

PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

 @actapediatrica

 facebook.com/ActaPediatica

SUMARIO

- 68 Revisión**
Ciguatera y consumo de pescado
J. Fleta Zaragoza
- 72 Originales**
Meningitis y responsabilidad profesional médica en pediatría: ¿en qué podemos mejorar?
M. Arumí, et al.
- 77** Resultados de aplicar durante 13 años el protocolo de cribado universal de la hipoacusia en recién nacidos y estudio de los casos que no superan el cribado
F. Ruiz de la Cuesta, et al.
- 83 Nutrición infantil**
Actualización en fórmulas infantiles basadas en leche de vaca
J.C. Salazar Quero, et al.
- 90 Formación e información en Pediatría**
Bibliometría e indicadores de actividad científica (IX). Indicadores cientométricos en Scopus. Análisis de las publicaciones sobre pediatría. Función «analyze search results» y «citation overview»
R. Lucas-Domínguez, et al.

SOLO DISPONIBLE ON LINE

- e61 Notas clínicas**
Síndrome celulitis-adenitis por «*Streptococcus agalactiae*» en gemelos
B. Moreno Sanz-Gadea, et al.
- e64** Miositis aguda benigna de la infancia secundaria a una infección por el virus influenza A subtipo H1N1
M.C. Vicho González, et al.
- e69** Manejo de la pancreatitis aguda grave en niños. Serie de 3 casos
D. Folgado Toledo, et al.
- e73** Lumbalgia en un caso de púrpura de Schönlein-Henoch: de hallazgo incidental a complicación infrecuente
A. Lorenzo Chapatte, et al.
- e77 Bibliografía comentada**
- e80 Hace 50 años “Acta Pediátrica Española” publicaba...**
I. Villa Elizaga

CONTENTS

- 68 Review**
Ciguatera and fish consumption
J. Fleta Zaragoza
- 72 Originals articles**
Meningitis and professional medical liability in pediatrics: How can we improve?
M. Arumí, et al.
- 77** Results of applying for 13 years the universal newborn hearing screening protocol and study of cases that do not pass the screening
F. Ruiz de la Cuesta, et al.
- 83 Nutrition and children**
Update on infant formulas based on cow's milk
J.C. Salazar Quero, et al.
- 90 Education and information in pediatrics**
Bibliometrics and indicators of scientific activity (IX). Scientometric indicators in Scopus. Analysis of publications on pediatrics. “Analyze search results” and “citation overview” function
R. Lucas-Domínguez, et al.

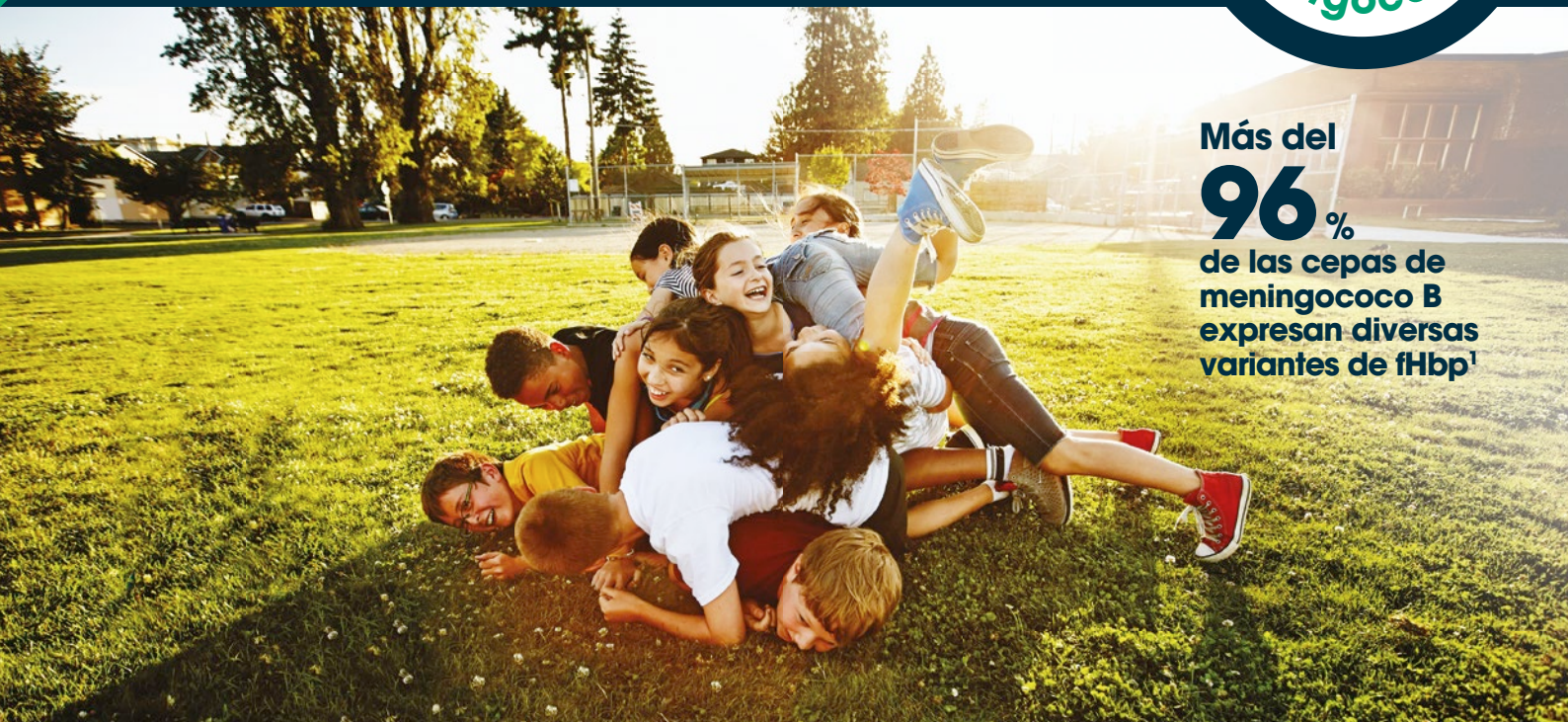
ONLY AVAILABLE ON LINE

- e61 Clinical notes**
Cellulitis-adenitis syndrome by *Streptococcus agalactiae* in twins
B. Moreno Sanz-Gadea, et al.
- e64** Benign acute childhood myositis due to influenza A/H1N1 virus infection
M.C. Vicho González, et al.
- e69** Management of severe acute pancreatitis in children. A series of 3 cases
D. Folgado Toledo, et al.
- e73** Back pain in a case of Schönlein-Henoch purpura: from incidental finding to uncommon complication
A. Lorenzo Chapatte, et al.
- e77 Literature review**
- e80 Fifty years ago “Acta Pediátrica Española” published...**
I. Villa Elizaga

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° 5-6 MAYO - JUNIO 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: actapediatria@edicionesmayo.es

Redacción y Administración

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

Coordinación editorial: Mónica Noguero

Publicidad

Barcelona: Aribau, 168-170
08036 Barcelona. Tel.: 932 090 255
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)	J. González de Dios (Alicante)	M. Orsi (Buenos Aires, Argentina)
A. Bautista Casanovas (Santiago de Compostela)	D. González Lamuño (Santander)	R. Piñeiro Pérez (Madrid)
O. Brunser (Chile)	A. Madrazo de la Garza (Ciudad de México, México)	A. Polaino-Lorente (Madrid)
A. Camacho Salas (Madrid)	S. Málaga Guerrero (Oviedo)	I. Polanco Allué (Madrid)
J. Campos Castelló (Madrid)	A. Martínez Gimeno (Toledo)	C. Ribes-Koninckx (Valencia)
A. Carrascosa Lezcano (Barcelona)	V. Martínez Suárez (Gijón)	L. Ros Mar (Zaragoza)
M. Cruz Hernández (Barcelona)	C.M. Montero Brens (Santo Domingo)	F. Sánchez-Valverde Visus (Pamplona)
A. Delgado Rubio (Madrid)	L. Moreno Aznar (Zaragoza)	P. Sanjurjo Crespo (Bilbao)
E. Doménech Martínez (Sta. Cruz de Tenerife)	J. Narbona García (Pamplona)	L. Sierrasesúmagu (Pamplona)
T. Durá Travé (Pamplona)	A. Nieto García (Valencia)	V. Varea Calderón (Barcelona)
Á. Gil Hernández (Granada)		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: actapediatria@edicionesmayo.es

PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

VOLUMEN 76, N° 5-6 MAYO-JUNIO 2018

SUMARIO

- 68 Revisión**
Ciguatera y consumo de pescado
J. Fleta Zaragozano
- 72 Originales**
Meningitis y responsabilidad profesional médica en pediatría: ¿en qué podemos mejorar?
M. Arumí, E.L. Gómez-Durán, C. Martín-Fumadó, J. Benet-Travé, J. Arimany-Manso
- 77** Resultados de aplicar durante 13 años el protocolo de cribado universal de la hipoacusia en recién nacidos y estudio de los casos que no superan el cribado
F. Ruiz de la Cuesta, M. Juste Ruiz, E. Cortés Castell
- 83 Nutrición infantil**
Actualización en fórmulas infantiles basadas en leche de vaca
J.C. Salazar Quero, B. Espín Jaime, J. Valverde Fernández, A. Cárdeno Martín, A. Rodríguez Martínez
- 90 Formación e información en Pediatría**
Bibliometría e indicadores de actividad científica (IX). Indicadores cuantitativos en Scopus. Análisis de las publicaciones sobre pediatría. Función «analyze search results» y «citation overview»
R. Lucas-Domínguez, A. Sixto-Costoya, L. Castelló Cogollos, J. González de Dios, R. Aleixandre-Benavent

SOLO DISPONIBLE ON LINE

- e61 Notas clínicas**
Síndrome celulitis-adenitis por «*Streptococcus agalactiae*» en gemelos
B. Moreno Sanz-Gadea, M. Sánchez Martín, R. López López, A. Alcolea Sánchez, M. de Ceano-Vivas La Calle
- e64** Miositis aguda benigna de la infancia secundaria a una infección por el virus influenza A subtipo H1N1
M.C. Vicho González, B. Rodríguez Jiménez, M. Delgado Cardoso, M. Fuentes Guerrero, B. de la Vega Castro, R. Espejo Moreno
- e69** Manejo de la pancreatitis aguda grave en niños. Serie de 3 casos
D. Folgado Toledo, F. Delgado Ledesma, C. Pérez-Caballero Macarrón, A. Coca Pérez, J.L. Vázquez Martínez
- e73** Lumbalgia en un caso de púrpura de Schönlein-Henoch: de hallazgo incidental a complicación infrecuente
A. Lorenzo Chapatte, F. Neira Corominas, S. González Sánchez, M. Alonso Álvarez
- e77 Bibliografía comentada**
C. Esteve, M.J. Galiano Segovia
- e80 Hace 50 años "Acta Pediátrica Española" vpublicaba...**
I. Villa Elizaga

CONTENTS

- 68 Review**
Ciguatera and fish consumption
J. Fleta Zaragozano
- 72 Originals articles**
Meningitis and professional medical liability in pediatrics: How can we improve?
M. Arumí, E.L. Gómez-Durán, C. Martín-Fumadó, J. Benet-Travé, J. Arimany-Manso
- 77** Results of applying for 13 years the universal newborn hearing screening protocol and study of cases that do not pass the screening
F. Ruiz de la Cuesta, M. Juste Ruiz, E. Cortés Castell
- 83 Nutrition and children**
Update on infant formulas based on cow's milk
J.C. Salazar Quero, B. Espín Jaime, J. Valverde Fernández, A. Cárdeno Martín, A. Rodríguez Martínez
- 90 Education and information in pediatrics**
Bibliometrics and indicators of scientific activity (IX). Scientometric indicators in Scopus. Analysis of publications on pediatrics. "Analyze search results" and "citation overview" function
R. Lucas-Domínguez, A. Sixto-Costoya, L. Castelló Cogollos, J. González de Dios, R. Aleixandre-Benavent

ONLY AVAILABLE ON LINE

- e61 Clinical notes**
Cellulitis-adenitis syndrome by *Streptococcus agalactiae* in twins
B. Moreno Sanz-Gadea, M. Sánchez Martín, R. López López, A. Alcolea Sánchez, M. de Ceano-Vivas La Calle
- e64** Benign acute childhood myositis due to influenza A/H1N1 virus infection
M.C. Vicho González, B. Rodríguez Jiménez, M. Delgado Cardoso, M. Fuentes Guerrero, B. de la Vega Castro, R. Espejo Moreno
- e69** Management of severe acute pancreatitis in children. A series of 3 cases
D. Folgado Toledo, F. Delgado Ledesma, C. Pérez-Caballero Macarrón, A. Coca Pérez, J.L. Vázquez Martínez
- e73** Back pain in a case of Schönlein-Henoch purpura: from incidental finding to uncommon complication
A. Lorenzo Chapatte, F. Neira Corominas, S. González Sánchez, M. Alonso Álvarez
- e77 Literature review**
C. Esteve, M.J. Galiano Segovia
- e80 Fifty years ago "Acta Pediátrica Española" published...**
I. Villa Elizaga

IMPLACABLE
CON EL
IMPÉTIGO

DELICADO
CON EL
PACIENTE

Ozanex® trata el impétigo*

✔ Bactericida de última generación contra *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*.¹

✔ Rápido y con elevada capacidad de erradicación microbiológica (70.8%) al 3^{er} día de tratamiento.²

✔ Efectivo contra cepas resistentes a metilina.³

✔ Indicado a partir de 2 años.⁴

✔ Cómodo: 2 veces al día, durante sólo 5 días.⁴

✔ Baja tasa de generación de resistencias.⁵

✔ Absorción sistémica indetectable.^{6,7}

* No ampolloso

ozanex
ozenoxacino 



ferrer

▼ «Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas adversas asociadas a este medicamento.»

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.** Ozanex 10 mg/g crema. **2. Composición cualitativa y cuantitativa:** Cada gramo de crema contiene 10 mg de ozenoxacino. **Excipientes con efecto conocido:** Cada gramo de crema contiene 1 mg de ácido benzoico (E-210), 150 mg de propilenglicol y 40 mg de alcohol estearílico. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. Forma farmacéutica:** Crema. Crema homogénea de color amarillo pálido. **4. Datos clínicos: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Ozanex está indicado para el tratamiento a corto plazo del impétigo no ampoloso en adultos, adolescentes y niños (a partir de 2 años) (ver sección 4.4). Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de medicamentos antibacterianos. **4.2 Posología y forma de administración:** **Posología:** Se debe aplicar una fina capa de crema sobre la zona afectada, dos veces al día durante 5 días. Si se desea, puede cubrirse la zona tratada con una venda o gasa estéril. Se deberá reevaluar a los pacientes que no presenten respuesta clínica después de 3 días de tratamiento y considerar la aplicación de un tratamiento alternativo. **Poblaciones especiales:** **Pacientes de edad avanzada:** No se requiere ajuste de la dosis. **Insuficiencia renal:** No se requiere ajuste de la dosis. **Insuficiencia hepática:** No se requiere ajuste de la dosis. **Población pediátrica:** No se requiere ajuste de la dosis. Ver sección 4.4. No se ha establecido la seguridad y eficacia de ozenoxacino en lactantes menores de 2 años. **Forma de administración:** Ozenoxacino es para uso exclusivamente cutáneo. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** No se recomienda el tratamiento del impétigo ampoloso con ozenoxacino. La seguridad y la eficacia no se han establecido en los siguientes casos: Impétigo ampoloso, lesiones de impétigo con superficie total superior a 100 cm² en adultos y adolescentes, lesiones de impétigo con superficie total superior a 100 cm² o que cubran más del 2% de la superficie corporal en niños menores de 12 años. La eficacia de ozenoxacino para el tratamiento del impétigo en pacientes con afecciones cutáneas preexistentes no se ha evaluado en los estudios clínicos. **Sensibilización o irritación local intensa:** En caso de sensibilización o irritación local intensa causada por el uso de la crema de ozenoxacino, se deberá interrumpir el tratamiento, retirar cuidadosamente la crema e instaurar un tratamiento alternativo adecuado para la infección. Se debe tener precaución al utilizar este medicamento en pacientes con una mayor sensibilidad cutánea, p. ej., rosácea o dermatitis seborreica, puesto que se ha observado el deterioro de afecciones cutáneas preexistentes. **Ojos y membranas mucosas:** La crema de ozenoxacino no debe entrar en contacto con los ojos ni las membranas mucosas. **Ingestión:** Se debe tener precaución y evitar su ingestión, especialmente en niños con lesiones alrededor de la boca. Ozanex contiene propilenglicol, que puede causar irritación de la piel. Ozanex contiene alcohol estearílico, que puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto). Ozanex contiene ácido benzoico, que puede ser irritante para la piel, ojos y membranas mucosas y puede aumentar la ictericia en neonatos prematuros y a término ictericos, debido a que se absorbe a través de la piel. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se ha estudiado el efecto de la aplicación concomitante de ozenoxacino y otros medicamentos de uso tópico en la misma zona de la piel, por lo que no se recomienda. En microsomas hepáticos humanos, el ozenoxacino provocó una inhibición competitiva directa leve de la CYP3A4 a concentraciones elevadas (100 µM) y podría provocar una inhibición muy leve de la CYP2C9 dependiente del tiempo a concentraciones elevadas (200 µM). Sin embargo, puesto que no se observó exposición sistémica a ozenoxacino después de la aplicación tópica de 10 mg/g de crema en pacientes adultos y pediátricos de 2 años o más (ver sección 5.2), no se prevé que el ozenoxacino pueda provocar una inhibición clínicamente importante del metabolismo de sustratos de la CYP3A4 o CYP2C9 cuando se administran de manera concomitante por vía sistémica. El ozenoxacino no induce las enzimas del citocromo P450 in vitro. Los datos in vitro sugieren muy firmemente que el uso de ozenoxacino en combinación con agentes antimicrobianos habituales no debería suponer ningún riesgo para el resultado clínico. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:** **Embarazo:** No hay datos relativos al uso de ozenoxacino en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción tras la exposición oral. No se prevén efectos cuando se administra este medicamento durante el embarazo puesto que la exposición sistémica al ozenoxacino es insignificante. Ozanex se puede utilizar durante el embarazo. **Lactancia:** Se desconoce si ozenoxacino se excreta en la leche materna. La excreción de ozenoxacino en la leche no se ha estudiado en modelos animales. No se prevén efectos en niños lactantes puesto que la exposición sistémica a ozenoxacino en madres en período de lactancia es insignificante. Ozanex crema puede ser utilizado durante la lactancia. Como precaución, se recomienda evitar la aplicación de Ozanex crema en la zona del pecho para evitar que el niño/recién nacido lactante pueda ingerir el fármaco de forma involuntaria. **Fertilidad:** No hay datos sobre los efectos de ozenoxacino en la fertilidad en humanos. No se han observado efectos relacionados con el tratamiento sobre la fertilidad masculina o femenina en los estudios realizados en animales. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de Ozanex sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas:** **Resumen del perfil de seguridad:** En los estudios clínicos realizados en 559 pacientes con infecciones cutáneas superficiales tratados con la crema de ozenoxacino, la reacción adversa notificada con más frecuencia fue irritación en el lugar de aplicación, que afectó a menos del 1% de los pacientes. No se notificaron problemas de seguridad significativos durante los estudios clínicos. **Tabla de reacciones adversas:** Se ha utilizado la convención siguiente para la clasificación de la 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). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clase de órgano, aparato o sistema	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Irritación en la zona de aplicación
	Prurito en la zona de aplicación

Población pediátrica: No se notificaron reacciones adversas en la población pediátrica durante el programa de investigación clínica. Se prevé que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en la población pediátrica sean los mismos que los esperados en la población adulta. **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: HYPERLINK "http://www.notificaRAM.es" www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis:** Cualquier signo o síntoma de sobredosis, por vía tópica o por ingestión accidental, debe tratarse de forma sintomática. No se conocen antídotos específicos. **6. Datos farmacéuticos: 6.1 Lista de excipientes:** Estearato de macrogol, monopalmitoestearato de etilenglicol, macroglicéridos de oleoilo, octildodecanol, alcohol estearílico, propilenglicol, ácido benzoico (E-210), agua purificada. **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Periodo de validez:** Tubo sin abrir: 3 años. Estabilidad en uso, tras la primera apertura: 45 días. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Tubo de aluminio con un tapón de rosca blanco. El tubo tiene una resina interna epoxifenólica y un sellador en el extremo del tubo. Ozanex está disponible en tubos que contienen 10 g de crema. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Una vez abierto, el tubo se puede reutilizar para un segundo tratamiento, siempre que no se haya superado el periodo de validez de uso de 45 días. 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. Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3). **7. Titular de la autorización de comercialización:** Ferrer Internacional, S.A. Gran Vía Carlos III, 94. 08028 – Barcelona. España. **8. Número(s) de autorización de comercialización:** 82357-ES/H/0414/001/DC. **9. Presentaciones y PVP (IVA): C.N.:** 718752 - 3 – **OZANEX 10 MG/G CREMA**, 1 tubo de 10 g – **Envase Normal:** PVP/IVA=18,73 €. Ficha técnica completa a disposición de la clase médica. **10. Fecha de la primera autorización :** 30 de Agosto de 2017. **11. Fecha de revisión del texto de la ficha técnica:** Febrero 2017. **12. Condiciones de prescripción y dispensación:** con receta médica. Financiado por el SNS. Aportación Normal.

Bibliografía: **1.** Yamakawa T, Mitsuyama J, Hayashi K. In vitro and in vivo antibacterial activity of T-3912, a novel non-fluorinated topical quinolone. J Antimicrob Chemother. 2002 Mar;49(3):455-65. **2.** Gropper S, Albareda N, Chelius K, Kruger D, Mitha I, Vahed Y, Gani M, García-Alonso F; Ozenoxacin in Impetigo Trial Investigators Group. Ozenoxacin 1% cream in the treatment of impetigo: a multicenter, randomized, placebo- and retapamulin-controlled clinical trial. Future Microbiol. 2014;9(9):1013-23. **3.** García-Castillo M, Tato M, García-Alonso F, Gargallo-Viola D, Cantón R. Ozenoxacin antibacterial activity against worldwide Gram-positive bacteria causing skin and soft tissue infections. Poster presented at ECCMID. 9-12 April. Amsterdam, Netherlands; 2016. **4.** Ficha Técnica Ozanex. Agosto 2017. (consultado 19 de Marzo de 2018) Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82357/FichaTecnica_82357.html. **5.** López Y, Tato M, Espinal P, García-Alonso F, Gargallo-Viola D, Cantón R, Vila J. In vitro selection of mutants resistant to ozenoxacin compared with levofloxacin and ciprofloxacin in Gram-positive cocci. J Antimicrob Chemother. 2015 Jan;70(1):57-61. **6.** Gropper S, Albareda N, Santos B, Febraro S. Systemic bioavailability, safety and tolerability of topical ozenoxacin in healthy adult volunteers. Future Microbiol. 2014;9(8 Suppl):S11-6. **7.** Gropper S, Cepero AL, Santos B, Kruger D. Systemic bioavailability and safety of twice-daily topical ozenoxacin 1% cream in adults and children with impetigo. Future Microbiol. 2014;9(8 Suppl):S33-40



NOTAS CLÍNICAS

Síndrome celulitis-adenitis por «*Streptococcus agalactiae*» en gemelos

B. Moreno Sanz-Gadea, et al.

Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

La sepsis tardía por *Streptococcus agalactiae*, o *Streptococcus* del grupo B (SGB), es una entidad que aparece entre los 7 días y 3 meses de edad y que suele manifestarse como bacteriemia/sepsis sin foco; no obstante, puede aparecer a modo de infección local, como en el caso del síndrome celulitis-adenitis. Los autores describen 2 casos clínicos en hermanos gemelos con aparición de sepsis tardía por SGB acompañado de síndrome celulitis-adenitis con un intervalo de separación de 3 semanas.

Palabras clave: Sepsis de inicio tardío, síndrome celulitis-adenitis, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* grupo B, gemelos.

Miositis aguda benigna de la infancia secundaria a una infección por el virus influenza A subtipo H1N1

M.C. Vicho González, et al.

Hospital Materno Infantil de Badajoz

La miositis aguda es una complicación de la infección por el virus influenza. Clínicamente predomina el dolor en las extremidades inferiores con impotencia funcional y sin afectación de los reflejos osteotendinosos, que acompaña a los síntomas de la infección gripal. Asocia una elevación de la creatina-fosfoquinasa (CPK) y otras enzimas musculares. La miositis aguda benigna es una entidad infradiagnosticada que debe tenerse presente en los niños con mialgias en época epidémica. Se trata de una entidad autolimitada, con resolución espontánea, por lo que un diagnóstico adecuado evita la realización de pruebas innecesarias, como ocurrió en los 2 casos que nos presentan los autores.

Palabras clave: Miositis aguda benigna, virus influenza A/H1N1, mialgia, hiperCKemia, resolución espontánea.

Manejo de la pancreatitis aguda grave en niños. Serie de 3 casos

D. Folgado Toledo, et al.

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

La pancreatitis aguda es una entidad poco frecuente en la población pediátrica, cuya incidencia ha aumentado en las últimas dos décadas. En este artículo los autores describen su experiencia en una unidad de cuidados intensivos pediátrica de 3 casos clínicos con esta afección. El objetivo de los autores ha sido destacar la importancia de un alto nivel de sospecha clínica ante un cuadro de dolor abdominal que permita un diagnóstico precoz y la rápida instauración de un tratamiento adecuado en estos casos, así como incidir en los puntos más importantes de su manejo.

Palabras clave: Pancreatitis aguda, hiperamilasemia, hiperlipasemia, fluidoterapia, manejo terapéutico.

Lumbalgia en un caso de púrpura de Schönlein-Henoch: de hallazgo incidental a complicación infrecuente

A. Lorenzo Chapatte, et al.

Facultad de Medicina de la Universidad de Oviedo. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) es una vasculitis de pequeños vasos sanguíneos, mediada inmunológicamente, aunque su patogenia exacta aún es desconocida. Se caracteriza por la presencia de púrpura cutánea palpable, afectación articular y gastrointestinal, pero el pronóstico a largo plazo estará determinado por la aparición de alteraciones renales. Los autores describen el caso de una niña diagnosticada de PSH, que asoció desde el inicio del cuadro un intenso dolor lumbar sin antecedente traumático previo, y fue diagnosticada tardíamente de hematoma muscular abdominal. La rareza de esta complicación en la PSH infantil puede dificultar su diagnóstico precoz y su correcta interpretación.

Palabras clave: Púrpura, Schönlein-Henoch, muscular, hematoma

Y, como en cada número, nuestra sección BIBLIOGRAFÍA COMENTADA

Coordinada por la Dra. María José Galiano Segovia, pediatra del Centro de Salud María Montessori (Leganés, Madrid), en esta sección dos expertos pediatras comentan dos artículos de reciente aparición en la bibliografía científica de referencia.

Ciguatera y consumo de pescado

J. Fleta Zaragozano

Pediatra. Doctor en Veterinaria. Facultad de Ciencias de la Salud. Zaragoza

Resumen

En este artículo se describen las características del organismo productor de la ciguatera, su agente tóxico y su distribución en el mundo. Se comentan los síntomas de la enfermedad y los posibles tratamientos. Se incide en el hecho de que es una enfermedad rara en nuestro medio, pero se empieza a generalizar debido a los viajes internacionales a países endémicos, el comercio internacional e incluso el cambio climático.

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

Palabras clave

Ciguatoxina, intoxicación, síntomas gastrointestinales

Abstract

Title: Ciguatera and fish consumption

It describes the characteristics of the organism producing the ciguatera, the toxic and its distribution in the world. Symptoms of the disease and possible treatments are discussed. It is affected by the fact that it is a rare disease in our environment but is beginning to generalize due to international travel to endemic countries, international trade and even climate change.

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

Keywords

Ciguatoxin, intoxication, gastrointestinal symptoms

Introducción

La ciguatera es una enfermedad autolimitada producida por la ingesta de determinados pescados que contienen ciguatoxina; su envenenamiento en seres humanos, especialmente en niños, produce alteraciones gastrointestinales, neurológicas y, ocasionalmente, cardiovasculares.

El origen del término es la palabra *cigua*, nombre vulgar del gastrópodo *Cittarium pica* o *Livonia pica*, comúnmente consumido en el área del Caribe, particularmente en cebiche, que se ha relacionado como causa de la ciguatera. La palabra «ciguatera» fue empleada en 1787 por el biólogo Antonio Parra en su descripción de una intoxicación con *L. pica*, y luego por el naturalista cubano Felipe Poey para describir casos similares. En la década de 1950 se propuso la hipótesis de que la toxina era introducida en la cadena alimentaria por peces herbívoros que consumían microalgas tóxicas, y que, a su vez, eran consumidos por peces depredadores mayores. Posteriormente se identificó y se aisló la ciguatoxina, y se descubrió su estructura química y la de su precursor en el dinoflagelado *Gambierdiscus toxicus*^{1,2}.

La reciente generalización de esta enfermedad por todo el mundo, especialmente en Europa y en nuestro país, así como la dificultad para establecer su diagnóstico y tratamiento, hacen que su divulgación en nuestro medio sea de carácter prioritario. En la presente revisión se describen el agente causal de

esta afección, su distribución y frecuencia, la clínica y los posibles tratamientos.

Agente causal

Los dinoflagelados forman parte de un diverso grupo de organismos microscópicos, y normalmente unicelulares, que se clasifican como protistas, es decir, organismos celulares que no se pueden clasificar estrictamente como hongos, plantas o animales. Generalmente, tienen 2 flagelos de diferente tamaño, que usan para la locomoción y causan la característica trayectoria natatoria en espiral. Algunos dinoflagelados son fotosintéticos y de vida libre, otros son autotróficos y/o simbióticos con protozoos y animales marinos, y algunos son depredadores³.

A veces, grandes floraciones de dinoflagelados confieren un color rojizo a las aguas y crean las conocidas «mareas rojas». La marea roja de Florida la causa principalmente el dinoflagelado *Karenia brevis*, mientras que en la parte norte de la costa occidental de Norteamérica el mayor culpable es otro dinoflagelado, conocido como *Alexandrium fundyense*. La especie más frecuentemente asociada con la ciguatera es el dinoflagelado fotosintético *Gambierdiscus toxicus*. Esta especie normalmente vive entre las algas mayores o en la superficie de corales muertos. Aunque puede dispersarse a nuevas regiones entre algas flotantes, esta especie no forma parte de las mareas rojas⁴ (figura 1).

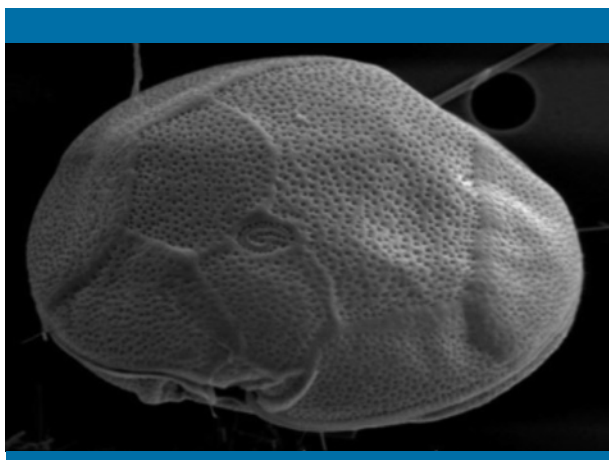


Figura 1. El dinoflagelado *Gambierdiscus toxicus*. Disponible en: <https://microbiologiageneraluvg.wordpress.com/2013/08/31/la-ciguatera/>

La toxina y su transmisión

La cadena de envenenamiento con ciguatera comienza cuando los animales herbívoros consumen los dinoflagelados y sus toxinas, concentran y transforman las toxinas en sus cuerpos, y las pasan a eslabones más altos en las cadenas tróficas, usualmente con más acumulación y concentración asociadas a cada paso. Se conocen más de 400 especies marinas en 60 familias diferentes, preferentemente peces de arrecifes coralinos que acumulan ciguatoxinas. Entre ellas, debido a su popularidad como alimento, cabe destacar la barracuda, algunos pargos, los sargos y algunos meros. Rara vez los consumidores primarios, entre los que se incluyen peces e invertebrados herbívoros, pueden causar ciguatera⁵.

El riesgo de contraer ciguatera varía ampliamente, aun dentro de una sola especie, en función de la frecuencia de consumo de ciguatoxinas, la tasa de consumo, la capacidad de absorber, metabolizar y eliminar las toxinas, y la tasa de

crecimiento del animal. Dentro de la misma especie, la proporción de animales tóxicos tiende a crecer con el tamaño, ya que los ejemplares más viejos y grandes han tenido más tiempo para consumir y acumular las toxinas en sus tejidos^{6,7}.

Existen diferentes formas de toxinas producidas por los dinoflagelados, que pueden variar según la especie y la ubicación geográfica. Algunas de ellas, como las maio toxinas, son excretadas y causan problemas sólo si se consumen los intestinos de peces infectados. Por el contrario, las ciguatoxinas tienden a acumularse en varios tejidos, incluidos los de los músculos y órganos internos. Las ciguatoxinas son muy estables, extremadamente potentes y resistentes al frío y al calor, por lo que cocinar o congelar los peces o mariscos no las destruyen. El pescado contaminado tiene una apariencia, una textura y un sabor normales. El pez no se afecta por las toxinas, pero sí varias especies de mamíferos, aves, reptiles, anfibios e insectos (figura 2).

Distribución y frecuencia

La ciguatera es endémica en ambientes marinos tropicales y aparece entre los 35° N y 35° S de latitud. En el Atlántico es común en Florida, las Bahamas, el Caribe (particularmente en Cuba), República Dominicana, Haití y Puerto Rico. En el Pacífico es frecuente en Polinesia Francesa, Filipinas, Hawái y Australia. En el océano Índico, la ciguatera se presenta comúnmente en Madagascar y las Seychelles, pero también se ha encontrado en las Maldivas. Hay que resaltar que los peces y mariscos importados de estos sitios pueden causar ciguatera en cualquier parte del mundo⁸.

La frecuencia de ciguatera varía ampliamente, en parte debido a que muchos casos están mal diagnosticados o no declarados. Por ejemplo, los Centers for Disease Control and Prevention de Estados Unidos estiman que sólo el 2-10% de los casos de ciguatera se declaran, y se estima que su número real anual es, por lo menos, de 50.000⁹.

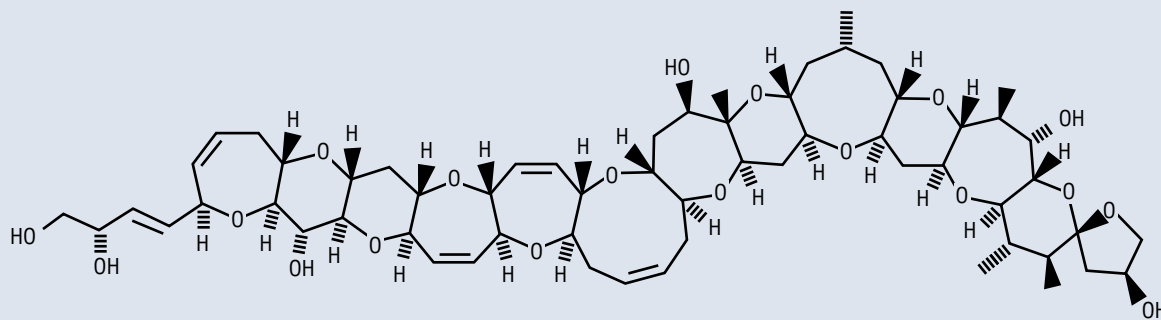


Figura 2. Estructura química de una forma de ciguatoxina. Disponible en: <http://fundacionio.org/viajar/enfermedades/ciguatera.html>

En Estados Unidos se reportaron 60 brotes y 205 casos entre 1993 y 1997; los promedios en Hawái fueron 8 brotes y alrededor de 30 casos por año entre 1990 y 1998, mientras que en Florida los promedios fueron 5 brotes y unos 20 casos por año entre 1994 y 2003^{10,11}.

Debido al aumento del consumo de pescado, al comercio internacional y al turismo, esta enfermedad se ha extendido a otras zonas del mundo, incluidos los países mediterráneos. Otros autores consideran que la globalización y el cambio climático, que eleva la temperatura de nuestras aguas, influyen también en este fenómeno, e incluso se cree que los grandes barcos podrían haber arrastrado los dinoflagelados. En Alemania se han detectado casos al consumir pargo y sargo importado de países tropicales. En Canarias se han detectado algunos brotes producidos por el consumo de mero y medregal, así como en Barcelona, en personas que habían visitado países tropicales. No obstante, en nuestro medio sigue siendo una enfermedad muy rara¹².

Manifestaciones clínicas

La enfermedad está causada por la ingestión de grandes peces carnívoros, como barracudas, tiburones, percas y otros, contaminados por las toxinas. La ciguatoxina produce un bloqueo de los canales de sodio que es el responsable de la sintomatología. La intoxicación por ciguatera (CIE-10: T61.0) produce síntomas gastrointestinales, como diarrea y vómitos, que son los primeros en aparecer y pueden acabar en deshidratación y *shock*. Otros síntomas relacionados con esta intoxicación incluyen la salivación excesiva y los dolores abdominales. Los síntomas neurológicos aparecen después de los gastrointestinales, e incluyen los siguientes: hipersensibilidad al frío, inversión de las sensaciones de frío y calor (lo caliente se siente frío y lo frío caliente), entumecimiento o cosquilleo en las extremidades y/o en los labios, mareo, ataxia, temblores, rigidez en los músculos, hipersensibilidad en los pezones, depresión, prurito y dolor muscular. Ciertos pacientes también se quejan de debilidad, mal sabor de boca y visión difusa. A veces también se observan síntomas cardíacos, como bradicardia y taquicardia, así como hipertensión, especialmente en los pacientes de mayor edad o con sobrepeso¹³.

La presentación de los síntomas es usualmente rápida, de 1 a 3 horas, tras consumir el pescado contaminado, pero puede demorarse hasta 12 horas o más. Normalmente los síntomas duran 2 o 3 semanas, pero algunos se pueden hacer crónicos y prolongarse más de 1 año. La patología que presentan los niños de corta edad es especialmente grave, cuya mortalidad se estima en un 5%.

Diagnóstico

Existen pruebas que permiten detectar ciguatera en los peces y mariscos; la más común es el bioensayo de ratón, pe-

ro los procedimientos son complicados y se puede tardar más de 4 días en obtener resultados. Se han desarrollado algunas pruebas de campo más simples y rápidas para detectar las toxinas, pero su eficacia no se ha probado, o han producido un número demasiado grande de resultados erróneos. Otras pruebas que podrían dar resultados más rápidos están en proceso de desarrollo por parte de entidades privadas y gubernamentales, incluida una a cargo de la Food and Drug Administration de Estados Unidos. Un gran obstáculo en el desarrollo de pruebas rápidas y efectivas es el problema de muestreo creado por la alta variación intra/interespecie en los niveles de toxinas.

Tampoco existen pruebas diagnósticas precisas en casos de envenenamiento con ciguatoxinas. En la actualidad, el diagnóstico se basa en los síntomas y en la historia inmediata de consumo de alimentos del paciente, especialmente de determinados pescados³.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para la ciguatera. La descontaminación del tracto gastrointestinal con carbón activado, 1 g/kg de peso, puede ser beneficiosa si se hace dentro de las 3-4 horas tras la ingestión de la toxina, y el uso de antieméticos puede controlar los vómitos. El reemplazo de volumen circulatorio con Ringer lactato o suero salino es esencial para contrarrestar la pérdida de fluidos causada por los vómitos y la diarrea, y el uso de atropina se recomienda como tratamiento para la bradicardia. También se pueden administrar analgésicos para controlar los dolores y antihistamínicos para reducir el prurito. La efectividad de otros medicamentos no está garantizada.

El uso de manitol ya es bastante común en el tratamiento de la ciguatera tras comprobar que su administración i.v. produce una mejoría significativa de los síntomas del paciente; sin embargo, aún se desconoce su modo de acción. Se emplea al 20%, en dosis de 1 g/kg/día (en 1 h de perfusión)¹⁴.

Prevención

El riesgo de contraer ciguatera es usualmente escaso, pero la única manera segura de evitar el envenenamiento es no comer peces o mariscos provenientes de zonas tropicales y de gran tamaño, especialmente los que superen los 2 kg de peso. Sin embargo, con frecuencia esto no es posible ni práctico. El riesgo también se puede disminuir evitando el consumo de los órganos internos del pescado, como el hígado, el cerebro y las gónadas, donde más frecuentemente se acumulan las toxinas.

En algunos países europeos, incluido España, se han iniciado proyectos con el fin de detectar la presencia de esta toxina en peces de los mares de nuestro entorno, así como campañas de información en los centros sanitarios que ayuden a identificar los posibles síntomas. ■

Bibliografía

1. Murata M, Legrand MA, Ishibashi Y, Yasumoto T. Structure of ciguatoxin and its congener. *J Amer Chem Soc.* 1989; 111: 8.929-8.931.
2. Scheuer PS, Takahashi W, Tsutsumi J, Yoshida T. Ciguatoxin: isolation and chemical nature. *Science.* 1967; 155: 1.267-1.268.
3. Rey JR. ENY-741S (IN747). UF/IFAS Extension, Entomology and Nematology Department, Florida Medical Entomology Laboratory, Vero Beach, FL 32962. 2014.
4. Chateau-Defat ML, Chinain M, Cerf N. Seawater temperature *Gambierdiscus* spp. Variability and incidence of ciguatera poisoning in French Polynesia. *Harmful Algae.* 2005; 4: 1.053-1.062.
5. Bruslé J. Ciguatera fish poisoning: a review. Sanitary and economic aspects. París: Les Editions INSERM, 1997.
6. Kelly AM, Kohler CC, Tindall DR. Are crustaceans linked to the ciguatera food chain? *Environ Biol Fish.* 1992; 33: 275-286.
7. Lange WR. Ciguatera toxicity. *Am Fam Phy.* 1987; 35: 177-182.
8. Yasumoto T, Nakajima I, Bagnis R. Finding a dinoflagellate as a likely culprit of ciguatera. *Bull Jpn Soc Sci Fish.* 1977; 43: 1.021-1.026.
9. Sheperd SM. Infectious and toxic illness from fish and shellfish ingestion (II). *Passport Health.* 2007; 10: 1.
10. Nesheim MC, Yaktine AL, eds. *Seafood choices: balancing benefits and risks.* National Academies of Science, Committee on Nutrient Relationships in Seafood: selections to balance benefits and risks. Washington, DC: The National Academies Press, 2007.
11. CDC. Surveillance for foodborne-disease outbreaks. United States, 1998-2002. *MMWR.* 2006; 55(SS-10): 1-34.
12. Gascón J, Macià M, Oliveira I, Corachán M. Intoxicación por ciguatoxina en viajeros. *Med Clin (Barc).* 2003; 120: 777-779.
13. Izquierdo M, Avellaneda A. Intoxicación por ciguatera. En: *Enfermedades raras. Un enfoque práctico.* Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Instituto de Salud Carlos III, 2004.
14. Palafox NA, Jain LG, Pinano AZ, Gulick TM. Successful treatment of ciguatera fish poisoning with intravenous mannitol. *JAMA.* 1988; 259: 2.740-2.742.

TU REVISTA DE PEDIATRÍA
AÚN MÁS ACCESIBLE



@actapediatrica



facebook.com/ActaPediatria

ENTRA EN

www.actapediatrica.com

y regístrate gratuitamente

Meningitis y responsabilidad profesional médica en pediatría: ¿en qué podemos mejorar?

M. Arumí¹, E.L. Gómez-Durán^{1,3}, C. Martín-Fumadó^{1,2,4}, J. Benet-Travé^{1,5}, J. Arimany-Manso^{1,6}

¹Servicio de Responsabilidad Profesional. Área de Praxis. Colegio de Médicos de Barcelona. Consejo de Colegios de Médicos de Cataluña. Barcelona. ²Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universitat Internacional de Catalunya. Barcelona. ³Unidad de Psiquiatría. Hestia Group. Barcelona. ⁴Institut de Medicina Legal i Ciències Forenses de Catalunya. Departament de Justícia. Barcelona. ⁵Regió Sanitària Barcelona. CatSalut. Barcelona. ⁶Unidad de Medicina Legal y Forense. Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona. Barcelona

Resumen

Introducción: La meningitis es un problema de salud pública con repercusiones en materia de responsabilidad profesional médica (RPM), de especial interés en pediatría. El estudio de las reclamaciones permite guiar las posibles mejoras en seguridad clínica.

Metodología: Se analizaron las características clínicas, microbiológicas y jurídicas de las reclamaciones relacionadas con la meningitis, interpuestas ante el Consejo de Colegios de Médicos de Cataluña entre 1988 y 2014, junto con el estudio descriptivo y analítico de los casos.

Resultados: Se analizaron 53 casos (1,96 casos/año) con una tasa de RPM del 24,53%. Los casos implicaron con frecuencia a menores (54,7%), con un diagnóstico inicial de síndrome febril inespecífico (45,5%). La tasa de RPM fue significativamente mayor en los casos relacionados con la cirugía, si no se producía el fallecimiento del paciente y si existía defecto de asepsia. Los microorganismos más comunes fueron *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*.

Conclusiones: La asistencia a la meningitis es un campo que requiere mejoras en seguridad clínica en pediatría, si bien resulta especialmente evidente la necesidad de revisar ciertos aspectos, como la asepsia en la anestesia y la cirugía.

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

Palabras clave

Meningitis, responsabilidad profesional médica, reclamación, seguridad clínica

Abstract

Title: Meningitis and professional medical liability in pediatrics: How can we improve?

Introduction: Meningitis is a public health problem with implications for medical professional liability (MPL) of special interest for pediatricians. The study of claims potentially guides improvements in clinical safety.

Methods: We analyzed the clinical, microbiological and legal characteristics of the complaints related to meningitis filed against the Council of Physicians' Colleges of Catalonia between 1988 and 2014, with a descriptive and analytical study of the cases.

Results: We analyzed 53 cases (1.96 cases per year) with a MPL rate of 24.53%. The cases frequently involved minors (54.7%), with an initial diagnosis of non-specific febrile syndrome (45.5%). The MPL rate was significantly higher in cases related to surgery, when death did not occur and when asepsis defect existed. The most common microorganisms were *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae*.

Conclusions: Pediatric care of meningitis needs improvements in clinical safety, but results highlight the risk of other areas such as those related to asepsis in anesthesia and surgery.

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

Keywords

Meningitis, medical liability, claim, patient safety

Introducción

La meningitis es aún un problema relevante en la salud pública, sobre todo en el ámbito de la pediatría, y las reclamaciones por presuntos defectos de praxis en su asistencia constituyen una

preocupación internacional^{1,2}. Las meningitis de origen vírico suelen ser benignas, mientras que las bacterianas pueden causar secuelas graves o la muerte del paciente³. Los microorganismos bacterianos más comunes causantes de meningitis son *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae* en niños,

Fecha de recepción: 3/04/17. Fecha de aceptación: 18/01/2018.

Correspondencia: E.L. Gómez-Durán. Servicio de Responsabilidad Profesional. Colegio de Médicos de Barcelona. P.º Bonanova, 47. 08017 Barcelona. Correo electrónico: elgomezdurán@comb.cat

aunque también en adultos^{4,5}. Los eventos adversos en la asistencia de cuadros de meningitis pueden dar lugar a reclamaciones por una presunta responsabilidad médica, especialmente el retraso diagnóstico en pediatría^{1,6-8}.

Este estudio analiza las variables clínicas, microbiológicas y jurídicas en las reclamaciones relacionadas con la meningitis, interpuestas ante el Consejo de Colegios de Médicos de Cataluña (CCMC), que permiten identificar las posibles áreas de mejora en seguridad clínica.

Método

El CCMC dispone de un modelo propio de aseguramiento de la responsabilidad profesional médica (RPM) que registra las reclamaciones a facultativos asegurados desde 1986. El presente estudio analiza las reclamaciones relacionadas con la meningitis entre 1988 y 2014. Se extrajo la información clínica, microbiológica y jurídica, a partir del estudio descriptivo y analítico bivariable de la muestra, mediante el paquete estadístico SPSS 19.0.

Resultados

Se localizaron 60 casos en que el paciente fue diagnosticado de meningitis; sin embargo, se excluyeron 7 de ellos, en los que la alegación de defecto de praxis no estaba relacionada con la asistencia al cuadro clínico (p. ej., lesiones tras una caída de la camilla) o no se disponía de las variables esenciales de este estudio. Esta incidencia estimada de 1,96 casos al año supone un 0,62% de las reclamaciones durante el periodo de estudio (8.489 reclamaciones por presunta RPM).

Los casos implicaron con frecuencia a menores de edad (54,7%), atendidos por pediatras (33,96%), en el área de urgencias (37,7%) con un diagnóstico inicial inespecífico de síndrome febril (45,5%) (tabla 1).

De los 53 casos estudiados, 42 correspondían a una meningitis bacteriana, 8 fueron causados por una meningitis aséptica o vírica, y en 3 expedientes no se disponía de información sobre el patógeno implicado. En la tabla 2 se reflejan los microorganismos implicados en las reclamaciones y su relación con las variables más importantes.

Existió RPM, ya sea por condena judicial o acuerdo extrajudicial, en un 24,53% de los casos (n= 13). El análisis bivariable de los expedientes se muestra en la tabla 1. La tasa de RPM resulta significativamente mayor en los casos en que el origen de la infección se relacionaba con un procedimiento quirúrgico (p= 0,007), cuando se producían secuelas pero no el fallecimiento del paciente (p= 0,04), y según las causas de la infección (p= 0,016), entre las que destaca el defecto de asepsia.

Discusión

La meningitis supone un reto clínico, ya sea porque el diagnóstico temprano se complica con manifestaciones inespecíficas o por su complejidad terapéutica⁹. Sin embargo, su identificación temprana, el tratamiento precoz y el traslado del paciente a una unidad de cuidados intensivos aumentan las probabilidades de supervivencia y reducen las secuelas⁹, por lo que un retraso diagnóstico puede tener consecuencias en materia de RPM. La relevancia de los posibles defectos de praxis en la asistencia a casos de meningitis, pese a una baja frecuencia de reclamación respecto a otras patologías, queda subrayada por la implicación de menores (54,7%) y la gravedad de sus consecuencias (secuelas neurológicas graves o fallecimiento).

La pediatría no se encuentra entre las especialidades más reclamadas en nuestro entorno¹⁰, pero la muerte y las lesiones de los pacientes tras la asistencia médica siempre pueden ser motivo de litigios, concurra o no un defecto de praxis, especialmente cuando afecta a menores. En nuestro análisis de los casos se identificó una tasa de RPM del 24,53%, superior a la media del global de la muestra de origen de reclamaciones en medicina¹⁰. La tasa de RPM en los casos pediátricos resultó aún más elevada (29,2%), si bien no se detectaron diferencias significativas según el paciente fuera o no pediátrico. La tasa de RPM sí resultó significativamente superior en los casos supervivientes (11 de 32 [34,37%]) que en relación con el fallecimiento del paciente (2 de 21 [9,5%]). En 9 de estos casos el paciente sufrió secuelas permanentes, tratándose en 5 casos de un menor (un 55,55% de los perjudicados con secuelas), con el enorme padecimiento en años de vida que ello supone.

Nuestros resultados coinciden con los de otros estudios que apuntan una tendencia a reclamar más y una mayor tasa de indemnización en los casos en que el afectado es un niño^{1,2,11,12}, y subrayan, a su vez, la relevancia de la asistencia de cuadros de meningitis en el ámbito pediátrico como área de riesgo respecto a la RPM.

Sobre los patógenos implicados, en los casos de infecciones no relacionadas con una intervención quirúrgica (IQ), el microorganismo más común causante de meningitis es *N. meningitidis* (en niños especialmente), seguido por *S. pneumoniae*, aunque depende del origen de la infección^{6,13}. Los resultados obtenidos son parecidos a los de otros estudios previos, que mostraban un predominio de *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* como causantes de la meningitis^{1,2,14}. Sin embargo, en nuestro análisis se registró el mismo número de casos por *N. meningitidis* que por *S. pneumoniae* (n= 10 en ambos). Además, el 65% de estas infecciones se produjeron en pacientes menores de edad (13 de 20), lo que subraya la relevancia de *S. pneumoniae* en relación con un posible resultado adverso en la población pediátrica, pese a la asistencia médica, y obliga a los facultativos, especialmente a los pediatras, a tener presente dicho germen.

Por otro lado, las infecciones nosocomiales son relativamente comunes en la actualidad, ya sean derivadas de una IQ, re-

TABLA 1

Análisis de las reclamaciones por meningitis registradas en el CCMC (1988-2014)

<i>Variables</i>	<i>Casos (53) n (%)</i>	<i>RPM (13 casos) n (% sobre subgrupo)</i>	χ^2
Sexo			
• Mujer	25 (47,2)	8 (32)	0,232
• Varón	28 (52,8)	5 (17,9)	
Edad			
• Menor de edad	29 (54,7)	7 (29,2)	0,475
• Adulto	24 (45,3)	6 (20,7)	
Especialidad en el acto médico			
• Anestesiología y reanimación	6 (11,32)	3 (50)	
• Cirugía ortopédica y traumatología	1 (1,89)	1 (100)	
• Estomatología	1 (1,89)	0 (0)	
• Medicina del trabajo	1 (1,89)	1 (100)	
• Medicina familiar y comunitaria	1 (1,89)	0 (0)	0,212
• Medicina general	4 (7,55)	0 (0)	
• Medicina interna	7 (13,2)	2 (28,6)	
• Neurocirugía	2 (3,77)	1 (50)	
• Neurología	3 (5,66)	0 (0)	
• Obstetricia y ginecología	4 (7,55)	2 (50)	
• Otorrinolaringología	4 (7,55)	0 (0)	
• Pediatría y áreas específicas	18 (33,96)	3 (16,7)	
• Urología	1 (1,88)	0 (0)	
Área asistencial			
• Consulta	11 (20,8)	5 (45,5)	0,020
• Curas intensivas	1 (1,9)	1 (100)	
• Domicilio	2 (3,8)	0 (0)	
• Planta de hospitalización	4 (7,5)	1 (25)	
• Quirófano	11 (20,8)	4 (36,4)	
• Sala de partos	4 (7,5)	2 (50)	
• Urgencias	20 (37,7)	0 (0)	
IQ			
• Sí	20 (37,7)	9 (45)	0,007
• No	33 (62,3)	4 (12,1)	
Diagnóstico inicial (casos no quirúrgicos)*			
• Síndrome febril	15 (45,5)	1 (6,7)	
• Amigdalofaringitis	4 (12,1)	1 (25)	
• Gastroenteritis	4 (12,1)	0 (0)	
• Ingreso para diagnóstico	2 (12,1)	1 (50)	
• Otitis	2 (6,1)	0 (0)	
• Broncopneumonitis	1 (3)	0 (0)	0,253
• Cetoacidosis y sepsis de origen urinario	1 (3)	0 (0)	
• Efectos secundarios de la medicación	1 (3)	1 (100)	
• Meningitis	1 (3)	0 (0)	
• Parálisis facial periférica	1 (3)	0 (0)	
• Sepsis bacteriana	1 (3)	0 (0)	

(continúa)

TABLA 1 (continuación)

Análisis de las reclamaciones por meningitis registradas en el CCMC (1988-2014)			
<i>Variables</i>	<i>Casos (53) n (%)</i>	<i>RPM (13 casos) n (% sobre subgrupo)</i>	χ^2
Diagnóstico final (casos no quirúrgicos)*			
• Meningitis bacteriana	30 (90,9)	3 (10)	0,238
• Meningitis aséptica	3 (9,1)	1 (33,3)	
Éxito			
• Sí	21 (39,6)	2 (9,5)	0,040
• No	32 (60,4)	11 (34,4)	
Éxito fulminante			
• Sí	12 (57,1)	1 (8,3)	0,830
• No	9 (42,9)	1 (11,1)	
Causa de meningitis			
• Infección	31 (58,5)	3 (9,7)	
• Infección debida a IQ	8 (15,8)	2 (25)	
• Defecto de asepsia	6 (11,3)	4 (66,7)	0,016
• Meningitis aséptica	4 (7,5)	2 (50)	
• Microbiota de la madre	4 (7,5)	2 (50)	

*Análisis realizado sobre los 33 casos no quirúrgicos. CCMC: Consejo de Colegios de Médicos de Cataluña; IQ: intervención quirúrgica; RPM: responsabilidad profesional médica.

TABLA 2

Análisis de los microorganismos implicados en las reclamaciones por meningitis registradas en el CCMC (1988-2014)

	<i>Casos (n= 50) n (%)</i>	<i>RPM (n= 13) n (%)</i>	<i>Éxito n (%)</i>	<i>Fulminante n (%)</i>	<i>Menor n (%)</i>	<i>Secuelas n (%)</i>	<i>IQ n (%)</i>	<i>Resistencias n (%)</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>	10 (18,9)	1 (10)	8 (80)	7 (70)	7 (70)	0 (0)	0 (0)	1 (10)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 (18,9)	1 (10)	4 (40)	2 (20)	6 (60)	5 (50)	2 (20)	3 (30)
<i>Streptococcus spp.</i>	9 (16,98)	2 (22,2)	3 (33,3)	2 (22,2)	6 (66,6)	4 (44,4)	6 (66,7)	2 (22,2)
<i>Listeria monocytogenes</i>	3 (5,7)	0 (0)	2 (66,7)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (5,7)	2 (66,7)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	3 (100)	2 (66,7)	2 (66,7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (3,8)	2 (100)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	2 (100)	2 (100)
<i>Escherichia coli</i>	1 (1,9)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (1,9)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2 (3,8)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	2 (100)	0 (0)	0 (0)
<i>Coxiella burnetii</i>	1 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0 (0)
Meningitis aséptica	8 (15,1)	3 (37,5)	2 (25)	1 (12,5)	3 (37,5)	2 (25)	5 (62,5)	–
Total	50 (100)	13 (100)	21 (100)	12 (100)	27 (100)	20 (100)	20 (100)	13 (100)

CCMC: Consejo de Colegios de Médicos de Cataluña; IQ: intervención quirúrgica; RPM: responsabilidad profesional médica.

lacionadas con pacientes inmunodeprimidos o con defectos de asepsia y/o higiene en alguno de los procedimientos^{5,6}. La significación estadística en la relación entre «presencia de RPM» y «reclamación debida a IQ» señala la relevancia del origen de la infección. De los 13 casos en que hubo RPM, 9 se debieron a una infección por anestesia o durante la IQ. Por tanto, aunque existen protocolos de asepsia y se ha subrayado la relevancia de la relación entre meningitis y anestesia^{7,8},

la meningitis debida a IQ sigue siendo un campo de mejora en la asistencia sanitaria. En los casos de meningitis debidos a IQ la variedad de microorganismos fue mayor que en la asistencia médica sin cirugía, con predominio de *Streptococcus* (*S. pneumoniae*, *S. viridans* y *S. agalactiae*). Dichos resultados se relacionan con la gran variedad de procedimientos de la muestra estudiada. Destaca el número de casos de *Streptococcus*, ya que según la literatura científica, en casos de IQ y anes-

tesia es más prevalente *S. aureus*^{6,14}. Es especialmente destacable la elevada tasa de RPM en los casos de meningitis debida a bacterias fecales (75%), un resultado esperado ya que su presencia (*Enterobacter cloacae* y *Serratia marcescens* en nuestros casos) se puede relacionar con la falta de asepsia en algún momento de la IQ.

La meningitis es aún un problema de salud pública, susceptible de mejoras en seguridad clínica, algunas evidentes, como las relacionadas con la asepsia en la anestesia y la cirugía, y otras que requieren una mayor reflexión al respecto, como las relacionadas con la pediatría. Si bien las recientes modificaciones en el calendario vacunal relacionadas con el neumococo y el meningococo pueden modificar el escenario actual, los pediatras deberían tener presentes los signos que aparecen más precozmente y saber reconocerlos para favorecer un diagnóstico más temprano⁹. Con frecuencia, el diagnóstico de estos cuadros resulta complejo y, dado que éste se relaciona con la instauración precoz del tratamiento^{15,16}, un retraso diagnóstico puede conllevar una reclamación y suponer RPM con elevadas cuantías indemnizatorias. El análisis de reclamaciones debe utilizarse para aumentar la seguridad del paciente en la asistencia en casos de meningitis, tal como ya ocurre en otras áreas¹⁷. ■

Bibliografía

1. Selbst SM, Friedman MJ, Singh SB. Epidemiology and etiology of malpractice lawsuits involving children in US emergency departments and urgent care centers. *Pediatr Emerg Care*. 2005; 21(3): 165-169.
2. Carroll AE, Buddenbaum JL. Malpractice claims involving pediatricians: epidemiology and etiology. *Pediatrics*. 2007; 120(1): 10-17.
3. Liechti FD, Grandgirard D, Leib SL. Bacterial meningitis: insights into pathogenesis and evaluation of new treatment options: a perspective from experimental studies. *Future Microbiol*. 2015; 10(7): 1.195-1.213.
4. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial meningitis in infants. *Clin Perinatol*. 2015; 42(1): 29-45.
5. Kim HI, Kim SW, Park GY, Kwon EG, Kim HH, Jeong JY, et al. The causes and treatment outcomes of 91 patients with adult nosocomial meningitis. *Korean J Intern Med*. 2012; 27(2): 171-179.
6. Kim HB. Nosocomial meningitis: moving beyond description to prevention. *Korean J Intern Med*. 2012; 27(2): 154-155.
7. Frikha N, Kaouch N, Gargouri F, Ouerghi S, Ben Ammar MS. Meningitis after spinal anesthesia. *Tunis Médicale*. 2014; 92(4): 278-282.
8. Gorce P, Varlet C, Ouaknine B, Pourriat JL. Meningitis after locoregional spinal anesthesia. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2000; 19(5): 375-381.
9. Morales D, Moreno L, Herranz M, Bernaola E, Martínez-Baz I, Castilla J. Enfermedad meningocócica invasiva en Navarra en la era de la vacuna conjugada antimeningocócica C. *An Pediatr (Barc)*. 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.12.001>
10. Arimany-Manso J, Gómez-Durán EL, Aubia-Marimón J. Las reclamaciones sobre responsabilidad profesional por especialidades en un escenario diferente al estadounidense. *Gac Sanit*. 2013; 27: 92-93.
11. Svider PF, Blake DM, Sahni KP, Folbe AJ, Liu JK, Baredes S, et al. Meningitis and legal liability: an otolaryngology perspective. *Am J Otolaryngol*. 2014; 35(2): 198-203.
12. Sen G, Keene J, Raine J. An analysis of successful litigation claims in childhood fatalities in England. *Eur J Pediatr*. 2012; 171(11): 1.657-1.660.
13. Brouwer MC, Tunkel AR, Van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23(3): 467-492.
14. Van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2010; 362(2): 146-154.
15. Piñeiro Pérez R, Gallego Gómez P, Mora Sitja M, Galán Arévalo S, González Gallardo, Muñoz Archidona C, et al. Meningoencefalitis herpética y sospecha de tuberculosis, ¿co infección, coincidencia o confusión? *Acta Pediatr Esp*. 2016; 74(9): 236-239.
16. Rodríguez López S, Piñeiro Pérez R, Pérez García MJ, López Dosil M, López López A, Cileruelo Ortega MK. Meningitis tuberculosa: un diagnóstico difícil que precisa un tratamiento precoz. *Acta Pediatr Esp*. 2013; 7(2): e39-e40.
17. Gómez-Durán EL, Lailla-Vicens JM, Arimany-Manso J. Seguridad clínica y responsabilidad profesional en ginecología y obstetricia. *Rev Esp Med Legal*. 2016; 42(4): 133-135.

Resultados de aplicar durante 13 años el protocolo de cribado universal de la hipoacusia en recién nacidos y estudio de los casos que no superan el cribado

F. Ruiz de la Cuesta¹, M. Juste Ruiz², E. Cortés Castell³

¹Otorrinolaringólogo. Hospital General Universitario de Alicante. ²Pediatra. Hospital Clínico Universitario San Juan de Alicante. Sant Joan d'Alacant (Alicante). ³Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica. Universidad Miguel Hernández. Alicante

Resumen

Introducción: La detección precoz de la hipoacusia permite realizar un tratamiento temprano de los pacientes mejorando significativamente su pronóstico. Con este objetivo se implantó en la Comunidad Valencia el programa de cribado universal de la hipoacusia neonatal.

Material y métodos: Se realizó un estudio de los resultados de dicho cribado desde su implantación en enero de 2002 hasta diciembre de 2014, es decir, durante 13 años consecutivos. Posteriormente se revisaron todos los casos que no superaron el cribado.

Resultados: La cobertura del cribado alcanzó en pocos años a prácticamente el 100% de la población, con un total de recién nacidos cribados de 14.339. La tasa global de derivación a confirmación fue del 1%, y hubo un 0,7% de pérdidas. Se diagnosticaron 32 casos de hipoacusia neurosensorial (2,23/1.000 recién nacidos). Se estudiaron los casos que no superaron el cribado auditivo, y se halló una asociación entre diferentes variables, como los antecedentes familiares y la edad gestacional, con la presencia de hipoacusia neurosensorial bilateral.

Conclusiones: El programa de cribado de la hipoacusia neonatal requiere unos años para su total universalización y cumplir de forma fiable las recomendaciones de la Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia. Tras estudiar los casos que no superaron el cribado, se propone la edad gestacional como factor de riesgo para el desarrollo de hipoacusia. Asimismo, se considera que los neonatos con malformaciones craneofaciales se beneficiarían de ser remitidos directamente a una prueba de confirmación, así como de la realización de pruebas de imagen, por la alta probabilidad de presentar una patología malformativa asociada en el oído medio. Por otro lado, este ensayo permite recomendar la realización de un estudio cardiológico a los recién nacidos con diagnóstico de hipoacusia neurosensorial bilateral.

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

Palabras clave

Cribado neonatal, hipoacusia neurosensorial, otoemisiones acústicas, edad gestacional

Abstract

Title: Results of applying for 13 years the universal newborn hearing screening protocol and study of cases that do not pass the screening

Introduction: Early detection of hearing loss allows early treatment of these patients by significantly improving their prognosis. With this aim, the universal screening program for neonatal hearing loss was implemented in the Comunidad Valenciana.

Material and methods: The results of this screening are studied, from its implementation in January 2002 to December 2014 (13 consecutive years). Subsequently, all the cases that did not pass the screening were reviewed.

Results: The coverage of the screening reaches in a few years to practically 100% of the population, with 14339 of newborns being screened. The overall rate of referral to confirmation was 1% and there was 0.7% of losses. Thirty-two cases of neurosensory hearing loss were diagnosed (2.23/1000 newborns). We studied those cases that did not pass the auditory screening, finding an association between different variables such as family history of deafness and gestational age with the presence of bilateral sensorineural hearing loss.

Conclusions: The neonatal hearing loss screening program requires a few years to be fully universalized and can reliably fulfill the recommendations of Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia. After studying those cases that did not exceed the screening, gestational age is proposed as a risk factor for the development of hearing loss. Neonates with craniofacial malformations would also benefit from being referred directly to confirmatory test, as well as from the imaging test, due to the high probability of associated malformative pathology in the middle ear. On the other hand, this study allows the recommendation of a cardiological study to the newborns with diagnosis of bilateral sensorineural hearing loss.

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

Keywords

Neonatal screening, sensorineural hearing loss, acoustic otoemission, gestational age

Introducción

La hipoacusia es una causa más que conocida de déficit en el desarrollo de facultades inherentes al ser humano. En este sentido, numerosos estudios en los últimos años han demostrado las diferencias existentes entre los niños que reciben un tratamiento temprano de la hipoacusia con respecto a los niños en que el tratamiento se demora^{1,2}.

Siguiendo las pautas establecidas tanto por los organismos internacionales³⁻⁵ como nacionales⁶ para que el cribado auditivo en el recién nacido (RN) sea efectivo, se deben estudiar ambos oídos en, al menos, el 95% de los RN para detectar todos los casos con un déficit auditivo >40 dBHL en el mejor oído. Además, la tasa de falsos positivos deberá ser ≤3%, la de falsos negativos del 0% y la de remisión para un estudio audiológico ≤4%. Es importante realizar el diagnóstico antes de los 3 meses de edad, y el tratamiento definitivo no más tarde de los 6 meses.

Material y métodos

En este estudio se presentan los resultados obtenidos tras aplicar, durante 13 años consecutivos (desde su instauración en enero de 2002 hasta diciembre de 2014), un programa de cribado auditivo universal en el Hospital Clínico Universitario San Juan de Alicante a un total de 14.339 RN. Se han valorado las características del cribado y el cumplimiento de los estándares de calidad, y se revisaron todas las historias clínicas de los RN que no superaron el cribado y fueron remitidos para realizarles una prueba de confirmación.

El procedimiento de cribado se ha realizado mediante un dispositivo de otoemisiones acústicas transitorias (OEAT; Ecocheck, Otodynamics Ltd., Herts, Reino Unido), que genera un estímulo transitorio tipo clic de 80 ms de duración a 80 dB SPL, con una frecuencia de 21 clic/s. Se considera la prueba positiva (indicada como PASA) cuando el nivel de ruido es <39 dB SPL, si la estabilidad del estímulo en el tiempo supera el 70% y cuando los valores de intensidad están por encima de 5 dB del valor del ruido para, al menos, 3 frecuencias.

Siguiendo el protocolo recomendado por la Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia (CODEPEH)⁷, en los RN que no pasaban la primera prueba ésta se repetía 2-4 semanas después, y los que no pasaban esta segunda prueba eran citados en otras 2-4 semanas para repetirla. Los niños con una prueba normal en cualquiera de las 3 fases del cribado se consideraron no patológicos y fueron dados de alta, y todos los que no superaron la tercera prueba de cribado fueron remitidos a la consulta de ORL para la realización del estudio audiológico y etiológico. En este estudio no se han incluido los resultados de los potenciales evocados auditivos automáticos, al carecer de este medio diagnóstico en nuestro centro.

El estudio audiológico (o prueba de confirmación) fue realizado por el servicio de neurofisiología del hospital mediante

potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEATC) (Nihon Kohden EP/EMG Measuring System, Mod. MEB0104K) usando clics de 0,1 ms de duración. El resultado de esta prueba informaba de si existía hipoacusia o no, en qué oído, en qué grado y si presentaba características de hipoacusia de transmisión, neurosensorial o mixta.

El grado de hipoacusia se valoró, según la clasificación propuesta por el Bureau International d'Audiophonologie (BIAP) comúnmente aceptada, en leve (umbrales medios en 26-40 dB), moderada (41-70 dB), severa (71-90 dB), profunda (>90 dB) o cofosis (>120 dB).

Los datos obtenidos se procesaron con el paquete estadístico IBM-SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, 2000) versión 20.0 y el programa Epidat, versión 3.1. La significación estadística se consideró a partir de un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Al valorar la cobertura del programa de cribado de la hipoacusia infantil en el Hospital Clínico Universitario San Juan, se aprecia que ha habido una clara mejora a lo largo del tiempo. La cobertura media entre los años 2003 y 2006 fue del 37,3% (muy lejos del objetivo de un programa de cribado universal, que debería ser >95%). Pero desde 2008 hasta hoy siempre ha sido superior al 98%, con lo que se ha llegado a cubrir prácticamente al 100% de los RN, lográndose una importante universalización del proceso. El total de pérdidas, es decir, niños nacidos en nuestra área de salud pero que no concluyen el programa de cribado, está cifrado en el 0,7%.

Los resultados globales del programa de cribado (figura 1) indican que, de todos los RN incluidos, finalmente fueron remitidos a la fase de diagnóstico el 1,03%.

Tras la realización de la primera prueba (figura 2) se dio de alta al 90,9% de los niños (13.022 de 14.339), y tras la realización de la segunda prueba se dio de alta a un 84,5% (1.104 de 1.317). Al realizar la tercera prueba se dio de alta a un 27,1% de los niños (55 de 203), y el resultado en un 72,9% de los RN ($n = 148$) volvió a ser patológico, por lo que fueron derivados para una prueba de confirmación.

De los 148 casos (1% de los 14.339 RN cribados) que no superaron las 3 fases de cribado, a 138 se les realizó PEATC como prueba de confirmación, y no se consideró necesaria su realización en 10 pacientes por diferentes motivos clínicos.

De estos 138 casos, 37 (26,8%) fueron catalogados como normoacúsicos y 101 (73,2%) como hipoacúsicos; se encontró patología auditiva de cualquier tipo en 7,02/1.000 RN (101 de los 14.339 cribados), con una incidencia de hipoacusia neurosensorial (HNS) de 2,23/1.000 (tabla 1). De estos 101 RN con diagnóstico definitivo de hipoacusia, un 82% presentaba una hipoacusia moderada, un 10% una hipoacusia severa y un 8% una hipoacusia profunda. La hipoacusia era bilateral en 66 casos (65,3%) y unilateral en 35 (34,7%).

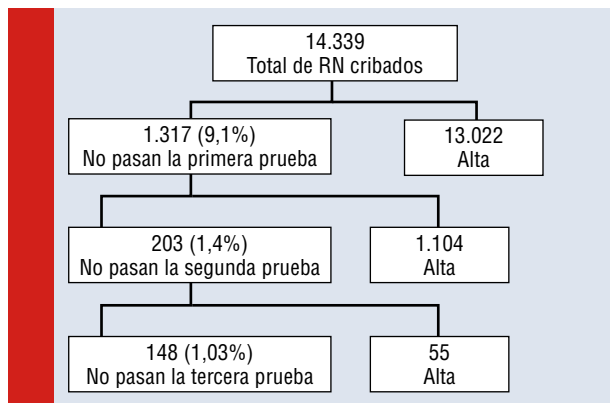


Figura 1. Diagrama de flujo del resultado del cribado neonatal de hipoacusia, aplicado durante 13 años. Porcentajes referenciados al total de cribados (n= 14.339)

De los 138 casos remitidos a la prueba de confirmación, se valoró el global de los factores de riesgo de padecer hipoacusia (siguiendo los criterios de la CODEPEH)⁶, y se observó que 63 RN (45,6%) tenían algún factor de riesgo y 75 (54,4%) ninguno, sin relación estadísticamente significativa entre la presencia de factores de riesgo y los distintos tipos de hipoacusia (tabla 2).

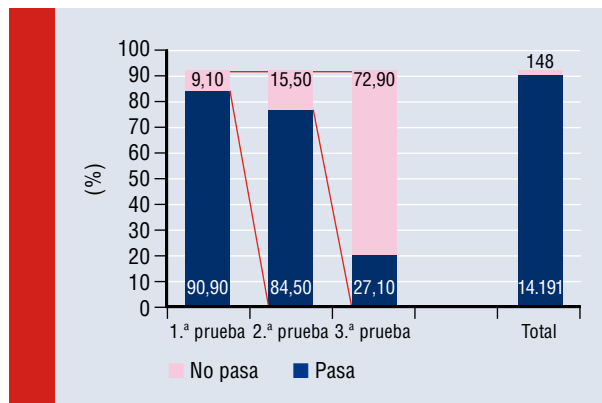


Figura 2. Resultados de las tres pruebas de cribado

Al revisar los antecedentes familiares de hipoacusia en estos RN, tan sólo se confirmaron en 9 casos (6,5%) frente a 129 (93,5%) en que no. De estos 9 casos, 5 (55,5%) pertenecían al grupo de 32 RN con HNS bilateral y 4 (45,5%) al resto de RN con cribado alterado, dato estadísticamente significativo (p < 0,01).

TABLA 1 Número, porcentaje e incidencia de los 138 casos estudiados mediante PEATC, tras el cribado de 14.339 recién nacidos

Diagnóstico	n	%	Incidencia
Normoacusia	37	26,8	
Hipoacusia de transmisión	8	5,8	0,55/1.000
HNS bilateral	32	23,2	2,23/1.000
HNS unilateral	9	6,5	0,62/1.000
OSM	52	37,7	3,62/1.000
Total	138	100	7,02/1.000

HNS: hipoacusia neurosensorial; OSM: otitis seromucosa; PEATC: potenciales evocados auditivos del tronco cerebral.

TABLA 2 Resultados de la prueba de confirmación mediante PEATC de 138 recién nacidos con cribado patológico de los 14.339 estudiados, y presencia en los mismos de factores de riesgo según la CODEPEH

Diagnóstico	n (%)	Con factores de riesgo n (%) 63 (45,6)	OR (IC del 95%)	p*	Peso al nacimiento <1.500 g n (%) 11 (8)	OR (IC del 95%)	p*
Normoacusia	37 (26,8)	13 (35,1)	1	–	2 (5,4)	1	–
Hipoacusia	101 (73,2)	50 (79,4)	1,8 (0,8-3,9)	0,177	9 (72,2)	3,7 (0,7-18,1)	0,113
Hipoacusia de transmisión	8 (5,8)	5 (62,5)	3,1 (0,6-15)	0,235	0	ND	
HNS bilateral	32 (23,2)	18 (56,3)	2,4 (0,9-6,3)	0,094	4 (12,5)	2,5 (0,4-14,7)	0,405
HNS unilateral	9 (6,5)	5 (55,6)	2,3 (0,5-10,1)	0,284	1 (11,1)	2,2 (0,2-27,2)	0,488
OSM	52 (37,7)	22 (42,3)	1,4 (0,6-3,2)	0,518	4 (7,7)	1,5 (0,3-8,4)	1

*Test de la χ^2 . CODEPEH: Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia; HNS: hipoacusia neurosensorial; IC: intervalo de confianza; ND: no determinado; OR: Odds ratio; OSM: otitis seromucosa; PEATC: potenciales evocados auditivos del tronco cerebral.

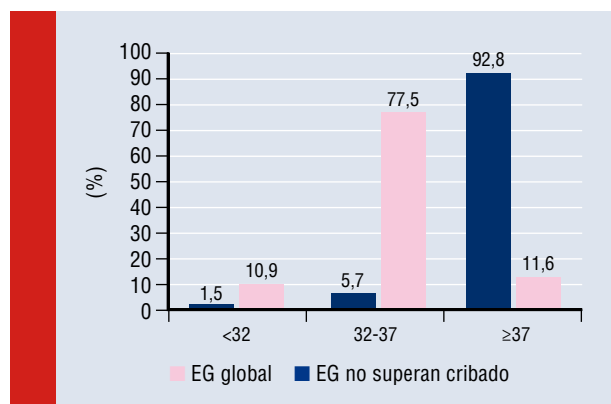


Figura 3. Comparativa de la edad gestacional (EG) del total de RN en el Hospital San Juan y de los pacientes con cribado auditivo patológico

Al revisar el peso de los RN que no superaron las 3 pruebas de cribado, se constató que la media \pm desviación estándar era de 3.014 ± 780 g, con una mediana de 3.190 g. El percentil 25 se situó en 2.800 g y el percentil 75 en 3.460 g. Con estos percentiles, se dividió a los RN en 3 grupos: peso bajo (<2.800 g), peso medio (2.800-3.460 g) y peso alto (>3.460 g). No se encontró ninguna relación estadística entre el peso y la presencia o no de hipoacusia. De todos los diagnósticos, únicamente existe relación ($p = 0,045$) entre la otitis seromucosa (OSM) y el peso.

Asimismo, se compararon los RN con un peso <1.500 g con los de peso superior, sin que resultara significativa la distribución de ninguno de los distintos diagnósticos de hipoacusia frente a los casos de normoacusia (tabla 2).

Se revisó la relación entre la edad gestacional (EG) y la presencia de hipoacusia, y se observó que la prevalencia aumentaba en relación inversa a la EG: un 6,4% de todos los RN con EG <32 semanas, un 1,8% con EG de 32-37 semanas y un 0,7% con EG ≥ 37 semanas. En la figura 3 se contrastan los datos de EG de todos los RN vivos con los casos de hipoacusia de este estudio durante el mismo periodo, y se aprecia una relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre la EG y la presencia de hipoacusia, pero no una relación entre la EG y el tipo de hipoacusia ($p > 0,5$).

La media de edad en el momento del diagnóstico era de 17,2 semanas. El 30% de los casos fueron estudiados antes de los 3 meses de edad y el 90% antes de los 6 meses.

La hipoacusia puede tratarse de diversas formas, debido a que pueden provocarla diferentes etiologías. Así, algunos niños no fueron tratados (al tener una pérdida unilateral que se sabe no conlleva ningún problema a largo plazo en su desarrollo) y otros recibieron tratamiento médico o se les realizó cirugía (adenomigdalectomía, drenajes transtimpánicos...). De todos los tipos de hipoacusia, los pacientes que realmente se van a beneficiar de una intervención temprana son los que pre-

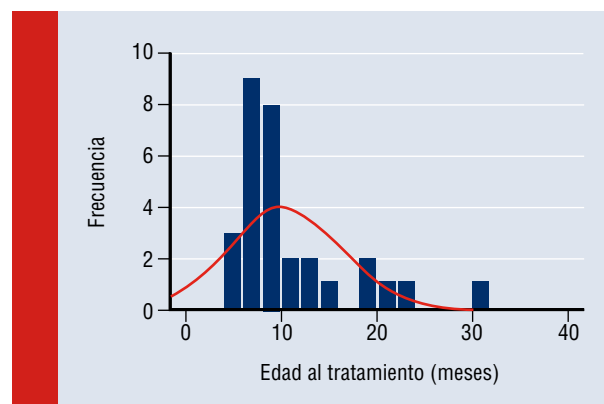


Figura 4. Distribución de la edad al tratamiento de las HNS bilaterales

sentan una hipoacusia bilateral de más de 40 dB en el mejor oído. Tras analizar los 32 casos de HNS bilateral, se aprecia que 21 fueron moderadas, 7 severas y 4 profundas (categorizando estas HNS según la del mejor oído). De estos RN, 24 se trataron con audífonos y 7 con implante coclear (1 no llegó a recibir tratamiento porque falleció a los pocos meses de vida). Recibieron tratamiento logopédico el 22,8% de los RN diagnosticados de hipoacusia, incluidos casi todos los que presentaron HNS bilateral.

El tratamiento de los pacientes con HNS bilateral se ha instaurado con una media de edad de 10,3 meses. Al desglosar los resultados por el tipo de tratamiento se aprecia que los pacientes a quienes se les indicó la colocación de audífonos comenzaron el tratamiento entre los 8 y los 9 meses de edad, mientras que los que precisaron un implante coclear tardaron más en iniciarlo (entre los 18 y los 22 meses). En la figura 4 se observan los 2 grupos diferenciados de edad en el momento de iniciar el tratamiento.

Respecto al estudio etiológico, se revisaron las pruebas de imagen (tomografía computarizada [TC] o resonancia magnética), solicitadas a los RN que no superaron el cribado, y se comprobó que se habían solicitado en 26 casos (18,8%), con resultados normales en 17 de ellos (65,4%). Tras contrastar las pruebas de imagen con los tipos de hipoacusia, encontramos que a 5 pacientes con diagnóstico de hipoacusia de transmisión se les solicitó una TC, con resultado patológico en 4 casos (se halló una patología malformativa en el oído externo y/o medio) estadísticamente significativos (test de la $\chi^2 < 0,001$).

De los 138 RN estudiados mediante prueba de confirmación, 23 (16,7%) presentaban algún tipo de malformación craneofacial. Si se agrupan los pacientes por tipo de patología audiológica, se aprecia que el 75% de las hipoacusias de transmisión presentan algún tipo de malformación, con una distribución significativa ($p < 0,001$), así como el 12,5% de las HNS bilaterales, sin ser un resultado concluyente ($p = 0,97$).

A 5 de los 10 RN en quienes se constató una malformación en el oído externo se les realizó una prueba de imagen; 4 resultaron patológicas, en 1 caso se obtuvieron hallazgos neurológicos y en 3 una patología malformativa del oído medio, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Dado que en muchos de los pacientes la hipoacusia forma parte de un complejo sindrómico, pocas veces se ha realizado un estudio genético específico, ya que éste suele ir encaminado al diagnóstico conjunto de estos síndromes.

Entre los RN que no superaron el cribado, se realizaron 32 test genéticos y se obtuvieron 15 resultados concluyentes: 1 síndrome de Axenfeld, 1 enfermedad de Duchenne, 1 síndrome de Moebius, 1 síndrome de Pendred, 1 síndrome de Usher, 6 síndromes de Down, 2 parálisis cerebrales de causa genética y 2 casos con el gen *GJB6* alterado (ambos presentan una HNS bilateral profunda). No se encontraron casos de conexina 26 (*GJB2*) alterada. En 4 pacientes con HNS bilateral moderada a los que se les realizó el estudio genético, éste resultó negativo.

Muchos de los 138 RN con el cribado neonatal alterado presentaron otro tipo de patología asociada y fueron derivados a diferentes especialistas para su valoración.

Se remitió para un estudio oftalmológico a un total de 30 casos (21,8%) con los siguientes resultados: 25 exploraciones normales, 4 casos con diagnóstico de estrabismo y 1 con retinopatía, que fue diagnosticado de síndrome de Usher. No se constataron relaciones estadísticamente significativas entre el diagnóstico audiológico y los hallazgos oftalmológicos.

Se remitió para un estudio nefrológico a un total de 8 casos (5,8%) con los siguientes resultados: 2 exploraciones normales, 4 casos con diagnóstico de patología renal y 2 con patología de las vías urinarias. No hubo relaciones estadísticamente significativas entre el diagnóstico audiológico y los hallazgos en los estudios nefrológicos.

Se remitió para un estudio cardiológico a un total de 32 casos (23,2%) con los siguientes resultados: 12 exploraciones normales y 19 casos (62,5%) patológicas. Es decir, se encontró un 14,5% de cardiopatías entre los RN que no superan el cribado auditivo. Cabe destacar que de los 32 casos de HNS bilateral se estudiaron 9, de los cuales 8 presentaban algún tipo de patología cardíaca. Estos resultados no alcanzan la significación estadística ($p = 0,054$), pero probablemente lo harían en un estudio que incluyera más casos.

Discusión

El cribado neonatal de la hipoacusia está plenamente justificado al cumplir los requisitos establecidos y actualizados de la Organización Mundial de la Salud⁸, dado que la enfermedad es un serio problema de salud que provoca una morbilidad grave si no se diagnostica en el período neonatal. Además, tiene una incidencia relativamente alta y un tratamiento efectivo disponible. El procedimiento de cribado es rápido, fiable y de bajo coste.

El programa de cribado de la hipoacusia neonatal requiere unos años para estar totalmente operativo. El objetivo de alcanzar una cobertura mayor del 95% de los RN, como recomienda la CODEPEH, y mantenerla a lo largo de los años es posible, y al cabo de unos 5 años se ha conseguido plenamente en el Hospital Clínico Universitario San Juan.

Por otro lado, la recomendación de repetir el cribado (es decir, volver a realizar la prueba a los niños con la primera prueba alterada) a más del 95% de los RN, se superó con creces en este protocolo, pues se repitió el estudio al 99,3% de los RN con la primera prueba patológica. Así, en un programa de cribado bien organizado es posible minimizar al máximo las pérdidas durante el proceso, inferiores al 0,7%.

De los 14.339 RN que comenzaron la fase de cribado, 148 fueron remitidos a la fase de diagnóstico (es decir, a la realización de PEATC), lo que supone el 1% del total, lo que cumple perfectamente con las indicaciones de la CODEPEH⁶ que recomienda que esta cifra sea inferior al 4%.

Tras valorar los resultados obtenidos, se observa que el 9,1% de los RN no superó la primera prueba de cribado; de éstos, no superó la segunda prueba el 15,5% y, a su vez, la tercera prueba no la superó el 72,9%. Dado el lógico efecto de concentración que tiene este protocolo de cribado, se propone que los RN con la segunda prueba de cribado con otoemisiones alteradas sean derivados directamente para la realización de una prueba de confirmación diagnóstica mediante PEATC.

Según este estudio, aproximadamente dos tercios de los pacientes remitidos para una prueba de confirmación presentarán algún diagnóstico de hipoacusia; de éstos, la mitad presentará una patología inflamatoria del oído medio (OSM) y un tercio será diagnosticado de HNS bilateral.

Se han diagnosticado 2,23/1.000 RN de HNS bilaterales, resultado similar al de otros estudios realizados, y objetivo final del programa de cribado.

Tras revisar las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico definitivo de hipoacusia, se deduce que el conjunto de los factores de riesgo propuestos por la CODEPEH no se asocia con el tipo de hipoacusia. Sólo se ha encontrado una relación entre los antecedentes familiares y la HNS bilateral.

Además, la presencia o no de estos factores de riesgo en RN no orienta sobre el tipo de hipoacusia que pueden padecer los RN, lo que concuerda con los resultados de otros estudios, que muestran que el 25% de las hipoacusias son idiopáticas⁹ y hasta un 35% de los RN con diagnóstico de hipoacusia no tiene factores de riesgo¹⁰.

El bajo peso al nacer se relaciona únicamente con la presencia de OSM. Dado que el cribado es universal, tener o no factores de riesgo no parece una cuestión demasiado relevante. En este sentido, únicamente sería interesante la información por parte de los padres de la presencia de antecedentes familiares de hipoacusia, a través de un cuestionario mínimo y sen-

cillo. Estos pacientes deberían remitirse directamente a la realización de PEATC.

Se encuentran evidencias significativas de que la EG es un factor de riesgo para el desarrollo de hipoacusia, aunque no se asocia con el tipo de la misma. Hasta ahora, disponíamos de pocas referencias sobre la asociación entre la hipoacusia y la EG, ya que ésta se relacionaba siempre con el bajo peso¹¹. En el presente estudio se ha obtenido una *Odds ratio* para los niños pretérmino (32-37 semanas de EG) de 2,5 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,4-4,2) y en los niños muy pretérmino (<32 semanas de EG) de 9,4 (IC del 95%: 5,4-16,4). Por este motivo, se considera que la EG debería incluirse como factor de riesgo para el desarrollo de hipoacusia, o al menos para la derivación de los pacientes a estudios diagnósticos más tempranos. Sería conveniente la realización de más estudios al respecto, ya que es muy posible que la EG no sea un factor de riesgo independiente, sino asociado a varios, como la necesidad de ingreso en una unidad de cuidados intensivos neonatales, fármacos ototóxicos, presencia de hipoxia, inmadurez o problemas neurológicos.

Según los datos obtenidos en este estudio, sería conveniente valorar la realización de una TC a los pacientes con diagnóstico de hipoacusia de transmisión, dada la alta probabilidad de una patología malformativa asociada en el oído (externo, medio y/o interno) o neurológica. Dado que las malformaciones craneofaciales se relacionan claramente con la presencia de hipoacusias de transmisión, cabría plantearse remitir directamente estos casos a la fase de confirmación y considerar la realización de una prueba de imagen a los pacientes con cualquier tipo de malformación craneofacial.

En relación con las patologías concomitantes, no se ha encontrado ninguna asociación entre la hipoacusia y las patologías oftalmológicas o nefrológicas. Sí se ha hallado un alto porcentaje de patología cardíaca, estimada en un 14,5% del total de RN que no pasaron el cribado y en un 88,9% de los RN finalmente diagnosticados de HNS bilaterales. Esta cifra es muy superior a la de 8/1.000 estimada de cardiópatas en la población general de RN vivos¹². Por tanto, parece pertinente realizar un estudio cardiológico a los RN que no superen la fase de cribado, sobre todo si se les diagnostica una HNS bilateral.

Bibliografía

1. Trinidad Ramos G. Valoración de los criterios de riesgo de padecer hipoacusia a la vista del resultado de un programa de cribado universal [tesis doctoral] 2009. Disponible en: http://www.usbajoz.es/web_biblio/Tesis_German_Trinidad_Ramos.pdf
2. Núñez-Batalla F, Juadenes-Casaubón C, Seguí-Canet JM, Vivanco-Allende A, Zubizaray-Ugarteche J, Cabanillas Farpón R. Diagnóstico etiológico de la sordera infantil: recomendaciones de la CODEPEH. Acta Otorrinolaringol Esp. 2017; 68(1): 43-55.
3. NIH Consensus Development. Early identification of hearing impairment in infants and young children. NIH Consensus Statement. 1993; 11: 1-24.
4. Task Force on Newborn and Infant Hearing. Newborn and infant hearing loss: detection and intervention. Pediatrics. 1999; 103(29): 527-530.
5. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. Pediatrics. 2007; 120 (4): 898-921.
6. Trinidad-Ramos G, Alzina de Aguilar V, Juadenes-Casaubón C, Núñez-Batalla F, Seguí-Canet JM. Recomendaciones de la Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia (CODEPEH) para 2010. Acta Otorrinolaringol Esp. 2010; 61(1): 69-77.
7. Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia Infantil. Propuesta para la detección e intervención precoz de la hipoacusia infantil. An Esp Pediatr. 1999; 51: 336-344.
8. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. BWHO. 2008; 86(4): 317-319.
9. Smith RJH, Ranum PT. Nonsyndromic hearing loss and deafness. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, eds. GeneReviews® [internet]. Seattle: University of Washington, 2017. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1536/>
10. Martínez-Pacheco M, Ferrán de la Cierva L, García Purriños FJ. Retraso en el diagnóstico de sordera infantil: el valor de los falsos negativos en el Programa de Detección Precoz de Hipoacusias Neonatales. Acta Otorrinolaringol Esp. 2016; 67(6): 324-329.
11. Wang C, Yang C, Lien R, Chu S, Hsu J, Fu R, Chiang M. Prevalence and independent risk factors for hearing impairment among very low birth weight infants. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2017; 93: 123-127.
12. Marelli AJ, Ionescu-Iltu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. Circulation. 2014; 130 (9): 749-756.

MAYO

con el paciente

El mejor paciente... el paciente informado

El pequeño rey que siempre tosía

No estás sol@. Testimonios y consejos para adolescentes con cáncer

Mamá está «depre»

¡Ánimo p'álante! Cristina Hoyos. Una mujer frente al cáncer de mama

Superar las barreras auditivas

Alzheimer. La memoria está en los besos

El alumno con TDAH.

Guía práctica para educadores



no estás sol@



Superar las barreras auditivas

B. Eguinoa de San Román



EL PEQUEÑO REY QUE SIEMPRE TOSÍA



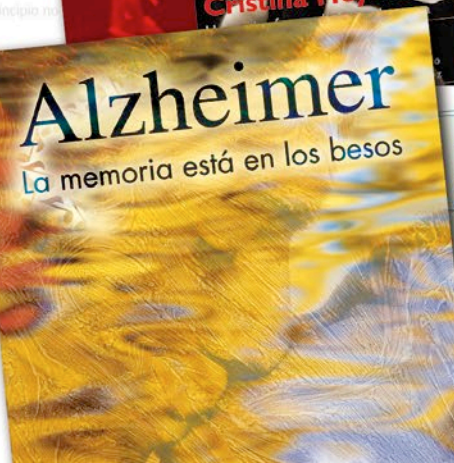
Guía Práctica para educadores
El alumno con TDAH

Trastorno por Déficit de Atención con o sin Hiperactividad
B. MENA PUJOL
R. NICOLAU PALOU
L. SALAT FOIX
P. TORT ALMEIDA
B. ROMERO ROCCA

3ª EDICIÓN
NUEVOS CONTENIDOS



¡Ánimo, p'álante!
Cristina Hoyos



Alzheimer
La memoria está en los besos

Mamá está "depre"



MAYO
edicionesmayo.es

*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:



REVISIÓN

Actualización en fórmulas infantiles basadas en leche de vaca

J.C. Salazar Quero, B. Espín Jaime, J. Valverde Fernández, A. Cárdeno Martín, A. Rodríguez Martínez
Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

Resumen

La leche humana es el alimento recomendado para los lactantes en los primeros 6 meses de vida de manera exclusiva y hasta los 2 años, junto con la alimentación complementaria. En los casos en que ésta no sea posible, las fórmulas infantiles ofrecen una alternativa para la alimentación de los lactantes. Dichas fórmulas toman como modelo la leche materna, por lo que han ido incorporando cambios en su composición, como una disminución del contenido proteico o la adición de componentes bioactivos, como oligosacáridos o membranas de glóbulos lipídicos de la leche, que intentan disminuir las diferencias entre estas fórmulas y la leche humana.

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

Palabras clave

Fórmula infantil, oligosacáridos de leche humana, membrana de los glóbulos de grasa de la leche, proteína, aceite de palma

Abstract

Title: Update on infant formulas based on cow's milk

Human milk is the recommended food for infants, exclusively in the first six months of life and supplemented with other foods up to 2 years old. In cases where this is not possible, infant formulas offer an alternative for feeding infants. These formulas take human mother's milk as a model, and have therefore undergone changes in their composition, including a reduction in protein content and the addition of bioactive components such as oligosaccharides or milk fat globule membrane, to try to reduce the differences between these formulas and human milk.

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

Keywords

Infant formula, human milk oligosaccharides, milk fat globule membrane, protein, palm oil

Introducción

La leche materna es la mejor fuente de alimento para un lactante. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses, y la Academia Americana de Pediatría al menos durante 12 meses¹.

La leche humana es un fluido complejo con una composición general de un 87% de agua, un 3,8% de grasas, un 1% de proteínas y un 7% de lactosa. La grasa y la lactosa proporcionan, respectivamente, el 50 y el 40% de la energía de la leche, que se ha estimado que tiene una concentración media de 670 kcal/L, aunque hay estudios que la cifran en 550 kcal/L^{2,3}. Sin embargo, la composición de la leche varía con el tiempo, adaptándose a las necesidades del niño, y está condicionada por la salud materna, su dieta y la exposición ambiental. Durante la fase inicial de lactancia, la leche contiene 1,4-1,6 g/100 mL de proteínas, cuyos valores descienden a 0,8-1 g/100 mL a los 3-4 meses, y a 0,7-0,8 g/mL a partir de los 6 meses (figura 1). El contenido graso

también varía con la dieta materna y está relacionado con la ganancia de peso durante el embarazo. Además, hay que tener presente que muchos de los componentes de la leche (oligosacáridos, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, etc.) tienen propiedades bioactivas y que también existen en la leche otros componentes, como bacterias y células inmunes (macrófagos, *stem cells*, etc.) con actividad en el lactante^{2,4}.

Las fórmulas infantiles a base de proteínas de leche de vaca intentan acercarse a esta composición para ofrecer la mejor opción posible de alimentación en los casos en que la lactancia materna no sea posible. En esta revisión se abordan algunos de los cambios más recientes en su composición.

Cambios en el contenido proteico

Como se ha comentado anteriormente, la concentración de proteínas en la leche materna va disminuyendo con el paso del

Fecha de recepción: 2/12/17. Fecha de aceptación: 5/02/18.

Correspondencia: J.C. Salazar Quero. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas. Hospital Virgen del Rocío Av. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. Correo electrónico: josesolrac@hotmail.com

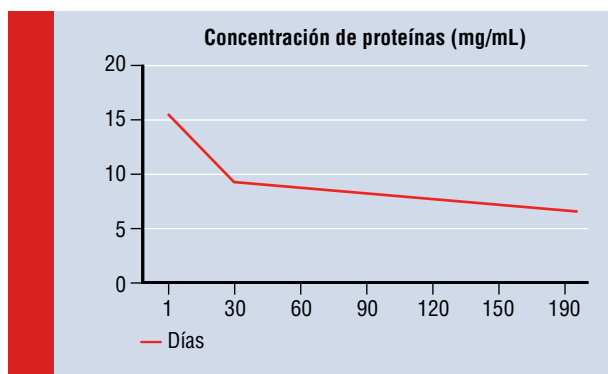


Figura 1. Variación del contenido proteico de la leche humana. (Modificada de Lönnerdal y Hernell²)

tiempo, reflejo del descenso en las necesidades proteicas del lactante (figura 1). Las fórmulas de inicio presentan una concentración proteica que varía entre 12 y 18 g/L, para intentar cubrir los requerimientos proteicos, especialmente en el primer mes de vida, mientras que la leche madura humana apenas contiene 8-9 g/L. Por tanto, es evidente que la concentración proteica de una fórmula de inicio es más que suficiente durante el primer mes de vida e innecesariamente elevada a partir de entonces. Este aporte excesivo es más evidente a partir de los 6 meses de vida, cuando se inicia el *beikost* en la mayoría de los niños, especialmente en los países desarrollados, donde la alimentación complementaria aporta una gran cantidad de proteínas. Lönnerdal y Hernell² calculan una ingesta de unos 2,4 g/kg/día el primer mes, 2 g/kg/día a los 3 meses y 1,6 g/kg/día a los 6 meses, lo que representa un aporte del 40-60% de lo requerido. A este aporte también contribuye la mayor ingesta que realizan de media los niños alimentados con fórmula, frente a los lactados al pecho (1.000 mL frente a 700-800 mL a los 3-4 meses)². Se ha demostrado que este aporte es excesivo al hallar niveles elevados de aminoácidos en plasma, insulina, péptido C urinario y urea en lactantes alimentados con fórmula⁵. Aparte de estos datos analíticos, diferentes estudios recientes han demostrado que los niños alimentados con fórmulas con >2,1 g/100 kcal durante el primer año de vida crecen más rápido que los alimentados al pecho, y tiene un mayor riesgo de obesidad en la edad infantil⁶. Por ello, en muchas fórmulas infantiles se está disminuyendo el aporte proteico en su composición por debajo de 2 g/100 kcal. De hecho, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), en sus últimas recomendaciones, fija el límite superior del aporte proteico en las fórmulas de inicio y continuación en 2,5 g/100 kcal, con un límite inferior en 1,8 g/kcal⁷. Los estudios que han comparado fórmulas con un aporte proteico de 1,8 g/100 kcal frente a 2,1 g/100 kcal han demostrado que las fórmulas con menor aporte proteico ocasionan un crecimiento menos acelerado y una disminución del riesgo de obesidad, en comparación con las fórmulas con mayor aporte proteico. Pero dichos estudios siguen poniendo de manifiesto que los niños lactados al pecho tienen un crecimiento menos acelerado y un menor riesgo de obesidad. Esto ha motivado, junto con el

hecho comentado anteriormente respecto a que un aporte de 1,8 g/100 kcal sigue siendo superior a lo necesario, especialmente a partir del primer mes de vida, que se esté investigando con fórmulas con un menor aporte proteico. Así, algunas publicaciones obtienen datos de fórmulas con un aporte proteico de 1,6 g/100 kcal que demuestran un crecimiento idóneo con un menor riesgo de obesidad que las fórmulas con un mayor aporte proteico, tendencia que se mantiene a los 5 años de vida⁸. Aun así, la velocidad de crecimiento de estos niños en los primeros meses de vida sigue siendo superior a la de los lactados con leche materna⁸⁻¹⁰. Estos datos han propiciado que se investigue con fórmulas francamente «hipoproteicas» según las recomendaciones actuales (1,2 g/100 kcal), que muestran un crecimiento adecuado de los lactantes¹⁰.

Todos estos estudios provocan que se esté planteando dividir el periodo de 0-6 meses que abarcan clásicamente las fórmulas de inicio, en 2 periodos, uno de 0-3 meses y otro de 3-6 meses, en los que los niños recibirían una fórmula con un contenido tanto proteico como de oligosacáridos, minerales y otros elementos más adecuado a sus necesidades².

Cambios en el contenido lipídico

Los lípidos aportan energía, además de aroma y sabor a la leche, y ayudan al desarrollo del sistema nervioso central. En general, la leche humana contiene un 3,5-4,5% de lípidos, principalmente triglicéridos en un 95%^{2,3}. Casi la mitad de los ácidos grasos son saturados, con un 23% de ácido palmítico (C16:0) del total de ellos¹¹. También contiene ácido oleico (C18:1 ω 9), ácido graso monoinsaturado, en un alto porcentaje (36%). Le siguen el ácido mirístico (7%) y el esteárico (6%). La leche materna también contiene ácidos grasos esenciales: ácido linoleico (C18:2 ω 6) en un 15% y alfa-linolénico (C18:3 ω 3) en un 0,35%. Esos dos ácidos grasos son convertidos, respectivamente, en ácido araquidónico (AA, C20:4 ω 6) y ácido eicosapentaenoico (EPA, C20:5 ω 3), que, posteriormente, se transformará en ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6 ω 3). Los AA, EPA y DHA son importantes reguladores de la respuesta inflamatoria, las funciones inmunes, la visión y el desarrollo cognitivo y motor. Además, se están investigando nuevas acciones sobre la disminución de las lesiones en la encefalopatía hipóxico-isquémica, la hemorragia intraventricular y la displasia broncopulmonar^{2,3,11}. Hay que reseñar que el contenido en la leche materna de ácidos grasos de cadena larga está relacionado con la dieta de la madre. Así, las mujeres vegetarianas tienen menos del 0,1% de DHA, mientras que las mujeres con una dieta basada en aceite de girasol y maíz presentan un 0,2-0,4%, frente a más del 0,8% en la leche de las mujeres que se alimentan con una dieta rica en pescado, soja, canola (una versión modificada del aceite de colza) y productos marinos, como algas. Se ha sugerido una ingesta de aproximadamente 300 mg/día de DHA para alcanzar niveles del 0,3-0,35%^{2,3}.

Además de una composición única, los ácidos grasos en la leche humana adoptan una estructura estereoespecífica —olei-

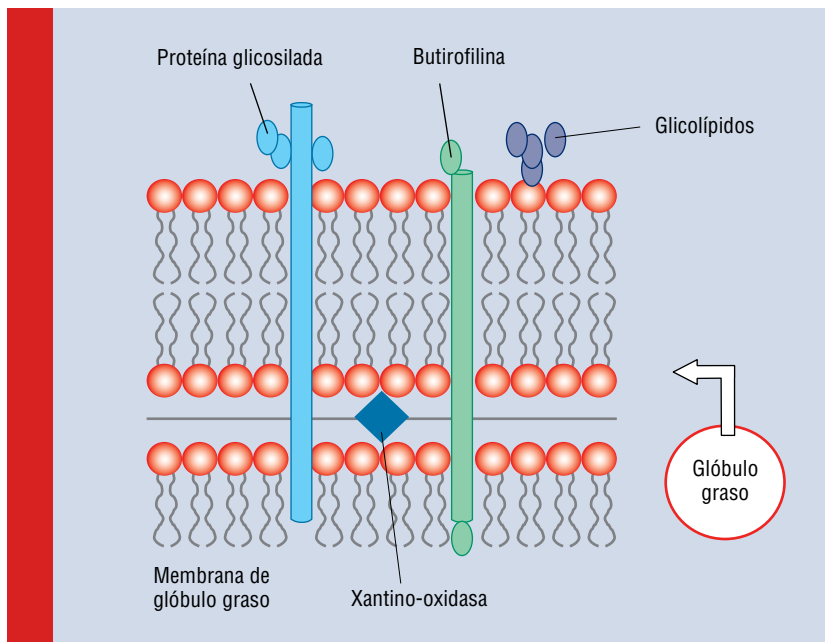


Figura 2. Estructura de la membrana de los glóbulos de lípidos en la leche materna

co-palmitico-oleico en un 21% y oleico-palmitico-linolénico en un 17% (β -palmitato)– que favorece la absorción de calcio, grasa y energía³.

Tanto la composición como la estructura de los lípidos de la leche de vaca son muy diferentes a las de la materna, lo que ha conllevado que clásicamente la fuente de lípidos de las fórmulas infantiles sea grasa de origen vegetal con una combinación de aceites de coco, palma, girasol, cártamo, soja, canola. La industria ha ido avanzando en la obtención de estos aceites, cada vez con una mayor similitud a la grasa de la leche humana, especialmente en su configuración espacial³. Uno de los aceites usados es el aceite de palma, que está siendo retirado de la composición de algunas fórmulas infantiles, en gran parte debido a la alarma social suscitada tras una advertencia de la EFSA, en la cual alertaba de la posibilidad de generar residuos con potencial cancerígeno tras el calentamiento que sufren estos aceites para su uso por parte de la industria¹². A esta alarma se le une que la com-

posición del aceite de palma es rica en un ácido graso saturado (un 49% de ácido palmítico)⁷ y, por tanto, no es recomendable un consumo excesivo del mismo. En defensa del aceite de palma y del ácido palmítico hay que decir que, como se ha mencionado anteriormente, se encuentra en condiciones normales en la leche humana (de hecho, es el ácido saturado más frecuente encontrado en la leche humana)⁷ y, por otro lado, tanto la EFSA como otros organismos, como la Asociación Española de Pediatría (AEP) y la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (SEGHNP), han mostrado su respaldo a la utilización de aceite de palma en las condiciones en que se venía usando en las fórmulas para lactantes^{7,13,14}.

Además, respecto a la composición y la estructura típicas de los lípidos en la leche humana, hay que comentar que la grasa se organiza en una estructura única, los denominados glóbulos grasos de la leche (*milk fat globules* [MFG]) (figura 2). Dichos glóbulos contienen un núcleo central con ácidos grasos rodea-

TABLA 1	Estudios realizados en lactantes con MFGM				
	Lugar	Número de lactantes suplementados con MFGM/control	Edad	Objetivo primario	Objetivo secundario
	Francia/Italia ¹⁹	99/45	De 14 días a 4 meses	Ganancia de peso similar a los 4 meses	Mayor tasa de eccema en el grupo MFGM
	Suecia ^{10,19,21,22}	73/68	De <2 meses a 6 meses	Mayor puntuación cognitiva en la escala de Bayley III a los 12 meses	Menos incidencia de otitis media; mayor concentración de colesterol sérico
	Indonesia ²⁰	29/30	De <8 semanas a 6 meses	Mejor CI, coordinación manual y ocular; mejor coeficiente en la escala de Griffiths a las 24 semanas	Mayores niveles de gangliósidos
	CI: coeficiente de inteligencia; MFGM: <i>milk fat globules membrane</i> . Modificada de Timby et al. ¹⁶ .				

do por una membrana con actividad biológica (*milk fat globules membrane* [MFGM])³. Dicha capa está compuesta por 3 membranas que contienen:

- Fosfolípidos en un 30%, con esfingomielina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolaminas. Han demostrado tener un papel importante en el desarrollo neurológico.
- Gangliósidos (prácticamente todos los que contiene la leche humana) y colesterol. Implicados también en el desarrollo neurológico, así como en el desarrollo de la inmunidad intestinal y su microbiota.
- Multitud de proteínas (se han llegado a identificar hasta 244 en el concentrado de suero), entre las que se encuentran las siguientes:
 - Lactadherina, butirofilina y mucinas (MUc1), que tienen actividad antibacteriana y antiviral *in vitro* e *in vivo*^{15,16}.
 - Las MFGM también son ricas en proteínas glucosiladas¹⁶.

Diversos estudios han demostrado la acción de las proteínas MFGM en adultos y en niños mayores. Así, en adultos su consumo se ha asociado a un descenso en las cifras de colesterol y presión arterial, y una mejora en la diarrea asociada a *Escherichia coli*. En los niños de 4-11 años de edad, su consumo se ha asociado a un descenso en la diarrea y los días con fiebre, así como a una mejora en la conducta mientras se consume, según la puntuación obtenida en los cuestionarios^{16,17}; en los lactantes mayores de 6 meses que ya han iniciado alimentación complementaria, su administración ha demostrado un descenso en la incidencia de diarrea sanguinolenta¹⁸.

Diferentes estudios sobre proteínas MFGM de origen bovino han demostrado su seguridad en los lactantes¹⁹, un mejor desarrollo neurológico y cognitivo en los niños suplementados comparados con los que reciben fórmulas sin suplementar^{10,20}, una menor tasa de otitis media y un menor uso de antipiréticos, así como un perfil sérico de colesterol similar al de los lactados al pecho^{21,22}. Estos datos han propiciado la comercialización de fórmulas que incorporan MFGM en su composición. Aun así, hay que decir que los estudios al respecto son escasos, poco comparables y con un número bajo de participantes, por lo que los resultados, aunque prometedores, deben valorarse con precaución (tabla 1)¹⁶.

Cambios en el contenido hidrocarbonado. Oligosacáridos de la leche humana

Los oligosacáridos de la leche humana (OLH) son el tercer componente más abundante de la leche humana, y se han descrito más de 200. Tienen una concentración media de 1-12 g/L, aunque en el calostro alcanzan concentraciones de 20 g/L e incluso más altas²³⁻²⁶. Se distinguen 3 clases de OLH: fucosilados neutros (incluida la 2' fucosilatosa [2'FL]), no fucosilados neutros (incluida la lacto-N-neotetraosa [LNnT]) y acidificados (incluidas la 3'sialilactosa [3'SL] y la 6'sialilactosa [6'SL])²⁵. Dichos OLH son específicos de la especie humana al no encontrarse en otras especies de mamíferos, y presentan unas

estructuras químicas únicas y diferentes a las de otros oligosacáridos, como los GOS y los FOS²³. La mayor proporción de OLH incluye alrededor de 20 estructuras, incluido el 2'FL. Hay que tener presente que el patrón de OLH existente en la leche humana está condicionado por la posibilidad o no de llevar a cabo la fucosilación de los OLH. Dicha actividad está condicionada por un grupo determinado de histocompatibilidad antigénica sanguínea, denominado factor secretor, y el grupo sanguíneo de Lewis¹—el 80% de la población europea y americana es secretora—, lo que confiere a las mujeres la capacidad de secretar 2'FL²⁷. Se han realizado estudios en niños lactados al pecho de madres con diferentes concentraciones de 2'FL (en función de su estado secretor o no), en los que no se demuestran diferencias en su curva de crecimiento²⁸.

Se han descrito diferentes efectos de los OLH en el organismo:

- Señuelos para los sitios de unión de patógenos. Hay que tener en cuenta que las bacterias se comunican a través de enlaces de hidratos de carbono. Los OLH tienen estructuras muy parecidas a las de los receptores bacterianos de las células epiteliales, lo que logra confundir a dichas bacterias e impedir que se unan a las células intestinales.
- Refuerzan la función de barrera protectora intestinal al modelar las estructuras de las superficies celulares.
- Estimulan el crecimiento intestinal de bifidobacterias. En este sentido, algunos estudios han demostrado que ciertas subespecies de bifidobacterias tienen una capacidad diferente de utilizar OLH o no. Por tanto, sería importante poder discriminar en otros ensayos las subespecies de bifidobacterias y no sólo la cantidad total de ellas^{29,30}.
- Son inmunomoduladores. Hay estudios que han demostrado que los OLH modulan la expresión de CD14 en los enterocitos atenuando la respuesta inflamatoria, o activan la producción de CD11 en los TLR⁴^{24,31-34}.

Otra de las propiedades de los OLH es que, en gran parte, no son digeridos por las enzimas digestivas de los niños y son capaces de atravesar la barrera intestinal, por lo que se supone que actúan más allá del intestino. Por todas estas propiedades, los OLH se están incorporando a las fórmulas infantiles, propiedades que mantienen los OLH añadidos a las fórmulas suplementadas. Por otro lado, estudios como el de Marriage et al.²⁴ han demostrado que la tasa de absorción de 2'FL es similar

¹ El estado secretor es una condición determinada desde que nacemos por la acción de un gen específico, el de la enzima fucosil transferasa 2 (FUT2), la cual define la habilidad o capacidad de cada ser humano de secretar el antígeno del grupo de sangre en las secreciones corporales producidas en las vías digestivas, respiratorias, genitales y urinarias. Las personas que poseen una mutación genética de la FUT2 no son capaces de producir su grupo de sangre en los fluidos, razón por la que se les conoce como «no secretores». Debido a dicha característica, es posible evaluar esta mutación con un examen de saliva, en el que se mide la presencia o ausencia de este antígeno. El estado secretor es independiente del grupo de sangre y del factor Rhesus, o Rh. Es decir, una persona puede ser de grupo de sangre O (IV) Rh (-) y ser secretora o no secretora. En el caso de las personas secretoras de grupo de sangre AB, sus secreciones tendrán ambos antígenos. Así, la combinación de las 3 variables (4 grupos de sangre, 2 alternativas de factor Rh y estado secretor) proporcionará 16 combinaciones posibles. El estado de no secretor se ha relacionado con una mayor susceptibilidad frente a algunas enfermedades cardiovasculares y autoinmunes, así como con patrones distintos de flora intestinal que favorecen la aparición de infecciones.

entre los niños lactados al pecho y los alimentados con fórmula suplementada con 2'FL.

El único estudio disponible hasta el momento del uso de 2 OLH (2'FL y LNnT) es el de Puccio et al.²⁵. En él se analizó de manera aleatorizada y multicéntrica el uso de una fórmula con OLH frente a otra de semejantes características sin OLH. Los autores demostraron una tasa de crecimiento similar en ambas fórmulas, con un patrón ajustado a las curvas de crecimiento de la OMS. No encontraron diferencias en la tolerancia digestiva ni en la clínica de irritabilidad y horas de sueño, pero sí en la tasa de bronquitis que presentaban los niños suplementados, que fueron más bajas. También demostraron una menor incidencia de infecciones de las vías respiratorias bajas, del uso de antibióticos en los primeros 12 meses y del de antipiréticos en los primeros 4 meses de vida.

Por otro lado, debido a la dificultad para la obtención de estas estructuras, se ha investigado también el uso de los oligosacáridos presentes en la leche bovina, que, aunque en cuantía significativamente inferior (40 tipos frente a más de 200 de la leche humana)³⁰ y con una cantidad baja en fucosa (<5%), son ricos (>60%) en uno de los OLH frecuentes en la leche humana, el ácido siálico³⁵. De hecho, ya hay publicaciones sobre su uso en fórmulas infantiles en las que se ha demostrado su seguridad y la capacidad para modular el microbioma de los niños^{36,37}. En algunas de ellas se señala la especificidad de algunas cepas de bacterias prebióticas para consumir determinados componentes de los OLH. Así, por ejemplo, *Bifidobacterium breve* consume 3FL y LNT, pero no 2'FL³⁸, y *B. longum* subsp. *infantis* es capaz de consumir todos los OLH, mientras que *B. bifidum* sólo algunos. De esta forma se modularía el desarrollo de unas especies frente a otras en función del tipo de OLH³⁹.

Conclusiones

Las fórmulas infantiles están en constante evolución, en cuya investigación se busca no sólo un beneficio nutricional, sino también mejoras en el estado inmunológico, la función digestiva y el desarrollo del niño, aunque aún se está lejos de igualar las propiedades que confiere la leche materna.

A través de los ensayos en marcha, los investigadores continúan estudiando los componentes de la leche humana y las necesidades específicas de nutrientes de los lactantes. Se requieren más estudios a largo plazo con un mayor número de lactantes para comprobar que los beneficios potenciales de estas modificaciones se concretan en resultados clínicos. ■

Bibliografía

1. Meek JY, Hatcher AJ. Breastfeeding so. The «breastfeeding-friendly» pediatric office practice. *Pediatrics*. 2017; 139(5).
2. Lönnerdal B, Hernell O. An opinion on «staging» of infant formula: a developmental perspective on infant feeding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62(1): 9-21.
3. Zou L, Pande G, Akoh CC. Infant formula fat analogs and human milk fat: new focus on infant developmental needs. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2016; 7: 139-165.
4. Martin CR, Ling PR, Blackburn GL. Review of infant feeding: key features of breast milk and infant formula. *Nutrients*. 2016; 8(5).
5. Lönnerdal B, Kvistgaard AS, Peerson JM, Donovan SM, Peng YM. Growth, nutrition, and cytokine response of breast-fed infants and infants fed formula with added bovine osteopontin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62(4): 650-657.
6. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Langhendries JP, Dain E, et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2014; 99(5): 1.041-1.051.
7. EFSA NDA Panel (EFSA Panel of Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2014. Scientific opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA J*. 2014; 12/7 (3769): 106.
8. Haschke F, Grathwohl D, Haiden N. Metabolic programming: effects of early nutrition on growth, metabolism and body composition. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2016; 86: 87-95.
9. Ziegler EE, Fields DA, Chernausk SD, Steenhout P, Grathwohl D, Jeter JM, et al. Adequacy of infant formula with protein content of 1.6 g/100 kcal for infants between 3 and 12 months. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 61(5): 596-603.
10. Timby N, Domellöf E, Hernell O, Lönnerdal B, Domellöf M. 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(4): 860-868.
11. Uauy R, Mena P. Long-chain polyunsaturated fatty acids supplementation in preterm infants. *Curr Opin Pediatr*. 2015; 27(2): 165-171.
12. Process contaminants in vegetable oils and foods. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/160503a>
13. Aceite de palma. Disponible en: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/ampliacion/aceite_palma.htm
14. Comunicado sobre el aceite de palma y ácido palmítico en la alimentación infantil. Disponible en: <https://www.seghnp.org/documentos/comunicado-sobre-el-aceite-de-palma-y-acido-palmitico-en-la-alimentacion-infantil>
15. Lönnerdal B. Bioactive Proteins in human milk: health, nutrition, and implications for infant formulas. *J Pediatr*. 2016; 173 Suppl: 4-9.
16. Timby N, Domellöf M, Lönnerdal B, Hernell O. Supplementation of infant formula with bovine milk fat globule membranes. *Adv Nutr*. 2017; 8(2): 351-355.
17. Veereman-Wauters G, Staelens S, Rombaut R, Dewettinck K, Deboutte D, Brummer RJ, et al. Milk fat globule membrane (IN-PULSE) enriched formula milk decreases febrile episodes and may improve behavioral regulation in young children. *Nutrition*. 2012; 28(7-8): 749-752.
18. Zavaleta N, Kvistgaard AS, Graverholt G, Respicio G, Guija H, Valencia N, et al. Efficacy of an MFGM-enriched complementary food in diarrhea, anemia, and micronutrient status in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 53(5): 561-568.
19. Billeaud C, Puccio G, Saliba E, Guillois B, Vaysse C, Pecquet S, et al. Safety and tolerance evaluation of milk fat globule membrane-enriched infant formulas: a randomized controlled multicenter non-inferiority trial in healthy term infants. *Clin Med Insights Pediatr*. 2014; 8: 51-60.

20. 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 Dev.* 2012; 88(8): 595-601.
21. Timby N, Hernell O, Vaarala O, Melin M, Lönnerdal B, Domellöf M. Infections in infants fed formula supplemented with bovine milk fat globule membranes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 60(3): 384-389.
22. Timby N, Lönnerdal B, Hernell O, Domellöf M. Cardiovascular risk markers until 12 mo of age in infants fed a formula supplemented with bovine milk fat globule membranes. *Pediatr Res.* 2014; 76(4): 394-400.
23. Thurl S, Munzert M, Boehm G, Matthews C, Stahl B. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutr Rev.* 2017; 75(11): 920-933.
24. Marriage BJ, Buck RH, Goehring KC, Oliver JS, Williams JA. Infants fed a lower calorie formula with 2'FL show growth and 2'FL uptake like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 61(6): 649-658.
25. Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, Janssens E, Corsello G, Sprenger N, et al. Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: a randomized multicenter trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64(4): 624-631.
26. Vandenplas Y, Zakharova I, Dmitrieva Y. Oligosaccharides in infant formula: more evidence to validate the role of prebiotics. *Br J Nutr.* 2015; 113(9): 1.339-1.344.
27. Kunz C, Meyer C, Collado MC, Geiger L, García-Mantrana I, Bértua-Ríos B, et al. Influence of gestational age, secretor, and lewis blood group status on the oligosaccharide content of human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64(5): 789-798.
28. Sprenger N, Lee LY, De Castro CA, Steenhout P, Thakkar SK. Longitudinal change of selected human milk oligosaccharides and association to infants' growth, an observatory, single center, longitudinal cohort study. *PLoS One.* 2017; 12(2): e0171814.
29. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14(8): 491-502.
30. Barile D, Rastall RA. Human milk and related oligosaccharides as prebiotics. *Curr Opin Biotechnol.* 2013; 24(2): 214-219.
31. He Y, Liu S, Kling DE, Leone S, Lawlor NT, Huang Y, et al. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose modulates CD14 expression in human enterocytes, thereby attenuating LPS-induced inflammation. *Gut.* 2016; 65(1): 33-46.
32. Musilova S, Modrackova N, Dorskocil I, Svejstil R, Rada V. Influence of human milk oligosaccharides on adherence of bifidobacteria and clostridia to cell lines. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2017: 1-8.
33. Kuntz S, Rudloff S, Kunz C. Oligosaccharides from human milk influence growth-related characteristics of intestinally transformed and non-transformed intestinal cells. *Br J Nutr.* 2008; 99(3): 462-471.
34. Holscher HD, Davis SR, Tappenden KA. Human milk oligosaccharides influence maturation of human intestinal Caco-2Bbe and HT-29 cell lines. *J Nutr.* 2014; 144(5): 586-591.
35. Ruhaak LR, Lebrilla CB. Analysis and role of oligosaccharides in milk. *BMB Rep.* 2012; 45(8): 442-451.
36. Meli F, Puccio G, Cajozzo C, Ricottone GL, Pecquet S, Sprenger N, et al. Growth and safety evaluation of infant formulae containing oligosaccharides derived from bovine milk: a randomized, double-blind, noninferiority trial. *BMC Pediatr.* 2014; 14: 306.
37. Simeoni U, Berger B, Junick J, Blaut M, Pecquet S, Rezzonico E, et al. Gut microbiota analysis reveals a marked shift to bifidobacteria by a starter infant formula containing a synbiotic of bovine milk-derived oligosaccharides and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CNCM I-3446. *Environ Microbiol.* 2016; 18(7): 2.185-2.195.
38. Underwood MA, Davis JCC, Kalanetra KM, Gehlot S, Patole S, Tancredi DJ, et al. Digestion of human milk oligosaccharides by *Bifidobacterium breve* in the premature infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 65(4): 449-455.
39. Thongaram T, Hoeflinger JL, Chow J, Miller MJ. Human milk oligosaccharide consumption by probiotic and human-associated bifidobacteria and lactobacilli. *J Dairy Sci.* 2017; 100(10): 7.825-7.833.

▼ 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)	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	GMT (IC del 95%)	N	GMT (IC del 95%)	N	GMT (IC del 95%)	N	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)	577	13,2 (12,4; 14,1)
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)	552	9,1 (8,2; 10,1)
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)	573	7,2 (6,6; 7,8)
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)	577	4,8 (4,6; 5,1)

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.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Bilaxten 20 mg comprimidos **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene 20 mg de bilastina. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido. Comprimidos blancos ovales biconvexos y ranurados (longitud 10 mm, anchura 5 mm). La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica (estacional y perenne) y de la urticaria. Bilaxten 20 mg comprimidos está indicado en adultos y adolescentes (edad igual o superior a 12 años). **4.2. Posología. Posología Adultos y adolescentes (edad igual o superior a 12 años)** 20 mg de bilastina (1 comprimido) una vez al día para el alivio de los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica (RAE y RAP) y de la urticaria. El comprimido debe administrarse una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos o de zumos de frutas (ver sección 4.5). **Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada.** No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver secciones 5.1 y 5.2). **Insuficiencia renal.** No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). **Insuficiencia hepática.** No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática. Teniendo en cuenta que bilastina no es metabolizada y que el aclaramiento renal es su principal vía de eliminación, no se espera que la insuficiencia hepática aumente la exposición sistémica por encima del margen de seguridad. Por ello, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2). **Población pediátrica.** El uso de bilastina en niños de entre 0 y 2 años de edad para las indicaciones de rinoconjuntivitis alérgica y urticaria no es relevante. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de bilastina en niños menores de 12 años de edad. **Duración del tratamiento:** Para rinitis alérgica el tratamiento debe limitarse al periodo de exposición a los alérgenos. Para rinitis alérgica estacional el tratamiento puede interrumpirse cuando se hayan resuelto los síntomas y reiniciarse en caso de que estos reaparezcan. En rinitis alérgica perenne se puede proponer al paciente el tratamiento continuado durante los periodos de exposición a los alérgenos. Para urticaria la duración del tratamiento depende del tipo, duración y evolución de los síntomas. **Forma de administración.** Via oral. El comprimido puede tragarse con agua. Se recomienda administrar la dosis diaria en una única toma. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Población pediátrica.** La eficacia y seguridad de bilastina en niños menores de 12 años de edad no han sido establecidas. En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa la administración concomitante de bilastina con inhibidores de la P-glicoproteína, tales como p.e.j., ketoconazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir o diltiazem, puede aumentar los niveles plasmáticos de bilastina y por tanto aumentar el riesgo de reacciones adversas de bilastina. Por ello, la administración concomitante de bilastina e inhibidores de la P-glicoproteína debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Interacción con alimentos:** Los alimentos reducen significativamente la biodisponibilidad oral de bilastina en un 30%. **Interacción con zumo de pomelo:** La administración concomitante de bilastina 20 mg y zumo de pomelo disminuyó la biodisponibilidad de bilastina en un 30%. Este efecto puede ocurrir también con otros zumos de frutas. El grado de reducción en la biodisponibilidad puede variar entre fabricantes y frutos. El mecanismo responsable de esta interacción es la inhibición del OATP1A2, un transportador de captación, del cual bilastina es sustrato (ver sección 5.2). Los medicamentos que sean sustratos o inhibidores del OATP1A2, tales como ritonavir o rifampicina, podrían igualmente reducir las concentraciones plasmáticas de bilastina. **Interacción con ketoconazol o eritromicina:** La administración concomitante de bilastina y ketoconazol o eritromicina aumentó el AUC de bilastina en 2 veces y la Cmax en 2-3 veces. Estos cambios se pueden explicar debido a la interacción con transportadores intestinales de excreción, ya que bilastina es sustrato de la P-gp y no es metabolizada (ver sección 5.2). Estos cambios no parecen afectar al perfil de seguridad de bilastina y ketoconazol o eritromicina, respectivamente. Otros medicamentos que sean sustratos o inhibidores de la P-gp, tal como ciclosporina, podrían igualmente aumentar las concentraciones plasmáticas de bilastina. **Interacción con diltiazem:** la administración concomitante de bilastina 20 mg y diltiazem 60 mg aumentó la Cmax de bilastina en un 50%. Este efecto se puede explicar por la interacción con transportadores intestinales de excreción (ver sección 5.2) y no parece afectar al perfil de seguridad de bilastina. **Interacción con alcohol:** El rendimiento psicomotor tras la administración concomitante de alcohol y 20 mg de bilastina fue similar al observado tras la administración de alcohol y placebo. **Interacción con lorazepam:** La administración concomitante de bilastina 20 mg y lorazepam 3 mg durante 8 días no potenció los efectos depresores del SNC causados por lorazepam. **Población pediátrica.** Los ensayos de interacciones se han realizado sólo en adultos. Se espera que el grado de interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción sea similar en la población pediátrica de 12 a 17 años de edad. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de bilastina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción, el parto o el desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Bilaxten 20 mg comprimidos durante el embarazo. **Lactancia.** No se ha estudiado en humanos la excreción de bilastina en la leche. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que bilastina se excreta en la leche (ver sección 5.3). Se debe decidir si es necesario interrumpir o abstenerse del tratamiento con Bilaxten 20 mg comprimidos tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. **Fertilidad.** No hay datos clínicos o éstos son limitados. En un estudio en ratas no se detectó ningún efecto negativo sobre la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Un estudio realizado para evaluar los efectos de bilastina sobre la capacidad de conducción demostró que el tratamiento con 20 mg no afectó al rendimiento durante la conducción. No obstante, se debe informar a los pacientes de que muy raramente algunas personas experimentan somnolencia, lo que puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** La incidencia de acontecimientos adversos en pacientes afectados de rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica idiopática tratados con bilastina 20 mg en los estudios clínicos fue comparable a la incidencia en pacientes que recibieron placebo (12,7% frente a 12,8%). Los ensayos clínicos de fase II y III realizados durante el desarrollo clínico incluyeron 2.525 pacientes tratados con diferentes dosis de bilastina, de los cuales, 1.697 recibieron 20 mg de bilastina. Adicionalmente, en estos ensayos 1.362 pacientes recibieron placebo. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente por los pacientes tratados con bilastina 20 mg para la indicación de rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica idiopática fueron cefalea, somnolencia, mareo y fatiga. Estos acontecimientos adversos ocurrieron con una frecuencia similar en los pacientes que recibieron placebo. **Resumen tabulado de reacciones adversas.** La siguiente tabla muestra las reacciones adversas al menos posiblemente relacionadas con bilastina y notificadas en más del 0,1% de los pacientes tratados con bilastina 20 mg durante el desarrollo clínico (N = 1.697). Las frecuencias se han clasificado de la siguiente forma: 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). Las reacciones raras, muy raras y de frecuencia no conocida no se han incluido en la tabla. Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): se han observado palpitations, taquicardia y reacciones de hipersensibilidad (como anafilaxia, angioedema, disnea, erupción cutánea, edema localizado/hinchazón local y eritema) durante el periodo de post-comercialización. **Descripción de las reacciones adversas relevantes.** Las reacciones adversas más notificadas fueron dos frecuentes (somnolencia y cefalea) y dos poco frecuentes (mareo y fatiga). Las frecuencias en bilastina frente a placebo fueron 3,06 % vs. 2,86% para somnolencia; 4,01% vs. 3,38% para cefalea; 0,83% vs. 0,59% para mareo y 0,83% vs. 1,32% para fatiga. En casi todas las reacciones adversas mencionadas en la tabla anterior, se observó una incidencia similar en pacientes tratados con 20 mg de bilastina y en pacientes tratados con placebo. La información recogida durante la post-comercialización ha confirmado el perfil de seguridad observado durante el desarrollo clínico. **Población pediátrica.** Durante el desarrollo clínico, la frecuencia, el tipo e intensidad de las reacciones adversas en adolescentes (de 12 a 17 años) fueron las mismas que las observadas en adultos. La información recogida en esta población (adolescentes) durante la post-comercialización ha confirmado los resultados de los ensayos clínicos. **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: www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis.** La información relacionada con sobredosis aguda de bilastina se recoge de la experiencia de los ensayos clínicos realizados durante el desarrollo y durante la post-comercialización. En los ensayos clínicos, tras la administración de bilastina a dosis de 10 a 11 veces la dosis terapéutica (220 mg como dosis única o 200 mg/día durante 7 días) a voluntarios sanos, la frecuencia de acontecimientos adversos tras el tratamiento fue dos veces superior a la observada tras la administración de placebo. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron mareo, cefalea y náusea. No se notificaron acontecimientos adversos graves ni prolongaciones significativas del intervalo QTc. La información recogida durante la post-comercialización coincide con la información obtenida en los ensayos clínicos. La evaluación crítica del efecto de dosis múltiples de bilastina (100 mg durante 4 días) sobre la repolarización ventricular en un estudio cruzado de "through QT/QTc" realizado con 30 voluntarios sanos no mostró ninguna prolongación significativa del intervalo QTc. En caso de producirse una sobredosis se recomienda tratamiento sintomático y de soporte. No se conoce ningún antídoto específico para bilastina. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Celulosa microcristalina Carboximetilalmidón sódico tipo A (derivado de patata) Sílice coloidal anhidra Estearato magnésico. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Periodo de validez.** 5 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** El medicamento está envasado en un blister, que consta de dos partes: 1. Laminado. compuesto por poliamida orientada (cara exterior del laminado), aluminio y PVC (cara interior del laminado) 2. Película de aluminio. Después del moldeado y llenado con comprimidos, la película de aluminio es termosellada al laminado con una laca de sellado por calor (copolímero de PVC-PVAc y resinas de butilmetacrilato) Cada blister contiene 10 comprimidos. Los blisters están envasados en estuches de cartón. Tamaños de envase: 10, 20, 30, 40 o 50 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** 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.** FAES FARMA, S.A. Máximo Aguirre, 14. 48940 – Leioa. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** 73.027. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 23 de noviembre de 2010. Fecha de la última renovación: 07 de octubre de 2015 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Enero 2017. **11. PRESENTACIÓN Y PVP. IVA.:** Bilaxten 20mg, 20 comprimidos, PVP. IVA. 12,80 € **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Rembolsable por el Sistema Nacional de Salud.

Clasificación por órganos del sistema		Bilastina 20 mg N=1697	Bilastina cualquier dosis N=2525
Frecuencia	Reacción adversa		
Infecciones e infestaciones			
Poco frecuentes	Herpes labial	2 (0,12%)	2 (0,08%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Poco frecuentes	Aumento de apetito	10 (0,59%)	11 (0,44%)
Trastornos psiquiátricos			
Poco frecuentes	Ansiedad	6 (0,35%)	8 (0,32%)
	Insomnio	2 (0,12%)	4 (0,16%)
Trastornos del sistema nervioso			
Frecuentes	Somnolencia	52 (3,06%)	82 (3,25%)
	Cefalea	68(4,01%)	90 (3,56%)
Poco frecuentes	Mareo	14 (0,83%)	23 (0,91%)
Trastornos del oído y del laberinto			
Poco frecuentes	Tinnitus	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Vértigo	3 (0,18%)	3 (0,12%)
Trastornos cardíacos			
Poco frecuentes	Bloqueo de rama derecha	4 (0,24%)	5 (0,20%)
	Arritmia sinusual	5 (0,30%)	5 (0,20%)
	Electrocardiograma QT prolongado	9 (0,53%)	10 (0,40%)
	Otras anomalías del ECG	7 (0,41%)	11 (0,44%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Poco frecuentes	Disnea	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Molestias nasales	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Sequedad nasal	3 (0,18%)	6 (0,24%)
Trastornos gastrointestinales			
Poco frecuentes	Dolor abdominal superior	11 (0,65%)	14 (0,55%)
	Dolor abdominal	5 (0,30%)	5 (0,20%)
	Náusea	7 (0,41%)	10 (0,40%)
	Molestias gástricas	3 (0,18%)	4 (0,16%)
	Diarrea	4 (0,24%)	6 (0,24%)
	Sequedad bucal	2 (0,12%)	6 (0,24%)
	Dispepsia	2 (0,12%)	4 (0,16%)
	Gastritis	4 (0,24%)	4 (0,16%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Poco frecuentes	Prurito	2 (0,12%)	4 (0,16%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Poco frecuentes	Fatiga	14 (0,83%)	19 (0,75%)
	Sed	3 (0,18%)	4 (0,16%)
	Mejoría de una condición preexistente	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Pirexia	2 (0,12%)	3 (0,12%)
	Ansiedad	3 (0,18%)	4 (0,16%)
Exploraciones complementarias			
Poco frecuentes	Aumento de Gamma-glutamyltransferasa	7 (0,41%)	8 (0,32%)
	Aumento de Alanin aminotransferasa	5 (0,30%)	5 (0,20%)
	Aumento de Aspartato aminotransferasa	3 (0,18%)	3 (0,12%)
	Aumento de creatinina plasmática	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Aumento de triglicéridos plasmáticos	2 (0,12%)	2 (0,08%)
	Aumento de peso	8 (0,47%)	12 (0,48%)

Para más información consulte la ficha técnica completa en www.aemps.gob.es.

Referencias: **1.** Ficha Técnica de Bilaxten 20mg comprimidos. **2.** Kuna P. et al. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. Clin Exp Allergy. 2009;39(9):1338-47. **3.** Zuberbier T, et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Allergy. 2010;65:516-28. **4.** Farré M, et al. Bilastine vs. hydroxyzine: occupation of brain histamine H1-receptors evaluated by positron emission tomography in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2014;78(5):970-80. **5.** Mosges R, et al. Role of bilastine in the management of allergic rhinitis and urticaria: an Asia-Pacific consensus statement. Asia Pac Allergy. 2016;6(1):56-66.

Bibliometría e indicadores de actividad científica (IX). Indicadores cuantitativos en Scopus. Análisis de las publicaciones sobre pediatría. Función «analyze search results» y «citation overview»

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

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

Resumen

En este artículo se exponen las posibilidades que ofrece la base de datos bibliográfica Scopus para el cálculo de indicadores cuantitativos mediante un análisis de las publicaciones cuya temática es la pediatría. Se analizan las distintas posibilidades de búsqueda por documentos, autor y filiación, búsqueda avanzada y búsqueda por revista, así como la visualización de los registros recuperados. Se exponen las principales herramientas para el análisis de los resultados, entre las que destaca la función *analyze search results*, de especial interés para el cálculo de los indicadores de productividad, y la función *citation overview*, necesaria para el cálculo de los indicadores de citación. Por último, se describen brevemente las métricas que utiliza Scopus usando como ejemplo la revista *Acta Pediátrica Española*.

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

Palabras clave

Scopus, pediatría, análisis de resultados, informe de citas, CiteScore, SJR, SNIP

Indicadores cuantitativos en Scopus

Scopus constituye una base de datos de resúmenes y citas de carácter multidisciplinario, creada en 2004 por la editorial Elsevier. Actualmente es la mayor base de datos mundial y su actualización es diaria. Contiene más de 69 millones de referencias, en su mayoría posteriores a 1969, pertenecientes a 21.950 revistas con revisión por pares, entre las que se inclu-

Abstract

Title: Bibliometrics and indicators of scientific activity (IX). Scientometric indicators in Scopus. Analysis of publications on pediatrics. "Analyze search results" and "citation overview" function

This paper presents the possibilities offered by the Scopus bibliographic database for the calculation of scientometric indicators through an analysis of publications whose subject is pediatrics. The article shows the different search possibilities by documents, by author, by affiliation, advanced search and search by journal, as well as the visualization of the retrieved records. The main tools for the analysis of the retrieved records are exposed, highlighting the *analyze search results* function, of special interest for the calculation of scientific production indicators, and the *citation overview* function, necessary for the calculation of the citation impact based indicators. Finally, the metrics used by Scopus are briefly described using the *Acta Pediátrica Española* journal as an example.

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

Keywords

Scopus, pediatrics, analyze search results, citation overview, CiteScore, SJR, SNIP

yen 3.600 revistas de acceso abierto. A su vez, Scopus incluye más de 39 millones de patentes procedentes de 5 agencias distintas, más de 8 millones de actas de congresos, 562 series de libros y más de 150.000 libros¹.

Del mismo modo que la colección principal de Web of Science², Scopus dispone de diversas posibilidades de búsqueda, herramientas de análisis y métricas propias, como *Scimago*

TABLA 1

Áreas temáticas incluidas en Scopus⁹

Ciencias agrícolas y biológicas	Artes y humanidades	Bioquímica, genética y biología molecular
Negocios, administración y contabilidad	Ingeniería química	Química
Ciencias de la computación	Ciencias de la decisión	Odontología
Ciencias de la tierra y el planeta	Economía, econometría y finanzas	Energía
Ingeniería	Ciencias medioambientales	Profesiones de la salud
Inmunología y microbiología	Ciencia de los materiales	Matemáticas
Medicina	Neurociencias	Enfermería
Farmacología, toxicología y farmacia	Física y astronomía	Psicología
Ciencias sociales	Veterinaria	Multidisciplinaria

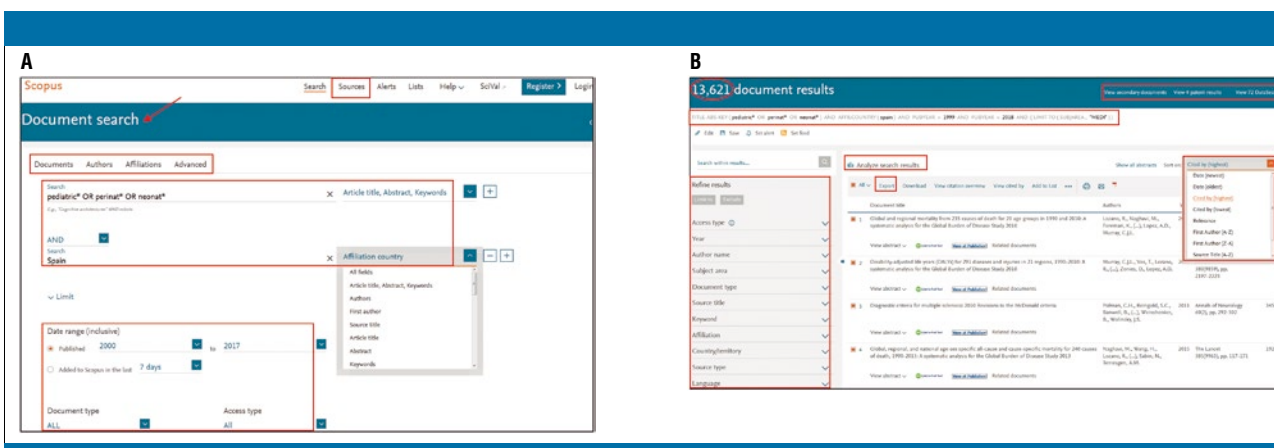


Figura 1. Captura de pantalla de Scopus. A) Búsqueda bibliográfica por documentos que traten sobre pediatría, publicados en el periodo 2000-2017 cuyo país de filiación sea España. B) Registros recuperados refinando por el área temática de medicina y ordenados por criterio de citación descendente (<https://www.scopus.com/search/form.uri?display=basic>)

Journal Rank (SJR) y *Source Normalized Impact Paper* (SNIP), y recientemente se ha incorporado la función *CiteScore Metrics*³⁻⁵. La Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT) gestiona parcialmente la licencia de acceso a esta base de datos, ofreciendo un descuento del 50% sobre la tarifa oficial a las universidades, centros tecnológicos y de investigación, hospitales y otros organismos oficiales⁶.

Las revistas indexadas en Scopus se clasifican en 4 grandes categorías temáticas: 1) ciencias de la salud, con 6.795 revistas, que contiene la totalidad de las revistas indexadas por Medline y Embase^{7,8}; 2) ciencias de la vida (4.492 revistas); 3) ciencias físicas (7.443 revistas), y 4) ciencias sociales (8.086 revistas). Estas 4 categorías temáticas se dividen en 27 áreas principales (tabla 1), y se subdividen en más de 300 subáreas menores. A este respecto, dentro del área temática *Medicine* se encuentra la subárea *Pediatrics, Perinatology and Child Health*. Por otra parte, hay revistas que pueden clasificarse en más de un área temática.

La pantalla principal de Scopus se muestra en la figura 1A. El idioma utilizado en las búsquedas es el inglés y ofrece 4 ti-

pos de búsqueda –por documentos, autor, filiación y búsqueda avanzada– detalladas a continuación.

Búsqueda por documentos en Scopus. Análisis de los trabajos publicados sobre pediatría

La figura 1A representa una búsqueda bibliográfica por documentos que traten sobre pediatría a través de la ecuación (pediatric* OR perinat* OR neonat*), utilizando el campo «título, resumen o palabras clave» y cuyo país de filiación sea España. Mediante la opción *Limit* se ha seleccionado el periodo 2000-2017, y podría limitarse también según el tipo de documento y por revistas de acceso abierto.

Los registros generados en la búsqueda se muestran en la figura 1B y la ecuación de búsqueda que los ha generado destaca en la parte superior de la pantalla. Los resultados obtenidos pueden refinarse limitándolos o excluyéndolos a través de las distintas opciones que aparecen en el margen derecho (tipo de acceso, año, autor, área temática, tipo de

documento, revista, palabras clave, filiación, país e idioma). En nuestro ejemplo sobre pediatría, los documentos se han refinado por el área temática *Medicine* y se ha obtenido un total de 13.621 registros; sin embargo, no es posible refinar por la subárea *Pediatrics, Perinatology and Child Health*. Cada uno de los documentos obtenidos aparece con la información bibliográfica abreviada como se muestra en la parte central de la figura 1B, clasificados por orden de citación descendente (*Cited by highest*).

La base de datos Scopus actúa como índice de citas^{5,10}, que aporta, junto con la información bibliográfica de cada artículo recuperado, las veces que ha sido citado (*Cited by*), las referencias que contiene (*References*) y los documentos relacionados con el seleccionado por compartir referencias bibliográficas (*Related Documents*) (figura 2). Al acceder a uno de los registros recuperados se muestran los datos de la publicación, el título del artículo, los autores y su filiación (figura 2). A continuación se presenta el *abstract* (resumen) del artículo y las *key-words* (palabras clave). Scopus indexa los artículos utilizando el vocabulario controlado Emtree Medical Terms de la base de datos Embase⁸, y los Medical Subject Headings (MeSH) de la base de datos Medline¹¹. En ambos casos son los tesauros que utiliza Scopus para indexar los artículos de ciencias de la salud o ciencias de la vida; sin embargo, el tesoro varía en función de la categoría temática del registro recuperado¹. En el margen derecho de la pantalla (figura 2) se muestra, junto con los recuentos de citas (*cited by, related documents*), una nueva agrupación de métricas alternativas (también conocidas como «almétricas») bajo el nombre de *PlumX-Metrics*¹², que contribuyen a evaluar el impacto de un artículo a

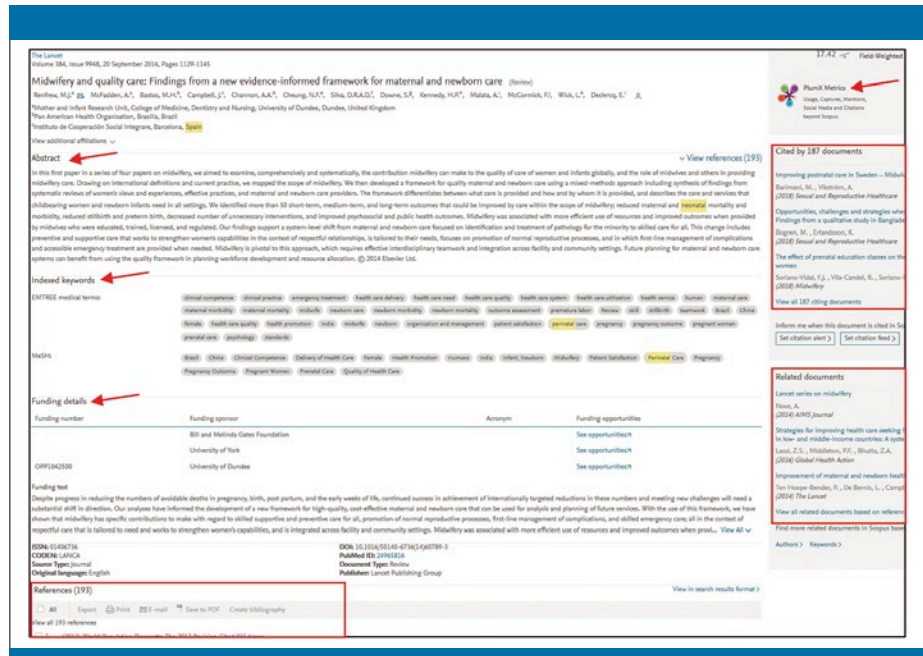


Figura 2. Captura de pantalla que muestra uno de los registros obtenidos a partir de la búsqueda bibliográfica sobre pediatría. Información bibliográfica estándar (parte central) y recuentos de citas (margen derecho)

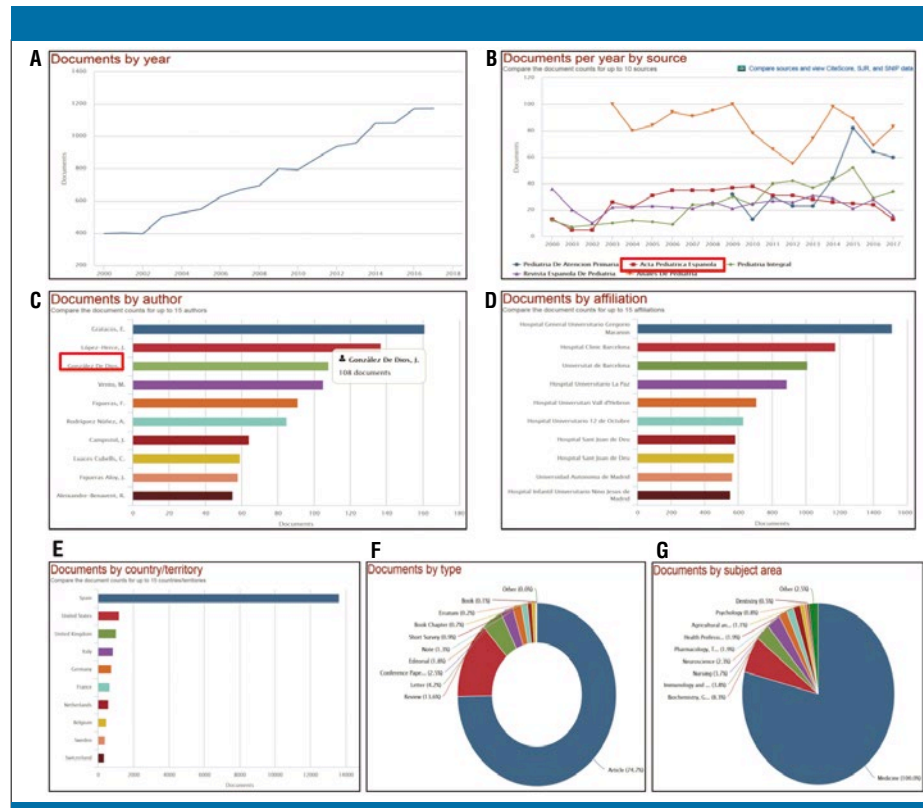


Figura 3. Captura de pantalla de la función Analizar resultados de la búsqueda bibliográfica sobre Pediatría. Los campos para clasificar los documentos obtenidos son años (A), revistas (B), autor (C), afiliación (D), país (E), tipo de documento (F) y área temática (G)

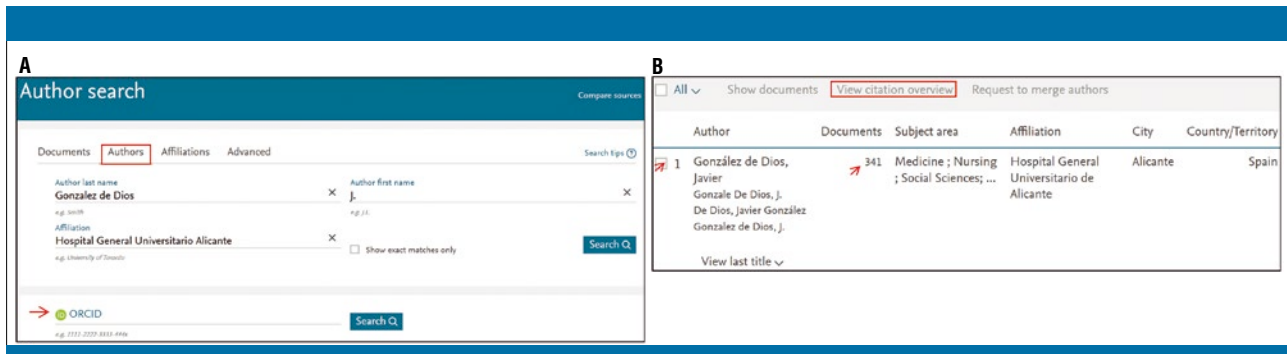


Figura 4. Búsqueda por autores en Scopus. A) Captura de pantalla que muestra la interfaz de búsqueda por autores o a través del identificador digital ORCID. B) Registro obtenido

través de 5 categorías, relacionadas con el uso (descargas), las capturas, las menciones, los medios de comunicación social (*likes*) y las citas al documento.

La función «analyze search results»

Scopus permite examinar las tendencias en los resultados obtenidos en cualquier búsqueda bibliográfica a través del análisis de los registros recuperados en función del año, revista, autor, filiación, país, tipo de documento y área temática. Una de las ventajas de esta herramienta, cuando la comparamos con la colección principal de Web of Science², es que además de aportar los datos que se utilizarán para el cálculo de los indicadores de productividad⁴, posibilita su visualización directa a través de la creación automática de gráficas. En la figura 3 se muestra el análisis de los 13.621 artículos publicados sobre pediatría por instituciones españolas, tanto la evolución temporal de la producción científica como las 5 revistas con mayor producción por año (entre las que destaca *Acta Pediátrica Española* en segunda posición), los 10 autores con mayor número de documentos publicados, las instituciones más fructíferas, los países, los tipos de documento y las áreas temáticas (figura 3).

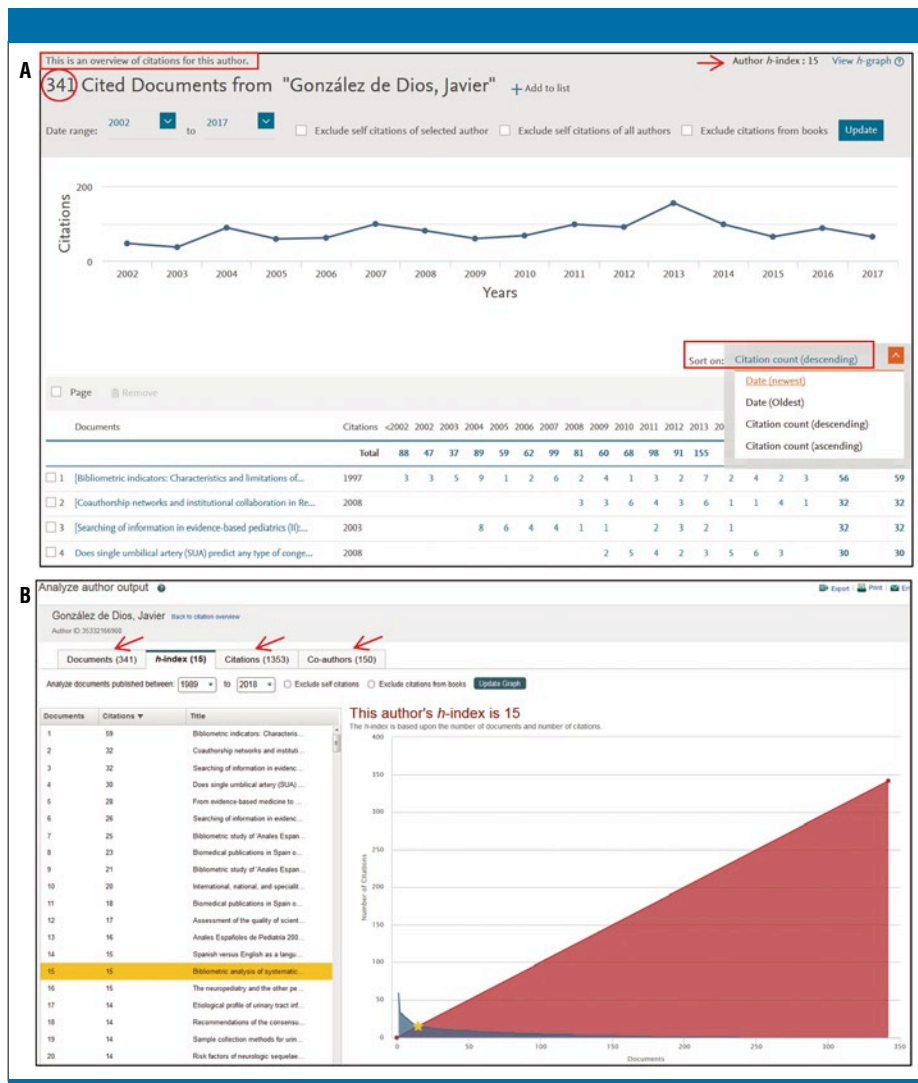


Figura 5. Captura de pantalla que muestra la descripción general de las citas del autor. A) Registros recuperados ordenados por veces citado y clasificados por años. B) Indicadores de citación (h-index:15) indica que el autor tiene al menos 15 publicaciones que han sido citadas 15 veces

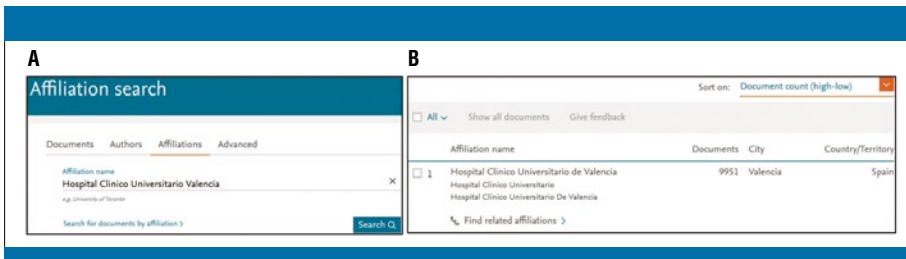


Figura 6. Captura de pantalla de Scopus. A) Búsqueda por afiliación. B) registro recuperado para el cual existen 9.951 documentos

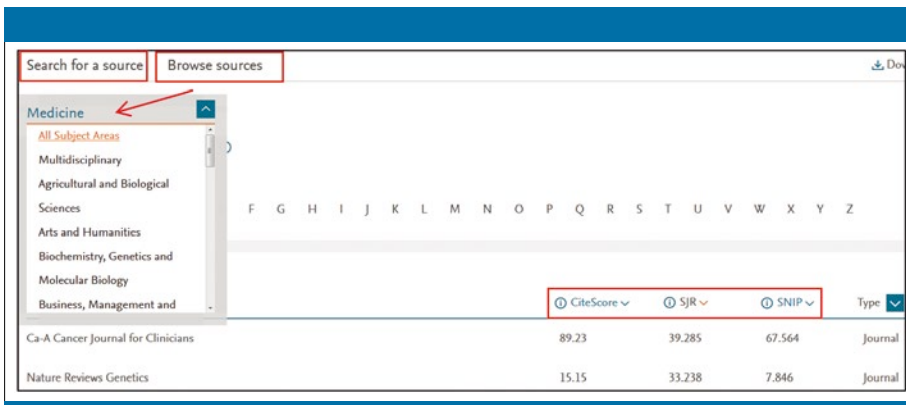


Figura 7. Captura de pantalla de búsqueda de revistas, de modo individual, o del conjunto de revistas que se engloban en un área temática

TABLA 2

Lista de operadores booleanos y 6 categorías de campo a través de los que se puede realizar la búsqueda avanzada en Scopus. La tercera columna (Affiliation) indica los 5 códigos que ofrece la categoría de campo Filiación

Booleanos	Categorías	Affiliation
AND	Affiliation	Affiliation
OR	Author	Affiliation ID
AND NOT	Conference	Affiliation city
PRE/	Document	Affiliation country
W/	Reference	Affiliation organization
	Source	

Búsqueda por autores.

La función «citation overview»

Con la opción de búsqueda por autores es posible localizar las publicaciones de un autor en particular a través de dos opciones: mediante el perfil del autor, o directamente a partir del identificador digital ORCID, que vincula de forma individual la producción científica de un investigador¹³. Continuando con nuestro ejemplo (figura 3C), se ha seleccionado a 1 de los 10 autores con mayor producción en pediatría entre los años 2000 y 2017 perteneciente a instituciones españolas. Posteriormente, se han introducido sus datos, así como su filiación para

generar una búsqueda más específica y limitar los registros recuperados, como muestra la captura de pantalla de la figura 4A. La búsqueda produce los distintos formatos en que ha firmado el autor; en este caso, aparece un único resultado bajo la firma *González de Dios, Javier*, que reagrupa las 4 variantes de firmas que ha utilizado el autor con filiación del Hospital General Universitario de Alicante, para el cual existen 341 documentos y a los que puede accederse directamente pinchando sobre el número (figura 4B).

Como se ha mencionado previamente, Scopus incluye las referencias de los documentos que indexa, lo que permite examinar las citas que reciben los artículos. La función *View Citation Overview* proporciona un resumen de las citas, tanto para un conjunto de artículos seleccionados como para los artículos de un autor determinado, o para los artículos publicados por una revista en un año específico. A este respecto, en la figura 5A se muestra el resu-

men de citas realizadas a las 341 publicaciones del autor previamente seleccionado, con la única limitación para esta función de que el rango de fechas puede extenderse un máximo de 15 años. En la figura 5A se observa en la parte superior una gráfica con las citas que han recibido los trabajos del autor durante el periodo 2002-2017. En la parte inferior, se dispone de un listado con el total de los artículos ordenados por el número de citas recibidas de forma descendente, clasificadas por año, así como una columna final con el total de citas para cada artículo.

A través de la función *View Citation Overview* puede consultarse el índice *h* para el autor⁵, tanto de forma numérica (*h-index*: 15) como gráfica (*View h-graph*), y realizar un análisis de las publicaciones, las citas recibidas, las citas realizadas y los coautores (*Analyze author output*) (figura 5B).

Búsqueda de filiación y búsqueda avanzada

La búsqueda de filiación ofrece la posibilidad de introducir en la ecuación de búsqueda directamente el nombre de la institución, lo que resulta de gran utilidad cuando se quiere examinar la producción científica de una universidad, hospital u otro organismo de investigación. En la figura 6 se muestra la pantalla de búsqueda para los artículos producidos por el Hospital Clínico Universitario de Valencia (figura 6A), así como el resultado

obtenido con un único registro para la filiación, que proporciona 9.951 documentos.

La opción de búsqueda avanzada permite combinar a través de 5 operadores booleanos un total de 70 códigos distintos procedentes de 6 categorías de campos (tabla 2)¹⁴.

Búsqueda por revista y búsqueda por áreas temáticas

Scopus permite la consulta directa de las métricas de las revistas que indexa a través de la pestaña *Sources*, situada en la parte superior de la pantalla principal de la base de datos (figura 1A). A la hora de buscar una revista, puede hacerse de forma individual según el nombre o ISSN (*Search for a source*), o bien seleccionando todas las revistas que componen un área temática (*Browse sources*). En la figura 7 se muestra la búsqueda de revistas por el área de medicina y los correspondientes indicadores métricos que ofrece Scopus para cada una de las revistas que contiene dicha área (figura 7).

Análisis de la revista Acta Pediátrica Española

Los principales indicadores de Scopus para evaluar las métricas de las revistas indexadas y poder comparar distintas publicaciones dentro de una misma área temática son *CiteScore* y *SCImago Journal Rank* (SJR). Para poder realizar una comparación directa de las revistas en diferentes campos temáticos se calcula el *Source Normalized Impact per Paper* (SNIP).

En la figura 8A se representa a modo de ejemplo el análisis de la revista *Acta Pediátrica Española*. En la parte superior de la pantalla se muestran los datos descriptivos de la revista, la editorial, el ISSN, el área a la que pertenece (*Medicine*) y la subárea (*Pediatrics, Perinatology and Child Health*). Este dato también puede consultarse por la categoría en el *CiteScore Rank*.

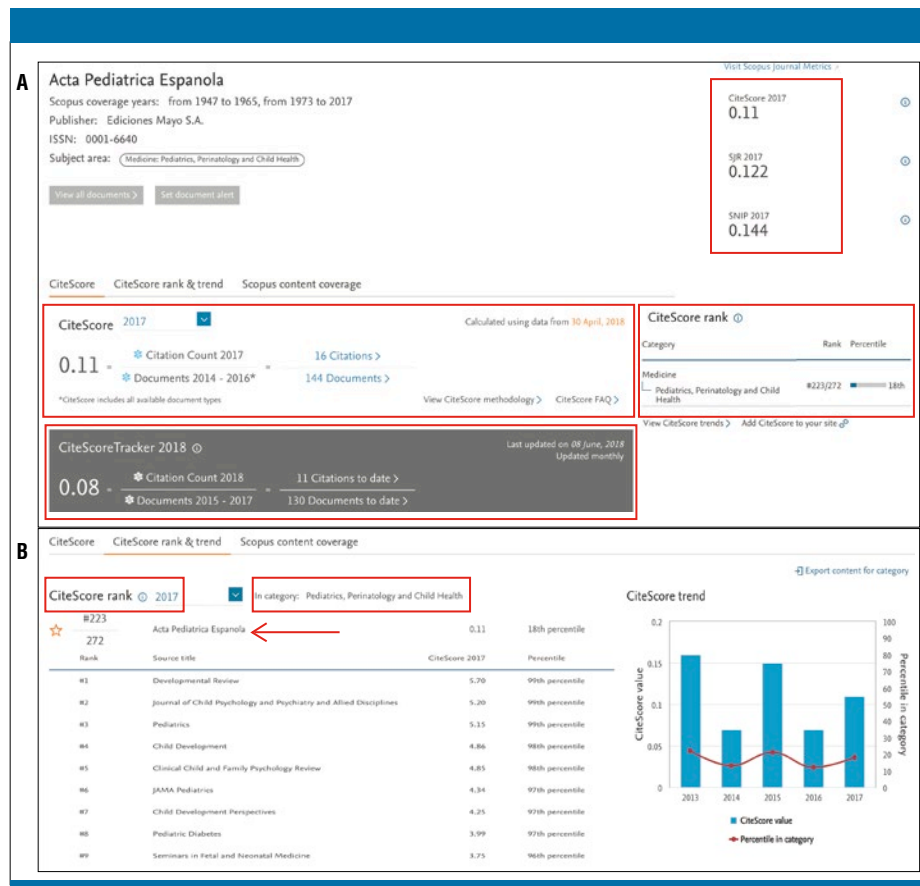


Figura 8. Captura de pantalla con las métricas de Scopus obtenidas para la revista Acta Pediátrica Española. A) CiteScore, SJR y SNIP. B) CiteScore Rank & Trend

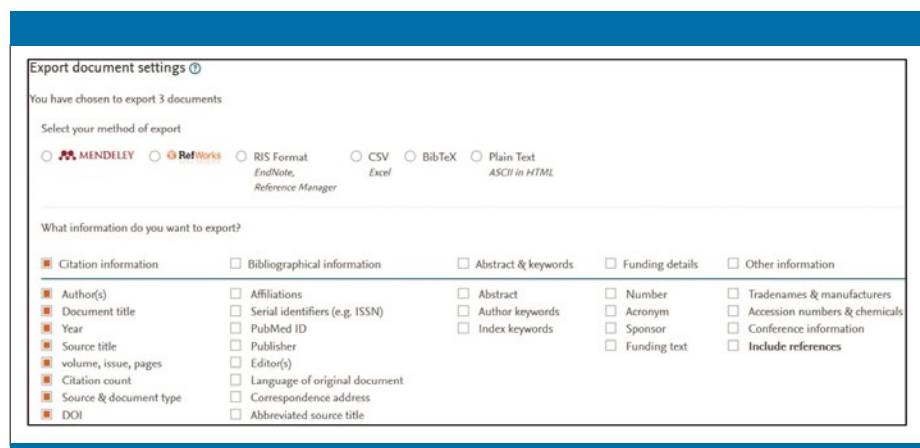


Figura 9. Captura de pantalla de la función Exportar documentos de Scopus

- El cálculo de *CiteScore* se basa en las citas promedio recibidas por un artículo¹⁵. *CiteScore* se calcula como el número de citas recibidas por una revista en un año (2017) a sus

documentos publicados en los 3 años anteriores (2014-2016), dividido por el total de documentos publicados por la revista en esos 3 años anteriores (figura 8A). En el cálculo de *CiteScore*, tanto el numerador como el denominador incluyen todos los tipos de documentos (artículos, revisiones, editoriales, *abstracts* de congresos, etc.). Se calcula una vez al año. El cálculo de *CiteScore Tracker* es igual al de *CiteScore*, con la diferencia de que se hace para el año actual y se actualiza cada mes (figura 8A).

CiteScore Rank indica la posición absoluta que ocupa la revista (en nuestro ejemplo *Acta Pediátrica Española*) en su campo temático (posición 223 de un total de 272 revistas que constituyen la subárea *Pediatrics, Perinatology and Child Health*). *CiteScore Percentile* hace referencia a la posición relativa de la revista en su campo; en este caso a *Acta Pediátrica Española* le corresponde un percentil del 18% (figura 8B).

- SJR es el equivalente de Scopus al factor de impacto del Journal Citation Reports¹⁶. Se calcula como el número promedio de citas ponderadas recibidas en el año seleccionado dividido por los documentos publicados en una revista en los 3 años anteriores. A diferencia del factor de impacto de JCR, SJR está ponderado por el prestigio de las revistas que citan^{17,18} (figura 8A).
- SNIP pondera el número de citas recibidas con la frecuencia de citas totales en un campo temático. Es un indicador útil para comparar revistas de diferentes campos temáticos¹⁷ (figura 8A).

Otras funciones de Scopus

Scopus ofrece la posibilidad de exportar los resultados obtenidos en las búsquedas realizadas (*Export*) (figura 1) en diversos formatos útiles, como CSV Excel para posteriores análisis bibliométricos. También permite crear bibliografías utilizando los gestores de referencia Mendeley, RefWorks o el formato de archivo RIS para EndNote, Reference Manager o Zotero (figura 9).

Por otra parte, Scopus permite registrarse y crear un perfil personal para guardar la estrategia de búsqueda realizada o los artículos que sean de interés para el usuario, o crear alertas tanto de la búsqueda realizada como de las citas que reciban los trabajos seleccionados. ■■■

Bibliografía

- Elsevier. Scopus Content Coverage Guide, 2017. Disponible en: https://www.elsevier.com/___data/assets/pdf_file/0007/69451/0597-Scopus-Content-Coverage-Guide-US-LETTER-v4-HI-singles-no-ticks.pdf
- Lucas-Domínguez R, Castelló Cogollos L, Sixto-Costoya A, González de Dios J, Aleixandre-Benavent R. Bibliometría e indicadores de actividad científica (VII). Indicadores cuantitativos en Web of Science. Funciones «Analyze results» y «Create citation report». *Acta Pediatr Esp.* 2018; 76(1-2): 28-34.
- Aleixandre-Benavent R, González de Dios J, Castelló Cogollos L, Navarro Molina C, Alonso-Arroyo A, Vidal-Infer A, et al. Bibliometría e indicadores de actividad científica (I). La evaluación de la investigación y de la actividad científica en pediatría a través de la bibliometría. *Acta Pediatr Esp.* 2017; 75(1-2): 18-25.
- Aleixandre-Benavent R, González de Dios J, Castelló Cogollos L, Navarro Molina C, Alonso-Arroyo A, Vidal-Infer A, et al. Bibliometría e indicadores de actividad científica (II). Indicadores de producción científica en pediatría. *Acta Pediatr Esp.* 2017; 75(3-4): 44-50.
- Aleixandre-Benavent R, González de Dios J, Castelló Cogollos L, Navarro Molina C, Alonso-Arroyo A, Vidal-Infer A, et al. Bibliometría e indicadores de actividad científica (III). Indicadores de impacto basados en las citas (1). *Acta Pediatr Esp.* 2017; 75(5-6): e75-84.
- Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología. SCOPUS. FECYT. 2014 [consultado el 12 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.fecyt.es/es/recurso/scopus>
- US National Library of Medicine. Fact SheetMEDLINE® [consultado el 14 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/medline.html>
- Elsevier. Embase Coverage and Content. Elsevier [consultado el 13 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research/embase-coverage-and-content>
- What are the most frequent subject area categories and classifications used in Scopus? Scopus: access and use support center [consultado el 21 de marzo de 2018]. Disponible en: https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/14882/supporthub/scopus/related/1/
- Ferragud Domingo C, Vidal Infer A, Bertomeu Sánchez JR, Lucas Domínguez R. Documentación y metodología en ciencias de la salud. Valencia: Nau Llibres (Edicions Culturals Valencianes, S.A.), 2017.
- US National Library of Medicine. MeSH-NCBI [consultado el 13 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>
- PlumX Metrics. Elsevier Scopus Blog [consultado el 13 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://blog.scopus.com/topics/plumx-metrics>
- ORCID, Inc. ORCID [consultado el 14 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://orcid.org/>
- Elsevier. What are field codes? Scopus: access and use support center. Scopus. 2018. Disponible en: https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/11236/supporthub/scopus/#tips
- Elsevier. How are CiteScore metrics used? Scopus: access and use support center [consultado el 14 de marzo de 2018]. Disponible en: https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/14880/c/10547/supporthub/scopus/
- Lucas-Domínguez R, Castelló Cogollos L, Sixto-Costoya A, González de Dios J, Aleixandre-Benavent R. Bibliometría e indicadores de actividad científica (VIII). Indicadores cuantitativos en el Journal Citation Reports. Análisis de la categoría *Pediatrics*. *Acta Pediatr Esp.* 2018; 76(3-4).
- Aleixandre-Benavent R, González de Dios J, Castelló Cogollos L, Navarro Molina C, Alonso-Arroyo A, Vidal-Infer A, et al. Bibliometría e indicadores de actividad científica (IV). Indicadores basados en las citas (2). Factor de impacto e indicadores alternativos. *Acta Pediatr Esp.* 2017; 75(7-8): e124-31.
- Scimago Journal & Country Rank [consultado el 14 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.scimagojr.com/>

CELEBREMOS UN FUTURO SIN APLV

NUTRICIÓN SEGURA Y EFICAZ

FRENTE A LA ALERGIA

E INTOLERANCIA A LAS PLV



- ✓ Exclusiva combinación suero : caseína
- ✓ Sabor agradable
- ✓ Baja alergenicidad
- ✓ Eficaz en la reducción de los síntomas
- ✓ Completa nutricionalmente
- ✓ Elevada digestibilidad

PRODUCTO FINANCIABLE POR EL SNS SEGÚN NORMATIVA*

Pedialac FEH
Fórmula Extensamente Hidrolizada Sin Lactosa
C.N. 504904 - 400 g

*RD 1205/2010 y criterios dispuestos en el RD 1030/2006



Hero
Instituto de
Nutrición Infantil

Aviso importante:

La leche materna es el alimento ideal para el bebé. Las fórmulas infantiles sólo deberán utilizarse en caso de que la lactancia materna no sea posible o resulte insuficiente y siempre bajo supervisión médica.
Documento destinado a profesionales de la salud.

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

