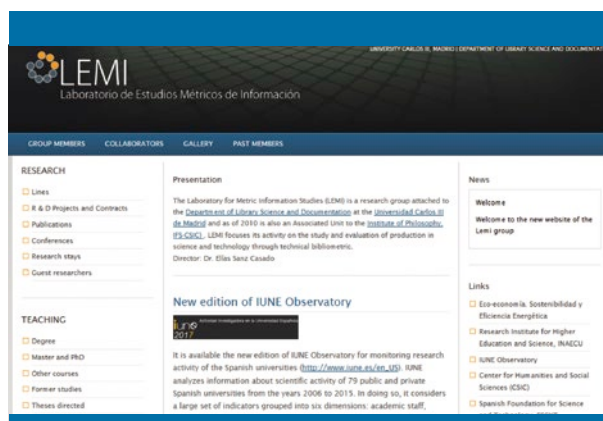


Figura 6. Imagen de la web del Laboratorio de Estudios Métricos de Información

Estas líneas de investigación han dado como fruto numerosas publicaciones y proyectos de investigación, de los cuales se indican los tres últimos:

- Visibilidad de la producción científica del Centro Singular de Investigación en Tecnoloxías da Información (CITIUS), de la Universidad de Santiago de Compostela.
- Estudio cienciométrico de los investigadores del área de matemáticas de la Universidad de Santiago de Compostela.
- Estudio cienciométrico del Centro de Investigación en Tecnoloxías de la Información y las Comunicaciones (CITIC).

Sus productos más destacados se centran en la creación de indicadores para instituciones como el Observatorio para el Seguimiento de la Actividad Investigadora de la Universidad Española (IUNE) y el ranking ISSUE (Indicadores Sintéticos del Sistema Universitario Español) (Instituto Valenciano de Investigaciones Económicas-BBVA) (figura 7).

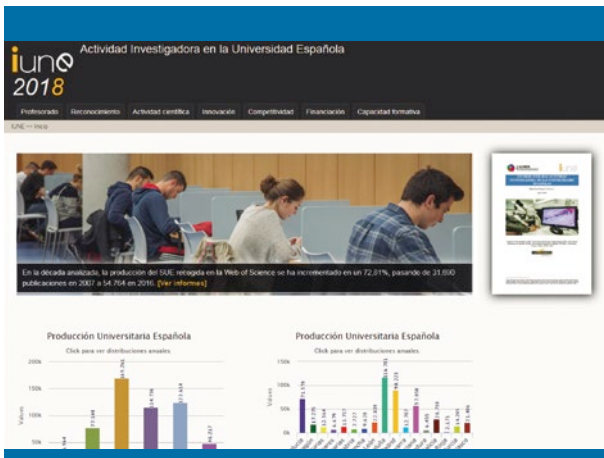


Figura 7. Imagen de la web del Observatorio IUNE

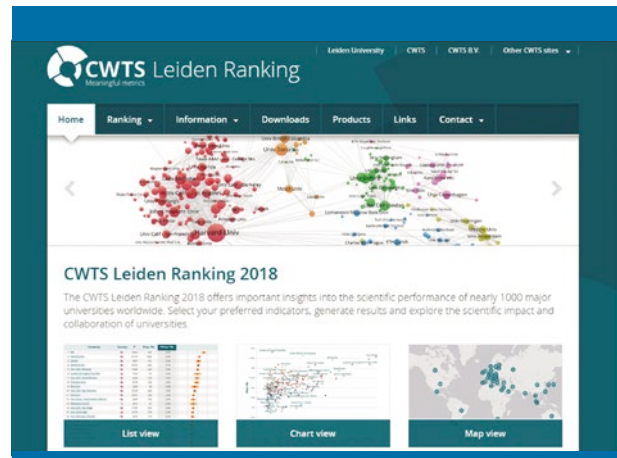


Figura 9. Imagen de la web del CWTS Leiden Ranking

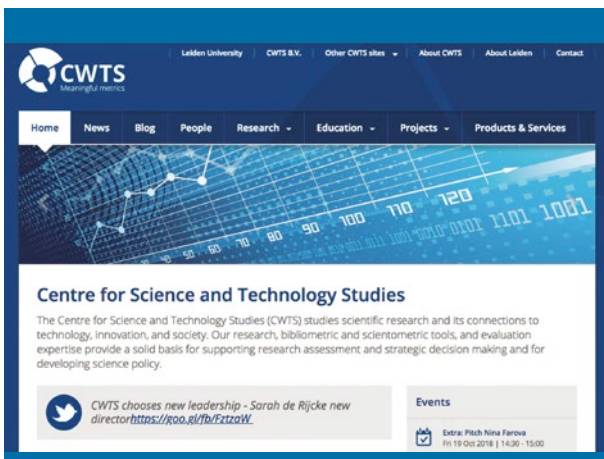


Figura 8. Imagen de la web del CWTS

Centre for Science and Technology Studies (CWTS)

El CWTS es un centro perteneciente a la Leiden University (Países Bajos) que abarca un rango amplio de objetivos, cuya línea conductora es la tecnología, la ciencia y la innovación¹⁴ (figura 8). Entre los campos que desarrolla se encuentran la bibliometría y la cienciaometría. Estas dos disciplinas han permitido al CWTS utilizar y desarrollar herramientas que facilitan la evaluación de diferentes aspectos de la ciencia y la toma de decisiones. De hecho, el equipo del CWTS se ha especializado en la evaluación y la gestión de la ciencia y en las políticas científicas. Por ello, además de ser un centro de investigación, actúa como organismo consultor y proveedor de formación.

Aunque su actividad científica y las herramientas que desarrolla pueden ser útiles en diferentes ámbitos, los campos donde se focalizan especialmente sus actividades son los siguientes: ciencia y tecnología, documentación, informática, sociología, antro-

pología y economía. El CWTS se subdivide en tres grupos: Quantitative Science Studies (QSS), Science and Evaluation Studies (SES) y Science, Technology, and Innovation Studies (STIS). Los objetivos principales de los tres grupos son:

- QSS. Dedicar su investigación a estudiar la ciencia desde una perspectiva cuantitativa. Para ello, utiliza métodos relacionados con los análisis matemáticos, la simulación computacional, los análisis estadísticos, el análisis de redes, la minería de textos y la visualización.
- SES. Este grupo tiene como finalidad analizar las políticas y las prácticas en la evaluación de la investigación relacionadas con las formas actuales de gobernanza de la ciencia.
- STIS. Este grupo se centra en los análisis exploratorios a gran escala de vínculos entre ciencia y tecnología, así como en los estudios de casos a nivel micro basados en modelos de investigadores académicos de alto nivel.

Además de lo anterior, el CWTS ha desarrollado un ranking anual de universidades que goza de gran aceptación en la comunidad científica. Se trata del CWTS Leiden Ranking (figura 9), y está basado únicamente en indicadores bibliométricos que utilizan como referencia la base de datos Web of Science (WOS) de la empresa Clarivate Analytics.

Unidad de Información e Investigación Social y Sanitaria (UISYS)

La UISYS¹⁵ (figura 10), incluida como unidad de investigación de la Universitat de València, está dirigida por Adolfo Alonso Arroyo. Aunque la mayoría de sus miembros pertenece al Departamento de Historia de la Ciencia y la Documentación, integra investigadores de otros departamentos, como el de Sociología y Antropología Social, o de otras instituciones, como el CSIC.

Desde su creación en 2008, colaboran profesionales de varias disciplinas en el desarrollo y el estudio de la actividad científica del ámbito sanitario y social. Su objetivo es el «abor-



Figura 10. Imagen de la web de la Unidad de Información e Investigación Social y Sanitaria (UISYS)



Figura 11. Imagen de la red de colaboradores de una investigadora incluida en la web VESTIGIUM

daje interdisciplinario de excelencia en el desarrollo del área de información social y sociosanitaria»¹⁵. Además, se fomenta la colaboración con otros grupos de investigación relacionados con los aspectos en que trabaja la UISYS.

Sus líneas de investigación se centran en: a) desarrollar indicadores bibliométricos que sean prácticos para evaluar el rendimiento de la ciencia; b) elaborar estudios que contribuyan a la creación de conocimiento sobre los hábitos de comportamiento de los investigadores en el ejercicio de sus actividades, y c) proyectar y evaluar sistemas de información que pongan al alcance de la sociedad el conocimiento científico.

Muestra del desarrollo de estas líneas de investigación son las numerosas publicaciones científicas realizadas y los proyectos desarrollados, entre los que cabe destacar los siguientes:

- «Modelos para publicar, consumir y medir la reutilización de los datos derivados de la investigación: más allá de las fronteras institucionales y geográficas» (financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad).
- «Biblioteca digital de grandes científicos y humanistas valencianos del siglo XX-VESTIGIUM» (financiado por la Gene-

ralitat Valenciana, en la convocatoria para Grupos de Investigación de Excelencia) (figura 11).

- «La evolución de la investigación española en drogodependencias presente en publicaciones científicas» (financiado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad).

La UISYS también elabora contenidos formativos y docentes, como la serie «Formación e Información», que se publica regularmente desde 2012 en la revista *Acta Pediátrica Española* en colaboración con Javier González de Dios.

Bibliografía

1. Braam R, Van den Besselaar P. Life cycles of research groups: the case of CWTS. *Res Eval*. 2010; 19(3): 173-184.
2. Izquierdo Alonso M, Moreno Fernández LM, Izquierdo Arroyo JM. Grupos de investigación en contextos organizacionales académicos: una reflexión sobre los procesos de cambio y los retos futuros. *Invest Bibl* [internet]. 2008; 22(44): 103-141. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-358X2008000100007&lang=pt
3. Vilan JLF, Jayme JRM, Mueller SPM. Características e produção científica dos grupos de pesquisa do CNPq/DGP nas áreas de ciência da informação [Features and scientific production of research groups of CNPq/DGP in the areas of information science]. *Ciência da Informação*. 2015; 20: 93-106.
4. Spinak E. Indicadores cientimétricos. *Ciência da Informação*. 1998; 27(2): 141-148.
5. Gorbea Portal S. Una nueva perspectiva teórica de la bibliometría basada en su dimensión histórica y sus referentes temporales. *Invest Bibl*. 2016; 30(70): 11-16.
6. Sanz-Casado E, Martín-Moreno C. Técnicas bibliométricas aplicadas a los estudios de usuarios. *Rev Gen Inf Doc*. 1997; 7(2): 41-68.
7. Giske J. Benefitting from bibliometry. *Ethics Sci Environ Polit*. 2008; 8(1): 79-81.
8. Castelló Cogollos L, Sixto-Costoya A, Lucas-Domínguez R, Agulló-Calatayud V, González-de Dios J, Aleixandre-Benavent R. Bibliometría e indicadores de actividad científica (XI). Otros recursos útiles en la evaluación: Google Scholar, Microsoft Academic, 1findr, Dimensions y Lens.org. *Acta Pediatr Esp*. 2018; 76: 1-8.
9. Torres-Salinas D, Jiménez-Contreras E. Hacia las unidades de bibliometría en las universidades: modelo y funciones. *Rev Esp Doc Cient* [internet]. 2012; 35(3): 469-480. Disponible en: <http://redc.revistas.csic.es/index.php/redc/article/view/753/834>
10. Grupo de Investigación EC3. Evaluación de la Ciencia y de la Comunicación Científica [internet]. 2018. Disponible en: <http://ec3.ugr.es/layout.php?id=inicio>
11. EC3metrics. Evaluación de la Ciencia y de la Comunicación Científica [internet]. 2018. Disponible en: <https://ec3metrics.com/so-bre-ec3metrics/>
12. Instituto de Políticas y Bienes Públicos (IPP) [internet]. 2018. Disponible en: <http://ipp.csic.es/es/ipp>
13. Laboratorio de Estudios Métricos de Información (LEMI) [internet]. 2018. Disponible en: <http://lemi.uc3m.es/>
14. Centre for Science and Technology Studies (CWTS) [internet]. 2018. Disponible en: <https://www.cwts.nl/>
15. Grupo de Investigación UISYS [internet]. 2018. Disponible en: <http://uisys.es/>

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** TRUMENBA® suspensión inyectable en jeringa precargada. Vacuna frente al meningococo del grupo B (recombinante, adsorbida). **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Una dosis (0,5 ml) contiene: fHbp de la subfamilia A de *Neisseria meningitidis* del serogrupo B^{1,2,3}. 60 microgramos. fHbp de la subfamilia B de *Neisseria meningitidis* del serogrupo B^{1,2,3}. 60 microgramos. ¹ fHbp lipídica recombinante (proteína de unión al factor H). ² producida en células de *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante. ³ adsorbida en fosfato de aluminio (0,25 miligramos de aluminio por dosis). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Suspensión inyectable. Suspensión líquida blanca.

4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas. TRUMENBA® está indicada para la inmunización activa de individuos de 10 años de edad y mayores para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* del serogrupo B. Ver la sección 5.1 para consultar información sobre la respuesta inmune frente a cepas específicas del serogrupo B. Esta vacuna debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología: Serie primaria. Dos dosis (0,5 ml cada una) administradas a intervalos de 6 meses (ver sección 5.1). Tres dosis: 2 dosis (0,5 ml cada una) administradas con al menos 1 mes de intervalo, seguidas de una tercera dosis al menos 4 meses después de la segunda dosis (ver sección 5.1). Dosis de recuerdo. Se debe valorar administrar una dosis de recuerdo siguiendo cualquiera de los dos pautas posológicas en individuos con riesgo continuado de enfermedad meningocócica invasiva (ver sección 5.1). Otras poblaciones pediátricas. No se ha establecido la seguridad y eficacia de TRUMENBA® en niños menores de 10 años. No se dispone de datos. Forma de administración: Únicamente mediante inyección intramuscular. La zona de elección para la inyección es el músculo deltoides en la parte superior del brazo. Para consultar las instrucciones de manipulación de la vacuna antes de la administración, ver sección 6.6. No hay datos disponibles sobre la intercambiabilidad de TRUMENBA® con otras vacunas frente al meningococo del grupo B para completar la serie de vacunación. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto administrado deben estar claramente registrados (o declarados) en el expediente del paciente. Se debe disponer en todo momento de tratamiento y supervisión médica adecuada, en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. Al igual que ocurre con otras vacunas inyectables, se pueden producir síncope (desmayos) relacionados con la administración de TRUMENBA®. Se deberían establecer procedimientos para evitar lesiones por desmayos. Se debe posponer la vacunación en personas que padezcan enfermedad febril aguda grave. No obstante, una infección leve como un resfriado, no debe retrasar la vacunación. No inyectar por vía intravenosa, intradérmica o subcutánea. TRUMENBA® no se debe administrar a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación que pudiera contraindicar la inyección intramuscular, a menos que el beneficio potencial supere claramente el riesgo de la administración. Al igual que ocurre con cualquier vacuna, puede que TRUMENBA® no proteja a todos los individuos vacunados. Limitaciones de los ensayos clínicos. No se dispone de datos sobre el uso de TRUMENBA® en personas inmunodeprimidas. Las personas inmunodeprimidas, incluidas las personas que reciben tratamientos inmunosupresores, pueden tener una respuesta inmune reducida a TRUMENBA®. No se dispone de datos de uso de TRUMENBA® en personas mayores de 65 años. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** TRUMENBA® se puede administrar de forma simultánea con cualquiera de las siguientes vacunas: toxoide tetánico, toxoide diftérico de baja carga, tosferina acelular y polio inactivada (Tdpa-VP), vacuna tetravalente frente al virus del papiloma humano (VPH4), vacuna conjugada antimeningocócica de los serogrupos A, C, Y, W (MenACWY) y toxoide tetánico, toxoide diftérico de baja carga y vacuna de la tosferina adsorbida acelular (Tdpa). Cuando se administra de forma simultánea con otras vacunas, TRUMENBA® se debe administrar en zonas de inyección diferentes. TRUMENBA® no se debe mezclar con otras vacunas en la misma jeringa. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo: No hay datos relativos al uso de TRUMENBA® en mujeres embarazadas. Se desconoce el riesgo potencial para las mujeres embarazadas. No obstante, la vacunación no se debe aplazar al caso de riesgo evidente de exposición a una infección meningocócica. Los estudios de reproducción realizados en conejos hembra no muestran evidencia de alteración de la fertilidad femenina o daño fetal debido a TRUMENBA®. Lactancia: Se desconoce si TRUMENBA® se excreta en la leche materna. TRUMENBA® sólo debe utilizarse durante la lactancia cuando el posible beneficio supere el potencial riesgo. Fertilidad: Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad en mujeres (ver sección 5.3). No se ha evaluado el deterioro de la fertilidad en varones con TRUMENBA®. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de TRUMENBA® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunas de las reacciones mencionadas en la sección 4.8 pueden afectar de forma temporal a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad:** El perfil de seguridad se basa en el análisis de más de 15.000 sujetos (de 10 años de edad y mayores) que habían sido vacunadas con al menos 1 dosis de TRUMENBA® en 11 ensayos clínicos completados. Las reacciones adversas más frecuentes observadas fueron dolor en la zona de inyección, enrojecimiento e hinchazón en la zona de vacunación, cefalea, fatiga, escalofríos, diarrea, dolor muscular, dolor articular y náuseas. Las reacciones adversas tras la dosis de recuerdo en 268 sujetos de 15 a 23 años fueron similares a las reacciones adversas observadas durante la serie de vacunación primaria de TRUMENBA® aproximadamente 4 años antes. **Tabla de reacciones adversas:** Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos se enumeran en orden decreciente de frecuencia y gravedad de acuerdo con las siguientes categorías de frecuencia: Muy frecuentes (≥1/10). Frecuentes (≥1/100 a <1/10). Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100). Raras (≥1/10.000 a <1/1.000). Muy raras (<1/10.000). Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Trastornos del sistema inmunológico:** Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas*. **Trastornos del sistema nervioso:** Muy frecuentes: cefalea. **Trastornos gastrointestinales:** Muy frecuentes: diarrea, náuseas. Frecuentes: vómitos. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Muy frecuentes: dolor muscular (mialgia), dolor articular (artralgia). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Muy frecuentes: escalofríos, fatiga, enrojecimiento (eritema), hinchazón (induración) y dolor en la zona de inyección. Frecuentes: fiebre ≥ 38°C (pirexia). * Estas reacciones adversas de TRUMENBA® se notificaron durante la experiencia postcomercialización. Dado que estas reacciones se derivan de notificaciones espontáneas, la frecuencia no se puede determinar y se considera no conocida. **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>. **4.9. Sobredosis.** La experiencia de sobredosis es limitada. En caso de sobredosis, se recomienda el control de las funciones vitales y el tratamiento de los síntomas. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas anti-meningococo, código ATC: J07AH09. Mecanismo de acción: TRUMENBA® es una vacuna compuesta de 2 variantes lipídicas recombinantes de proteínas de unión al factor H (fHbp). La fHbp se encuentra en la superficie del meningococo y es esencial para que las bacterias eviten el sistema inmune del huésped. Las variantes de fHbp se dividen en 2 subfamilias inmunológicamente distintas, A y B, y más del 96 % de las cepas meningocócicas del serogrupo B aisladas en Europa expresan variantes de fHbp de cualquiera de las subfamilias en la superficie bacteriana. La inmunización con TRUMENBA®, que contiene una variante de fHbp de cada una de las subfamilias A y B, está dirigida a estimular la producción de anticuerpos bactericidas que reconocen la fHbp expresada en el meningococo. El ensayo de expresión del antígeno de superficie meningocócico (MEASURE) se desarrolló para relacionar el nivel de expresión de la fHbp en la superficie bacteriana con la eliminación de las cepas meningocócicas del serogrupo B, usando la actividad bactericida en suero con complemento humano (hSBA). Un estudio de más de 2.150 cepas aisladas diferentes de bacterias meningocócicas invasivas del serogrupo B, recogidas entre 2000 y 2014 en 7 países europeos, Estados Unidos y Canadá, demostró que más del 91% de todas las cepas de meningococo del serogrupo B aisladas expresaban niveles suficientes de fHbp para ser susceptibles a la actividad bactericida por los anticuerpos inducidos por la vacuna. **Eficacia clínica:** No se ha evaluado la eficacia de TRUMENBA® en ensayos clínicos. La eficacia de la vacuna se ha inferido por la demostración de la inducción de respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero, frente a 4 cepas meningocócicas del serogrupo B (ver la sección Inmunogenicidad). Las 4 cepas analizadas expresan variantes de la fHbp que representan a las 2 subfamilias (A y B) y, en conjunto, son representativas de las cepas meningocócicas del serogrupo B causantes de enfermedad invasiva. **Inmunogenicidad:** La protección frente a la enfermedad meningocócica invasiva está mediada por anticuerpos bactericidas en suero frente a antígenos de superficie bacteriana. Los anticuerpos bactericidas actúan de manera conjunta con el complemento humano para eliminar a los meningococos. Este proceso se mide *in vitro* con el ensayo de actividad bactericida en suero usando complemento humano (hSBA) frente al meningococo del serogrupo B. Un título en hSBA mayor o igual a 1:4 se considera protector frente a la enfermedad meningocócica. En el análisis de inmunogenicidad de TRUMENBA®, la respuesta se definió como un título de hSBA de al menos 1:8 o 1:16 dependiendo de la cepa usada en el hSBA. Un incremento de 4 veces en el título de hSBA en cada una de las 4 cepas meningocócicas primarias del serogrupo B se definió como sigue: (1) para las personas con un valor inicial en los títulos en hSBA <1:4, una respuesta 4 veces mayor se definió como un título de hSBA ≥1:16. (2) Para las personas con un valor inicial en los títulos de hSBA ≥1:4, una respuesta 4 veces mayor se definió como un título de hSBA ≥4 veces el límite inferior de cuantificación o ≥4 veces el valor inicial de los títulos, lo que fuera más alto. Una respuesta compuesta se definió como una respuesta para las 4 cepas de hSBA combinadas. La inmunogenicidad de TRUMENBA® después de 2 o 3 vacunaciones se evaluó en individuos de 11 a 18 años de edad en Europa (estudio B1971012) y después de 3 vacunaciones en individuos de 10 a 25 años a nivel mundial (estudios B1971009 y B1971016). En el estudio B1971012, TRUMENBA® se administró siguiendo las siguientes pautas: grupo 1 (0, 1 y 6 meses); grupo 2 (0, 2 y 6 meses); grupo 3 (0 y 6 meses); grupo 4 (0 y 2 meses); grupo 5 (0 y 4 meses). De las 1.713 personas aleatorizadas, 427 estaban en el grupo 1, 430 estaban en el grupo 2, 427 estaban en el grupo 3, 286 estaban en el grupo 4 y 143 estaban en el grupo 5. Todas las personas recibieron 4 inyecciones en el estudio, bien 2 o 3 dosis de TRUMENBA® y 1 o 2 dosis de solución salina. Las respuestas observadas en hSBA después de la segunda o tercera dosis en los grupos 1, 2 y 3 se presentan en las Tablas 1 y 2. Para la segunda y tercera dosis, el suero se obtuvo aproximadamente 1 mes después de la segunda y tercera dosis de vacunación.

Tabla 1. Respuesta inmune en personas de 11 a 18 años de edad que recibieron TRUMENBA® después de la pauta de 2 o 3 dosis (estudio B1971012)

	Grupo 1 (0, 1 y 6 meses)		Grupo 2 (0, 2 y 6 meses)		Grupo 3 (0 y 6 meses)	
	N	% (IC del 95%)	N	% (IC del 95%)	N	% (IC del 95%)
Cepa de hSBA (variante de fHbp)						
Dosis						
% hSBA ≥1:16						
Dosis 2	351	73,5 (68,6; 78,0)	344	88,1 (84,2; 91,3)	369	93,2 (90,2; 95,6)
Dosis 3	360	91,4 (88,0; 94,1)	357	95,0 (92,1; 97,0)	--	--
Aumento ≥4 en los títulos de hSBA (%)						
Dosis 2	343	55,7 (50,3; 61,0)	336	73,8 (68,8; 78,4)	362	80,7 (76,2; 84,6)
Dosis 3	351	78,1 (73,4; 82,3)	349	84,0 (79,7; 87,6)	--	--
% hSBA ≥1:8						
Dosis 2	353	96,6 (94,1; 98,2)	339	97,9 (95,8; 99,2)	370	98,4 (96,5; 99,4)
Dosis 3	362	99,4 (98,0; 99,9)	359	98,9 (97,2; 99,7)	--	--
Aumento ≥4 en los títulos de hSBA (%)						
Dosis 2	338	86,1 (81,9; 89,6)	327	90,5 (86,8; 93,5)	354	90,4 (86,8; 93,3)
Dosis 3	347	93,4 (90,2; 95,8)	347	94,2 (91,2; 96,4)	--	--
% hSBA ≥1:8						
Dosis 2	344	62,2 (56,9; 67,4)	337	70,3 (65,1; 75,2)	359	81,1 (76,6; 85,0)
Dosis 3	354	89,0 (85,2; 92,0)	354	88,4 (84,6; 91,6)	--	--
Aumento ≥4 en los títulos de hSBA (%)						
Dosis 2	341	47,2 (41,8; 52,7)	333	54,1 (48,5; 59,5)	357	65,5 (60,4; 70,5)
Dosis 3	351	74,6 (69,8; 79,1)	350	75,4 (70,6; 79,8)	--	--

		Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
		(0, 1 y 6 meses)		(0, 2 y 6 meses)		(0 y 6 meses)	
		N	% (IC del 95%)	N	% (IC del 95%)	N	% (IC del 95%)
PMB2707 (B44)	% hSBA ≥1:8						
	Dosis 2	341	54,0 (48,5; 59,3)	331	61,9 (56,5; 67,2)	356	77,5 (72,8; 81,8)
	Dosis 3	356	88,5 (84,7; 91,6)	352	86,1 (82,0; 89,5)	--	--
	Aumento ≥4 en los títulos de hSBA (%)						
	Dosis 2	339	43,4 (38,0; 48,8)	328	55,2 (49,6; 60,6)	355	66,8 (61,6; 71,6)
Dosis 3	354	82,2 (77,8; 86,0)	349	81,7 (77,2; 85,6)	--	--	
Respuesta compuesta (una respuesta frente a las 4 cepas de hSBA combinadas)							
	Antes de la dosis 1	339	3,5 (1,8; 6,1)	333	2,4 (1,0; 4,7)	345	3,2 (1,6; 5,6)
	Dosis 2	308	45,1 (39,5; 50,9)	311	54,3 (48,6; 60,0)	343	73,5 (68,5; 78,1)
	Dosis 3	337	83,1 (78,6; 86,9)	345	81,7 (77,3; 85,7)	--	--

Abreviaturas: hSBA=ensayo de actividad bactericida en suero usando complemento humano; fHbp=proteína de unión al factor H.
Nota: El límite inferior de cuantificación es un título de hSBA=1:16 para PMB80 (A22) y 1:8 para PMB2001 (A56), PMB2948 (B24) y PMB2707 (B44).

		Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
		(0, 1 y 6 meses)		(0, 2 y 6 meses)		(0 y 6 meses)	
		N	GMT (IC del 95%)	N	GMT (IC del 95%)	N	GMT (IC del 95%)
Cepa de hSBA (variante de fHbp)							
PMB80 (A22)	GMT en hSBA						
	Dosis 2	351	29,0 (26,0; 32,5)	344	35,6 (32,2; 39,4)	369	50,6 (45,9; 55,8)
	Dosis 3	360	58,4 (52,4; 64,9)	357	58,3 (53,2; 63,9)	--	--
PMB2001 (A56)	GMT en hSBA						
	Dosis 2	353	77,3 (68,5; 87,1)	339	94,6 (84,6; 105,7)	370	125,6 (112,6; 140,2)
	Dosis 3	362	152,9 (137,2; 170,5)	359	155,6 (140,4; 172,4)	--	--
PMB2948 (B24)	GMT en hSBA						
	Dosis 2	344	13,8 (12,2; 15,6)	337	14,9 (13,2; 16,7)	359	20,6 (18,4; 23,2)
	Dosis 3	354	29,1 (25,9; 32,7)	354	25,6 (23,0; 28,5)	--	--
PMB2707 (B44)	GMT en hSBA						
	Dosis 2	341	13,1 (11,3; 15,1)	331	15,5 (13,5; 17,9)	356	22,5 (19,6; 25,7)
	Dosis 3	356	40,3 (35,2; 46,1)	352	35,0 (30,6; 39,9)	--	--

Abreviaturas: GMT=media geométrica de los títulos; hSBA=ensayo de actividad bactericida en suero usando complemento humano; fHbp=proteína de unión al factor H.

El estudio B1971009 fue un ensayo en fase 3, aleatorizado, controlado con comparador activo, ciego y multicéntrico en el que personas de entre 10 y 18 años recibieron 1 de los 3 lotes (grupos 1, 2 y 3) de TRUMENBA® o la vacuna frente al virus de la hepatitis A (VHA)/solución salina como control. Un total de 2.693 personas recibieron al menos 1 dosis de TRUMENBA® y 897 recibieron al menos 1 dosis de la vacuna frente al VHA/solución salina. El estudio evaluó la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de TRUMENBA® y demostró la capacidad de fabricación de 3 lotes de TRUMENBA® administrados en un esquema de 0, 2 y 6 meses. Las respuestas observadas en hSBA después de la tercera dosis en el grupo 1 se presentan en las Tablas 3 y 4. Los resultados de los grupos 2 y 3 no se presentan, ya que sólo se evaluaron 2 cepas representativas. En los grupos 2 y 3 se observaron resultados similares a los observados en el grupo 1. El estudio B1971016 fue un ensayo en fase 3, aleatorizado, controlado con placebo, ciego y multicéntrico en el que personas de 18 a 25 años de edad fueron asignadas a 2 grupos en una proporción de 3:1 (grupo 1: grupo 2). El grupo 1 recibió TRUMENBA® los meses 0, 2 y 6. El grupo 2 recibió solución salina los meses 0, 2 y 6. Un total de 2.471 personas recibieron TRUMENBA® y 822 recibieron solución salina. Las respuestas observadas en hSBA después de la tercera dosis en los grupos 1 y 2 se presentan en las Tablas 3 y 4. El suero se obtuvo aproximadamente 1 mes después de la vacunación.

Cepa de hSBA (variante de fHbp)		Estudio B1971009 (10-18 años de edad)				Estudio B1971016 (18-25 años de edad)			
		Grupo 1 TRUMENBA®		Grupo 4 VHA/solución salina		Grupo 1 TRUMENBA®		Grupo 2 Solución salina	
		N	% (IC del 95%)	N	% (IC del 95%)	N	% (IC del 95%)	N	% (IC del 95%)
PMB80 (A22)	% hSBA ≥1:16	1.266	97,8 (96,8; 98,5)	749	34,0 (30,7; 37,6)	1.714	93,5 (92,2; 94,6)	577	36,6 (32,6; 40,6)
	Aumento ≥4 en los títulos de hSBA (%)	1.225	83,2 (81,0; 85,2)	730	9,6 (7,6; 12,0)	1.695	80,5 (78,6; 82,4)	568	6,3 (4,5; 8,7)
	% hSBA ≥1:8	1.229	99,5 (98,9; 99,8)	363	27,5 (23,0; 32,5)	1.708	99,4 (98,9; 99,7)	552	34,2 (30,3; 38,4)
PMB2001 (A56)	Aumento ≥4 en los títulos de hSBA (%)	1.128	90,2 (88,4; 91,9)	337	11,3 (8,1; 15,1)	1.642	90,0 (88,4; 91,4)	533	10,3 (7,9; 13,2)
	% hSBA ≥1:8	1.250	87,1 (85,1; 88,9)	762	7,0 (5,3; 9,0)	1.702	95,1 (93,9; 96,0)	573	30,2 (26,5; 34,1)
	Aumento ≥4 en los títulos de hSBA (%)	1.235	79,8 (77,4; 82,0)	752	2,7 (1,6; 4,1)	1.675	79,3 (77,3; 81,2)	562	5,5 (3,8; 7,7)
PMB2948 (B24)	% hSBA ≥1:8	1.210	89,3 (87,4; 90,9)	393	5,3 (3,3; 8,1)	1.703	87,4 (85,8; 89,0)	577	11,4 (9,0; 14,3)
	Aumento ≥4 en los títulos de hSBA (%)	1.203	85,9 (83,8; 87,8)	391	1,0 (0,3; 2,6)	1.696	79,6 (77,6; 81,5)	573	1,6 (0,7; 3,0)
	Respuesta compuesta (una respuesta frente las 4 cepas de hSBA combinadas)								
	Antes de la dosis 1	1.088	1,1 (0,6; 1,9)	354	2,0 (0,8; 4,0)	1.612	7,3 (6,0; 8,6)	541	6,1 (4,2; 8,5)
	Dosis 3	1.170	83,5 (81,3; 85,6)	353	2,8 (1,4; 5,1)	1.664	84,9 (83,1; 86,6)	535	7,5 (5,4; 10,0)

Abreviaturas: hSBA=ensayo de actividad bactericida en suero usando complemento humano; fHbp=proteína de unión al factor H.
Nota: El límite inferior de cuantificación es un título de hSBA=1:16 para PMB80 (A22) y 1:8 para PMB2001 (A56), PMB2948 (B24) y PMB2707 (B44).

Cepa de hSBA (variante de fHbp)	N	Estudio B1971009 (10-18 años de edad)		Estudio B1971016 (18-25 años de edad)		
		Grupo 1 TRUMENBA®		Grupo 2 Solución salina		
		GMT (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)	GMT (IC del 95%)	
PMB80 (A22)	1.266	86,8 (82,3; 91,5)	749	12,6 (12,0; 13,4)	1.714	74,3 (70,2; 78,6)
PMB2001 (A56)	1.229	222,5 (210,1; 235,6)	363	8,8 (7,6; 10,1)	1.708	176,7 (167,8; 186,1)
PMB2948 (B24)	1.250	24,1 (22,7; 25,5)	762	4,5 (4,4; 4,7)	1.702	49,5 (46,8; 52,4)
PMB2707 (B44)	1.210	50,9 (47,0; 55,2)	393	4,4 (4,2; 4,6)	1.703	47,6 (44,2; 51,3)

Abreviaturas: GMT=media geométrica de los títulos; hSBA=ensayo de actividad bactericida en suero usando complemento humano; fHbp=proteína de unión al factor H.

En los estudios B1971009 y B1971016, la proporción de pacientes que alcanzó un título determinado en hSBA después de 3 dosis de TRUMENBA®, administradas en un esquema de 0, 2 y 6 meses, se evaluó frente a un panel de 10 cepas adicionales, en el que cada una expresaba una variante fHbp diferente (Tabla 5). Estos hSBA adicionales apoyan y extienden la amplitud de la cobertura de vacunación demostrada frente a las 4 cepas principales representativas (Tablas 3 y 4). El suero se obtuvo aproximadamente 1 mes después de la vacunación.

Tabla 5. Respuesta inmune en personas de 10 a 25 años de edad frente a 10 cepas adicionales 1 mes después de la tercera dosis de TRUMENBA® administrada en un esquema de 0, 2 y 6 meses (estudio B1971009 y estudio B1971016)

Cepa de hSBA (variante de fHbp)	Estudio B1971009 (10 a 18 años de edad)		Estudio B1971016 (18 a 25 años de edad)	
	N	% (IC del 95%)	N	% (IC del 95%)
	% hSBA ≥1:8			
PMB3040 (A07)	280	96,4 (93,5; 98,3)	277	95,7 (92,6; 97,7)
PMB1672 (A15)	266	87,2 (82,6; 91,0)	279	91,8 (87,9; 94,7)
PMB3175 (A29)	278	98,6 (96,4; 99,6)	283	99,3 (97,5; 99,9)
PMB1256 (B03)	279	92,5 (88,7; 95,3)	273	86,4 (81,8; 90,3)
PMB866 (B09)	276	86,2 (81,6; 90,1)	274	77,0 (71,6; 81,9)
PMB431 (B15)	281	98,2 (95,9; 99,4)	276	96,7 (93,9; 98,5)
PMB648 (B16)	278	81,7 (76,6; 86,0)	273	78,0 (72,6; 82,8)
% hSBA ≥1:16				
PMB3010 (A06)	280	95,7 (92,6; 97,8)	275	92,0 (88,1; 94,9)
PMB824 (A12)	277	75,1 (69,6; 80,1)	275	71,3 (65,5; 76,5)
PMB1989 (A19)	275	92,7 (89,0; 95,5)	284	95,8 (92,7; 97,8)

Abreviaturas: hSBA=ensayo de actividad bactericida en suero usando complemento humano; fHbp=proteína de unión al factor H.

Persistencia de la inmunidad y respuesta a la dosis de refuerzo: El estudio B1971033 es un estudio abierto y de seguimiento en personas previamente incluidas en un ensayo primario, incluyendo el estudio B1971012. Las personas asistieron a visitas durante más de 4 años para la recogida de muestras de sangre y recibieron una única dosis de refuerzo de TRUMENBA® aproximadamente 4 años después de recibir una serie primaria de 2 o 3 dosis de TRUMENBA®. Las Tablas 6 y 7 muestran las respuestas en hSBA de los sujetos que participaron en el estudio primario B1971012 en el grupo 1 (esquema de 0, 1 y 6 meses), grupo 2 (0, 2 y 6 meses) y grupo 3 (0 y 6 meses). Se observó una respuesta de refuerzo en hSBA un mes después de una dosis de TRUMENBA® administrada aproximadamente 4 años después de una serie primaria de 2 dosis (grupo 3) o 3 dosis (grupos 1 y 2).

Tabla 6. Persistencia de las respuestas inmunes y de refuerzo en personas de 11 a 18 años de edad a las que se administró una serie primaria de TRUMENBA® en esquemas de 0, 1 y 6 meses, 0, 2 y 6 meses y 0 y 6 meses, y una dosis de refuerzo 4 años después de las series primarias (estudio B1971033)

Cepa de hSBA (variante de fHbp)	Tiempo	Grupo de vacunas del estudio primario B1971012 (aleatorizado)					
		Grupo 1 (0, 1 y 6 meses)		Grupo 2 (0, 2 y 6 meses)		Grupo 3 (0 y 6 meses)	
		N	% (IC del 95%)	N	% (IC del 95%)	N	% (IC del 95%)
% hSBA ≥1:16							
PMB80 (A22)	1 mes después de la última dosis primaria	100	91,0 (83,6; 95,8)	113	92,0 (85,4; 96,3)	115	96,5 (91,3; 99,0)
	12 meses después de la última dosis primaria	99	41,4 (31,6; 51,8)	111	45,0 (35,6; 54,8)	113	36,3 (27,4; 45,9)
	48 meses después de la última dosis primaria	90	41,1 (30,8; 52,0)	100	43,0 (33,1; 53,3)	101	39,6 (30,0; 49,8)
	1 mes después de la dosis de refuerzo	59	98,3 (90,9; 100,0)	58	100,0 (93,8; 100,0)	62	95,2 (86,5; 99,0)
% hSBA ≥1:8							
PMB2001 (A56)	1 mes después de la última dosis primaria	100	100,0 (96,4; 100,0)	112	99,1 (95,1; 100,0)	116	99,1 (95,3; 100,0)
	12 meses después de la última dosis primaria	98	73,5 (63,6; 81,9)	109	76,1 (67,0; 83,8)	106	60,4 (50,4; 69,7)
	48 meses después de la última dosis primaria	85	47,1 (36,1; 58,2)	99	58,6 (48,2; 68,4)	99	57,6 (47,2; 67,5)
	1 mes después de la dosis de refuerzo	59	100,0 (93,9; 100,0)	58	100,0 (93,8; 100,0)	62	98,4 (91,3; 100,0)
% hSBA ≥1:4							
PMB2948 (B24)	1 mes después de la última dosis primaria	100	90,0 (82,4; 95,1)	114	88,6 (81,3; 93,8)	113	81,4 (73,0; 88,1)
	12 meses después de la última dosis primaria	98	40,8 (31,0; 51,2)	108	49,1(39,3; 58,9)	103	36,9 (27,6; 47,0)
	48 meses después de la última dosis primaria	90	41,1 (30,8; 52,0)	98	40,8 (31,0; 51,2)	105	30,5 (21,9; 40,2)
	1 mes después de la dosis de refuerzo	59	100,0 (93,9; 100,0)	58	100,0 (93,8; 100,0)	61	93,4 (84,1; 98,2)
% hSBA ≥1:2							
PMB2707 (B44)	1 mes después de la última dosis primaria	99	88,9 (81,0; 94,3)	111	87,4 (79,7; 92,9)	113	77,9 (69,1; 85,1)
	12 meses después de la última dosis primaria	100	24,0 (16,0; 33,6)	111	22,5 (15,1; 31,4)	115	16,5 (10,3; 24,6)
	48 meses después de la última dosis primaria	92	20,7 (12,9; 30,4)	100	18,0 (11,0; 26,9)	106	18,9 (11,9; 27,6)
	1 mes después de la dosis de refuerzo	59	94,9 (85,9; 98,9)	57	98,2 (90,6; 100,0)	62	91,9 (82,2; 97,3)
Respuesta compuesta (una respuesta frente las 4 cepas de hSBA combinadas)							
	1 mes después de la última dosis primaria	57	80,7 (68,1; 90,0)	55	87,3 (75,5; 94,7)	57	77,2 (64,2; 87,3)
	12 meses después de la última dosis primaria	55	10,9 (4,1; 22,2)	51	13,7 (5,7; 26,3)	49	20,4 (10,2; 34,3)
	48 meses después de la última dosis primaria	51	15,7 (7,0; 28,6)	55	18,2 (9,1; 30,9)	55	16,4 (7,8; 28,8)
	1 mes después de la dosis de refuerzo	59	93,2 (83,5; 98,1)	57	98,2 (90,6; 100,0)	61	91,8 (81,9; 97,3)

Abreviaturas: hSBA=ensayo de actividad bactericida en suero usando complemento humano; fHbp=proteína de unión al factor H.

Nota: El límite inferior de cuantificación es un título de hSBA=1:16 para PMB80 (A22) y 1:8 para PMB2001 (A56), PMB2948 (B24) y PMB2707 (B44).

Tabla 7. Persistencia de las respuestas inmunes y de refuerzo en personas de 11 a 18 años de edad a las que se administró una serie primaria de TRUMENBA® en esquemas de 0, 1 y 6 meses, 0, 2 y 6 meses y 0 y 6 meses, y una dosis de refuerzo 4 años después de las series primarias (estudio B1971033)

Cepa de hSBA (variante de fHbp)	Tiempo	Grupo de vacunas del estudio primario B1971012 (aleatorizado)					
		Grupo 1 (0, 1 y 6 meses)		Grupo 2 (0, 2 y 6 meses)		Grupo 3 (0 y 6 meses)	
		N	GMT (IC del 95%)	N	GMT (IC del 95%)	N	GMT (IC del 95%)
GMT en hSBA							
PMB80 (A22)	1 mes después de la última dosis primaria	100	60,1 (48,6; 74,4)	113	56,6 (47,0; 68,2)	115	54,7 (47,3; 63,3)
	12 meses después de la última dosis primaria	99	14,9 (12,6; 17,7)	111	15,8 (13,4; 18,6)	113	15,6 (13,0; 18,8)
	48 meses después de la última dosis primaria	90	14,3 (11,9; 17,0)	100	15,1 (12,7; 18,0)	101	14,8 (12,5; 17,6)
	1 mes después de la dosis de refuerzo	59	90,0 (69,6; 116,3)	58	119,1 (90,0; 157,8)	62	140,0 (104,2; 187,9)
GMT en hSBA							
PMB2001 (A56)	1 mes después de la última dosis primaria	100	199,5 (162,7; 244,5)	112	196,2 (161,8; 237,9)	116	142,5 (118,3; 171,7)
	12 meses después de la última dosis primaria	98	25,7 (19,4; 34,0)	109	27,3 (21,0; 35,4)	106	18,5 (13,8; 24,7)
	48 meses después de la última dosis primaria	85	11,5 (8,6; 15,5)	99	17,5 (13,2; 23,3)	99	16,0 (12,1; 21,1)
	1 mes después de la dosis de refuerzo	59	335,4 (262,1; 429,2)	58	370,8 (275,8; 498,6)	62	358,0 (262,1; 489,0)

		GMT en hSBA						
PMB2948 (B24)	1 mes después de la última dosis primaria	100	29,7 (23,9; 36,8)	114	30,9 (25,3; 37,7)	113	28,0 (22,0; 35,5)	
	12 meses después de la última dosis primaria	98	9,7 (7,5; 12,4)	108	11,5 (9,0; 14,6)	103	8,4 (6,7; 10,6)	
	48 meses después de la última dosis primaria	90	9,4 (7,3; 12,1)	98	9,7 (7,6; 12,3)	105	7,5 (6,1; 9,2)	
	1 mes después de la dosis de refuerzo	59	74,6 (55,9; 99,5)	58	80,3 (62,6; 103,1)	61	86,0 (62,6; 118,2)	
		GMT en hSBA						
PMB2707 (B44)	1 mes después de la última dosis primaria	99	50,1 (38,0; 66,1)	111	41,9 (32,3; 54,3)	113	31,4 (23,9; 41,3)	
	12 meses después de la última dosis primaria	100	6,4 (5,2; 7,8)	111	6,0 (5,1; 7,2)	115	5,6 (4,8; 6,5)	
	48 meses después de la última dosis primaria	92	6,0 (5,0; 7,2)	100	5,3 (4,6; 6,1)	106	5,1 (4,6; 5,7)	
	1 mes después de la dosis de refuerzo	59	109,9 (74,5; 162,0)	57	117,6 (84,5; 163,5)	62	84,6 (57,8; 124,0)	

Abreviaturas: GMT=media geométrica de los títulos; hSBA=ensayo de actividad bactericida en suero usando complemento humano; fHbp=proteína de unión al factor H.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con TRUMENBA® en uno o más grupos de la población pediátrica para la prevención de la enfermedad meningocócica invasiva causada por *N. meningitidis* del serogrupo B (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** No procede. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Cloruro de sodio. Histidina. Polisorbato 80 (E433). Agua para preparaciones inyectables. Para los adsorbentes, ver sección 2. **6.2. Incompatibilidades.** No mezcle TRUMENBA® con otras vacunas o medicamentos en la misma jeringa. En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3. Período de validez.** 3 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Las jeringas deben almacenarse en la nevera horizontalmente para minimizar el tiempo de re-dispersión. No congelar. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Suspensión de 0,5 ml en jeringa precargada (vidrio de tipo I) con adaptador Luer-Lock de plástico, tapón del émbolo de goma clorobutilo y una tapa en el extremo de goma sintética de isopreno bromobutilo, con protector de la tapa rígido de plástico con o sin aguja. La tapa y el émbolo de goma de la jeringa precargada no están fabricados con látex procedente de caucho natural. Tamaños de envases de 1, 5 y 10 jeringas precargadas, con o sin aguja. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Durante el almacenamiento, se puede observar un depósito blanco y un sobrenadante transparente en la jeringa precargada que contiene la suspensión. Antes de su uso, agite la jeringa precargada vigorosamente para obtener una suspensión blanca homogénea. No use la vacuna si no se puede resuspender. Inspeccione la vacuna visualmente por si hubiera partículas y decoloración antes de la administración. En caso de que observe alguna partícula extraña y/o variación de aspecto físico, no administre la vacuna. 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Pfizer Ltd. Ramsgate Road. Sandwich. Kent CT13 9NJ. Reino Unido. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/17/1187/001. EU/1/17/1187/002. EU/1/17/1187/003. EU/1/17/1187/004. EU/1/17/1187/005. EU/1/17/1187/006. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 24/mayo/2017. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 03/2018. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **PRESENTACIONES Y PRECIO:** TRUMENBA® suspensión inyectable en jeringa precargada x 1 Jeringa Precargada: PVP 102,07 €, PVP (IVA) 106,15 €. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Medicamento sujeto a prescripción médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA:** Medicamento incluido en la prestación farmacéutica del SNS, con cargo a fondos públicos, de acuerdo con las recomendaciones oficiales. Su dispensación en el ámbito del SNS, se realizará exclusivamente por los servicios farmacéuticos o Centros Sanitarios del SNS. Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Información Médico-Farmacéutica llamando al + 34 914909900 o consulte nuestra página web www.pfizer.es.

➤ TRUMENBA® ha sido incluida en la prestación del SNS restringiendo su prescripción y uso a:

1º. Personas con deficiencia de la properdina o con deficiencias de factores terminales del complemento (incluyendo las que reciben o van a recibir eculizumab). **2º.** Personas con asplenia o disfunción esplénica grave (anemia de células falciformes) y en aquellos con resección quirúrgica programada. **3º.** Personas que han sufrido más de un episodio de EMI. **4º.** Personal de laboratorio (técnicos de laboratorio y microbiólogos) que trabaje con muestras que potencialmente puedan contener *N. meningitidis*. **5º.** En agrupaciones de casos o brotes, definidos por la aparición de dos o más casos confirmados de enfermedad meningocócica por serogrupo B que cumplan además las dos características siguientes: - en una misma institución, organización o grupo social; - en un período de tiempo ≤4 semanas. **6º.** En brotes comunitarios, definidos como aparición de tres o más casos confirmados de enfermedad meningocócica por serogrupo B que cumplan además las dos características siguientes: - en un ámbito comunitario definido; - en un período de tiempo de ≤3 meses. **7º.** Situaciones de hiperendemia, definida por la aparición gradual y potencialmente duradera de un clon cubierto por la vacuna en un área geográfica. **8º.** Otras situaciones particulares en las que la autoridad sanitaria establezca la necesidad de vacunación.

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, 5.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 secretaria 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 secretaria 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>). ■

Coordinación:

Dra. María José Galiano Segovia

Pediatria. Centro de Salud María Montessori. Leganés (Madrid)

Cleaning the genitalia with plain water improves accuracy of urine dipstick in childhood

Marzuillo P, Guarino S, Furlan D, Pecoraro A, Pedulla M, Miraglia del Giudice E, et al.

Eur J Pediatr. 2018; 177: 1.573-1.578.



Resumen

La tira de orina es un test muy sensible, cuyos resultados podrían conducir a investigaciones innecesarias y que consumen tiempo. El método de recogida de orina afecta significativamente a las tasas de contaminación; lo más frecuente es recogerla mediante bolsa*.

Es intuitivo —y está ampliamente aceptado en la práctica clínica— que limpiar el área genital es fundamental para obtener un resultado más preciso en la tira de orina.

El objetivo de este estudio era evaluar, en niños con y sin control de esfínteres, el impacto de limpiar el área genital con agua del grifo sobre la reducción de la tasa de falsos positivos en la tira de orina, así como evaluar los factores que podrían estar asociados a los falsos positivos encontrados.

Se incluyeron, prospectiva y consecutivamente, todos los pacientes atendidos en la consulta de nefrourología desde febrero de 2017 hasta enero de 2018 (el consentimiento informado se obtuvo antes de cualquier procedimiento).

Se excluyeron del estudio los pacientes con vulvovaginitis o balanitis, síndrome nefrótico recurrente u orinas rojas, así como los pacientes con nitritos positivos y los que no aceptaron participar.

A todos los pacientes se les recogía una muestra de orina (sin limpiar el área genital), con bolsa (que se cambiaba cada 20 min) si no controlaban esfínteres, o a mitad de chorro si los controlaban. Si en la tira el resultado era positivo para leucocitos, hemáties o proteínas, se recogía una segunda muestra, pero después de limpiar a fondo el área genital con agua del grifo (y se repetía en cada cambio de bolsa cada 20 min), hasta obtener la orina.

La tira de orina se consideraba un falso positivo si se normalizaba en la muestra recogida tras limpiar el área genital.

En el tiempo del estudio se valoraron 660 niños como posibles candidatos. Se excluyeron 48 (19 por negación de los padres, y 29 por no cumplir criterios de inclusión). La media de edad era $6,2 \pm 4,7$ años.

De los 612 pacientes incluidos en el estudio, 258 (42,16%) eran de sexo femenino y 192 (31,3%) no tenían control de esfínteres. Ningún paciente masculino estaba circuncidado. De los 354 niños, 50 (14,1%) tenían fimosis. El 3,8% de las niñas presentaba sinequias de labios menores.

La media de tiempo para obtener la primera muestra de orina fue de $33,1 \pm 23,1$ minutos, frente a $57,9 \pm 29,7$ minutos para la segunda muestra ($p < 0,0001$).

De los 612 pacientes, en 236 la tira de orina fue positiva para leucocitos, proteínas y hemáties, de forma aislada o combinada. En 80 pacientes, la tira siguió siendo positiva tras limpiar los genitales con agua del grifo. En los 156 restantes, el resultado se normalizó tras la limpieza de los genitales.

Todos los hallazgos negativos en la tira de orina eran confirmados por urianálisis microscópico y automatizado.

Tener fimosis o el sexo femenino son factores que conllevan un aumento significativo del riesgo relativo para obtener un falso positivo. Estos hallazgos se confirmaron al examinar por separado la población con y sin control de esfínteres.

Llama la atención que más del 25% de las tiras de orina antes de la limpieza eran falsamente positivas.

Comentario

En este estudio no se evalúa la habilidad de la tira de orina para detectar o no anomalías. Ninguna prueba rápida de orina es lo suficientemente sensible como para identificar a todos los niños con ITU sin necesidad de urocultivo; de hecho, los test rápidos son negativos en alrededor del 10% de los niños con ITU; por tanto, ante la sospecha de esta infección, se debería hacer siempre un urocultivo.

En conclusión, en ambos pacientes, con y sin pañal, la limpieza del área del pañal con agua del grifo podría ser capaz de reducir una cuarta parte de tasa de falsos positivos en la tira de orina, lo que evitaría pruebas innecesarias posteriores y un ahorro de tiempo. ■

*Nota del editor: en las últimas actualizaciones de las guías de manejo de la infección urinaria de la Academia Americana de Pediatría, el uso de bolsas de plástico se recomienda como un método de primera línea para el cribado de infecciones del tracto urinario (ITU) en lactantes con fiebre, que, si es positivo, debería seguirse de una muestra de orina recogida a través de cateterización o punción suprapúbica.

Lo que aporta este estudio

En la valoración del lactante con fiebre el cribado de la infección de orina es importante. La técnica de recogida de orina es clave para obtener un resultado válido, tanto en las pruebas indirectas (tira de orina) como en el urocultivo. Aunque en el estudio comentado la media de edad de la población era de 6 años y en el análisis no se mostraron datos detallados

sobre los resultados en el caso de lactantes, los resultados apuntan a que una preparación cuidadosa redundaría en un beneficio para el niño, pero también en un menor consumo de recursos (repetición de pruebas, tratamientos innecesarios, etc.). Serviría bien la frase del poeta Antonio Machado: «Despacito y buen letra, el hacer las cosas bien importa más que el hacerlas».

M.J. Galiano Segovia

Pediatra. Centro de Salud María Montessori. Leganés (Madrid)

Antibiotic and acid-suppression medications during early childhood are associated with obesity

Stark CM, Susi A, Emerick J, Nylund CM.

Gut. 2018; 0: 1-8 [DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314971] [Epub ahead of print]

**Resumen**

La obesidad se ha convertido en un problema de salud pública en muchos países del mundo, y se asocia a otras enfermedades, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la hiperlipidemia, que están afectando cada vez más a la población infantojuvenil.

La etiología de la obesidad es multifactorial, no sólo el efecto de una alimentación inadecuada o de una reducida actividad física. Es importante detectar otros factores de riesgo sobre los que se pueda actuar. De esta manera se podrán diseñar nuevas estrategias de salud pública para prevenir o combatir la obesidad.

Se sabe que la microbiota intestinal es muy amplia y que su correcto equilibrio está implicado en el mantenimiento de la salud. Diversas circunstancias, tanto prenatales perinatales como posnatales, influyen en la colonización de la microbiota. Una vez establecida es bastante estable, pero hay factores que la perturban de forma aguda o crónica. Algunos tratamientos (antibióticos o antiácidos) y ciertos fármacos que se utilizan con mucha frecuencia en los niños pueden afectar a la microbiota intestinal, causando daños que pueden llegar a persistir indefinidamente. La temprana exposición a estos tratamientos puede favorecer el desarrollo de obesidad.

Los investigadores de este artículo plantean concretamente la hipótesis de una posible asociación entre la prescripción de antibióticos y/o antiácidos durante los 2 primeros años de vida y el diagnóstico de obesidad en la infancia.

Se analizó de forma retrospectiva una población de recién nacidos entre octubre de 2006 y septiembre de 2013 beneficiarios del sistema TRICARE para miembros y familiares del Departamento de Defensa de Estados Unidos. Se definieron como «expuestos» los que hubieran recibido algún tratamiento antibiótico, antagonista H₂ o inhibidores de la bomba de protones (IBP) en los primeros 2 años de vida. Se valoró la aparición de obesidad mediante el análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

Cumplían los criterios de inclusión 333.353 niños, de los que 241.502 (72,4%) habían recibido tratamiento antibiótico, 34.488 (11,8%) un antagonista H₂ y 11.089 (3,3%) un IBP. Se excluyeron los niños prematuros o los que hubieran requerido una hospitalización superior a 7 días durante el periodo neonatal, ya que su estancia hospitalaria podría haber afectado a la composición de su microbiota intestinal. Se excluyeron también los niños a quienes no se pudo hacer un seguimiento después de los 2 años o en los que no se había registrado el peso y/o la talla durante el periodo de estudio. Se consideró la presencia de obesidad a partir de un índice de masa corporal igual o superior al percentil 95 para la edad y el sexo. En el estudio, 44.993 (14,1%) niños desarrollaron obesidad; por otro lado, 9.268 (11%) obesos no habían estado expuestos a ninguno de los fármacos del estudio.

Tras el estudio estadístico, se concluyó que la administración de antibióticos se asocia con la obesidad (*Hazard ratio*=1,26; intervalo de confianza del 95%: 1,3-1,28). Esta asociación

persiste independientemente de la clase de antibióticos utilizada y se refuerza con cada clase adicional de antibiótico que se utilice. Los antagonistas H2 y los IBP también se asocian con la obesidad, relación que se incrementa por cada 30 días de tratamiento recibido; asimismo, el riesgo aumenta proporcionalmente con cada exposición a uno de estos grupos farmacológicos.

Como conclusión, en este trabajo se indica que la exposición a antibióticos, antiácidos y a la combinación de estos fármacos en los 2 primeros años de vida se asocia con el diagnóstico de obesidad en la infancia.

Comentario

Este artículo nos plantea una reflexión para nuestra práctica diaria. Aunque se trata de un análisis retrospectivo, tiene la fuerza de contar con una cohorte muy numerosa de niños.

Existen otros estudios que relacionan el uso de antibióticos y el desarrollo de obesidad, pero éste es el que cuenta con una muestra de población más numerosa. Además, es el primer estudio que evalúa específicamente la relación entre los tratamientos antiácidos y la obesidad en los niños. ■

Lo que aporta este estudio

Es importante que desde nuestras consultas de pediatría y en la atención de los servicios de urgencias seamos prudentes a la hora de prescribir determinados fármacos. No podemos olvidar que la mayoría de las infecciones en los primeros años de vida suelen ser de etiología vírica, por lo que no está indicada la prescripción de antibióticos. Aparte del uso racional de los antibióticos para evitar resistencias, debemos tener en cuenta el riesgo de que estos fármacos puedan ocasionar efectos colaterales, como favorecer el desarrollo de obesidad infantil. Y lo mismo sucede con los antiácidos.

A la hora de recetar debemos recordar el axioma hipocrático *primum non nocere* («lo primero no hacer daño») y valorar los riesgos/beneficios de los tratamientos. La presión asistencial o las exigencias de los padres de nuestros pacientes no nos pueden incitar a prescribir tratamientos innecesarios.

Dra. Cristina Esteve Cornejo

Pediatra. Clínica Universidad de Navarra. Madrid

Dolorac pediátrico®

Ibuprofeno (lisina)



BILAXTEN
bilastina

20 mg

Detiene los síntomas
de la alergia
infanto-juvenil¹
y que nada les pare

Para los niños **entre 12 y 14 años**
Bilaxten ofrece:

- ▶ **Eficacia en la reducción de la sintomatología** de rinitis² y urticaria³
- ▶ **Ausencia de efecto sedante y sin afectación del rendimiento psicomotor** gracias a una capacidad reducida de ocupación de los receptores H₁⁴



Raúl
14 años / 3º ESO

Además, **Bilaxten** es un antihistamínico de segunda generación:⁵

- de acción rápida y efecto prolongado
- de excelente tolerabilidad
- de dosis única diaria

1 comprimido una vez al día¹

Administrar 1 h antes o 2 h después de la ingesta de alimentos¹

