

PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

 @actapediatrica

 facebook.com/ActaPediatica

SUMARIO

- 99 Originales**
Osteopontina láctea: nuevo ingrediente funcional en las fórmulas infantiles
B. Martín Martínez, et al.
- 105** Evolución de la función pulmonar en niños con asma grave en tratamiento con omalizumab
L. Moreno-Galarraga, et al.
- 109** Valoración subjetiva de los padres en el manejo de las bronquiolitis
L. Gómez Recio, et al.
- 115 Nutrición infantil**
Fórmulas extensivamente hidrolizadas. Importancia del grado de hidrolisis
B. Martín Martínez
- 123 Formación e información en Pediatría**
Bibliometría e indicadores de actividad científica (XI). Otros recursos útiles en la evaluación: Google Scholar, Microsoft Academic, 1findr, Dimensions y Lens.org
L. Castelló-Cogollos, et al.
- 132 Bibliografía comentada**

SOLO DISPONIBLE ON LINE

- e129 Originales**
Programa de transición de nefrología pediátrica a la medicina del adulto: "Conduce tu salud"
C. Vicente Calderón, et al.
- e136 Notas clínicas**
Anemia en un lactante con síndrome de inmunodeficiencia adquirida: a propósito de un caso
K. Badillo Navarro, et al.
- e139** Sospecha prenatal de malformación congénita de las vías respiratorias pulmonares: casuística de 10 años en un hospital de segundo nivel
N. Mayo Artuch, et al.
- e144** Gastroenteritis eosinofílica en un lactante, manifestada por una hematemesis grave
K. Ait Idir, et al.
- e148** Enfermedad pulmonar intersticial difusa por metaplasia peribronquiolar
P. Carrascosa García, et al.
- e152** Forma de presentación «prono-doloroso-like» del síndrome de Parsonage-Turner
L. Caride López, et al.
- e155 Hace 50 años "Acta Pediátrica Española" publicaba...**
I. Villa Elzaga

CONTENTS

- 99 Originals articles**
Milk osteopontin: a new functional ingredient for infant formulas
B. Martín Martínez, et al.
- 105** Lung function evolution in children with severe asthma treated with omalizumab
L. Moreno-Galarraga, et al.
- 109** Subjective assessment of parents on the management of bronchiolitis
L. Gómez Recio, et al.
- 115 Nutrition and children**
Extensively hydrolyzed formulas. Role of the protein hydrolysis degree
B. Martín Martínez
- 123 Education and information in pediatrics**
Bibliometrics and indicators of scientific activity (XI). Other useful resources in the evaluation: Google Scholar, Microsoft Academic, 1findr, Dimensions and Lens.org
L. Castelló-Cogollos, et al.
- 132 Literature review**

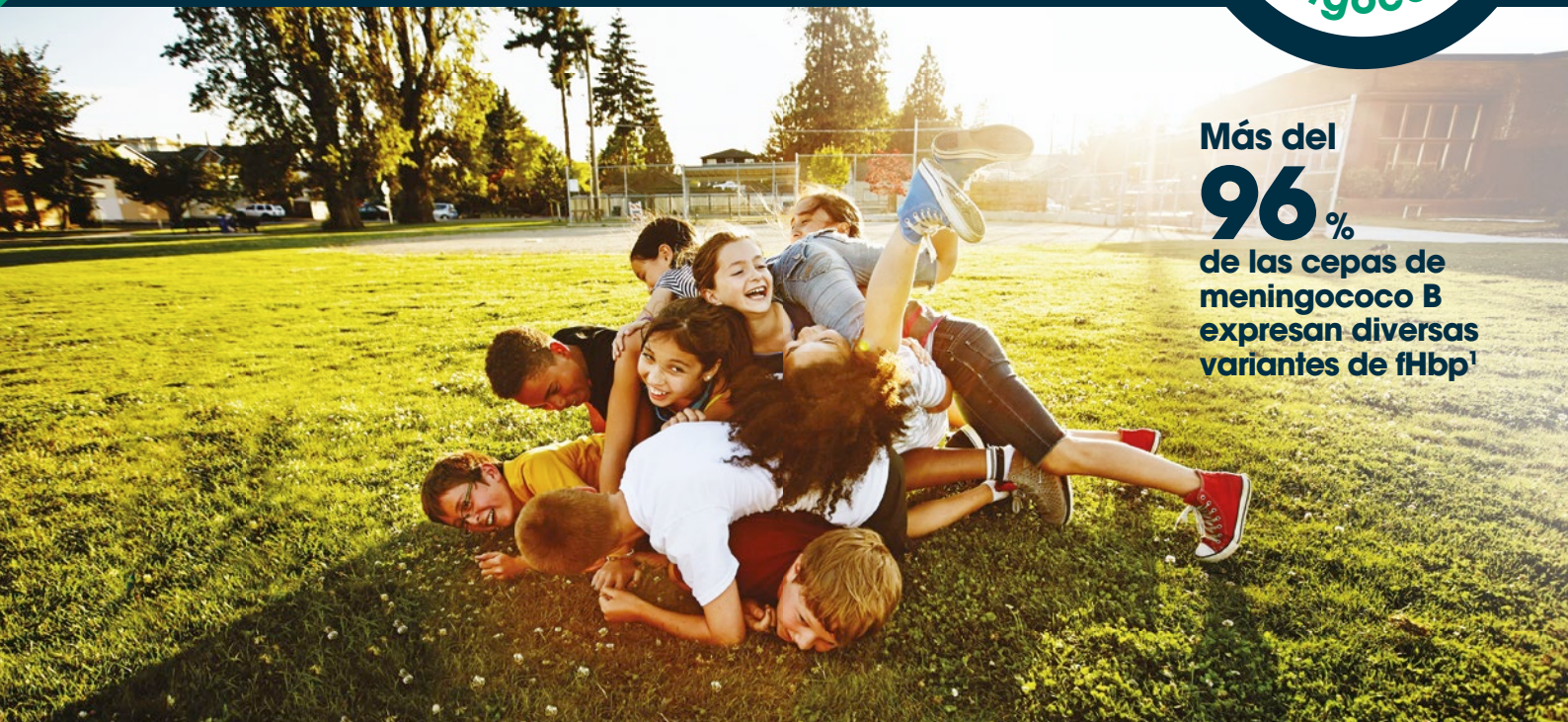
ONLY AVAILABLE ON LINE

- e129 Originals articles**
Pediatric nephrology transition program to adult medicine: "Conduce tu salud"
C. Vicente Calderón, et al.
- e136 Clinical notes**
Anemia in an infant with acquired immunodeficiency syndrome: A case report
K. Badillo Navarro, et al.
- e139** Prenatal suspicion of congenital pulmonary airway malformation: cases for ten years on a second level hospital
N. Mayo Artuch, et al.
- e144** Eosinophilic gastroenteritis in an infant revealed by a severe upper digestive bleeding
K. Ait Idir, et al.
- e148** Diffuse interstitial lung disease related to peribronchiolar metaplasia
P. Carrascosa García, et al.
- e152** Parsonage-Turner syndrome "pulled elbow-like" presentation form
L. Caride López, et al.
- e155 Fifty years ago "Acta Pediátrica Española" published...**
I. Villa Elzaga

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° 9-10 SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2018

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

Director honorífico: Prof. I. Villa Elízaga

Director y Editor

J. Dalmau Serra
Hospital Infantil La Fe (Valencia)

Subdirector

J.M. Moreno Villares
Clínica Universidad de Navarra

Coordinadores secciones:

Dermatología pediátrica

J.M. Hernanz
Hospital Infanta Leonor (Madrid)

Nutrición infantil

J. Dalmau Serra

Formación e información en pediatría

J. González de Dios
Hospital General Universitario de Alicante

Bibliografía comentada

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

Edita:

MAYO

www.edicionesmayo.es

e-mail: actapediatrica@edicionesmayo.es

Redacción y Administración

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

Coordinación editorial: Mónica Noguero

Publicidad

Barcelona: Aribau, 168-170
08036 Barcelona. Tel.: 932 090 255
Laura Córcoles
E-mail: lcorcoles@edicionesmayo.es

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

Diseño: Xavier Noguera

Depósito legal: B 19423-2013
ISSN 0001-6640

Suscripción anual

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

Control voluntario de la difusión por

©Ediciones Mayo, S.A.

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

Consejo Editorial / Editorial Board

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

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

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

ProQuest
COMPANY

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

PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

VOLUMEN 76, N° 9-10 SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2018

SUMARIO

99 Originales

Osteopontina láctea: nuevo ingrediente funcional en las fórmulas infantiles. *B. Martín Martínez, M.J. López Liñan, R. de Castellar Sansó*

105 Evolución de la función pulmonar en niños con asma grave en tratamiento con omalizumab. *L. Moreno-Galarraga, L. Urriza Yeregui, I. Urriza Ripa, A. Fernández-Montero, D. Peñafiel Freire, N. Viguria Sánchez*

109 Valoración subjetiva de los padres en el manejo de las bronquiolitis. *L. Gómez Recio, M. del Rey Tomás-Biosca, C. Criado Muriel, M. González González, B. Plata Izquierdo*

115 Nutrición infantil

Fórmulas extensivamente hidrolizadas. Importancia del grado de hidrólisis. *B. Martín Martínez*

123 Formación e información en Pediatría

Bibliometría e indicadores de actividad científica (XI). Otros recursos útiles en la evaluación: Google Scholar, Microsoft Academic, 1findr, Dimensions y Lens.org. *L. Castelló-Cogollos, A. Sixto-Costoya, R. Lucas-Domínguez, V. Agulló-Calatayud, J. González de Dios, R. Aleixandre-Benavent*

132 Bibliografía comentada

C. Esteve Cornejo, M.J. Galiano Segovia

SOLO DISPONIBLE ON LINE

e129 Originales

Programa de transición de nefrología pediátrica a la medicina del adulto: «Conduce tu salud». *C. Vicente Calderón, V. Martínez Jiménez, J.A. Piñero Fernández, M.F. Sánchez Saucó, I.M. Saura Luján, R. Luján Villaseca, J.A. Ortega García; en nombre del Grupo de Transición*

e136 Notas clínicas

Anemia en un lactante con síndrome de inmunodeficiencia adquirida: a propósito de un caso. *K. Badillo Navarro, A. Haro Díaz, M. Bustillo Alonso, L. Prieto Tato, E.J. Bardón Cancho*

e139 Sospecha prenatal de malformación congénita de las vías respiratorias pulmonares: casuística de 10 años en un hospital de segundo nivel. *N. Mayo Artuch, M.Á. Zafra Anta, S. de las Heras Ibarra, M. Menéndez Gallego*

e144 Gastroenteritis eosinofílica en un lactante, manifestada por una hematemesis grave. *K. Ait Idir, A. Tibouk, M. Moubri, A. Benired*

e148 Enfermedad pulmonar intersticial difusa por metaplasia peribronquiolar. *P. Carrascosa García, C. Rodríguez Jiménez, S. Vigil Vázquez, J.L. Rodríguez Cimadevilla, A. Salcedo Posadas*

e152 Forma de presentación «prono-doloroso-like» del síndrome de Parsonage-Turner. *L. Caride López, A. Amado Puentes, A. Currás Filgueira, M.O. Blanco Barca, J.R. Fernández Lorenzo*

e155 Hace 50 años "Acta Pediátrica Española" publicaba...
I. Villa Elzaga

CONTENTS

99 Originals articles

Milk osteopontin: a new functional ingredient for infant formulas. *B. Martín Martínez, M.J. López Liñan, R. de Castellar Sansó*

105 Lung function evolution in children with severe asthma treated with omalizumab. *L. Moreno-Galarraga, L. Urriza Yeregui, I. Urriza Ripa, A. Fernández-Montero, D. Peñafiel Freire, N. Viguria Sánchez*

109 Subjective assessment of parents on the management of bronchiolitis. *L. Gómez Recio, M. del Rey Tomás-Biosca, C. Criado Muriel, M. González González, B. Plata Izquierdo*

115 Nutrition and children

Extensively hydrolyzed formulas. Role of the protein hydrolysis degree. *B. Martín Martínez*

123 Education and information in pediatrics

Bibliometrics and indicators of scientific activity (XI). Other useful resources in the evaluation: Google Scholar, Microsoft Academic, 1findr, Dimensions y Lens.org. *L. Castelló-Cogollos, A. Sixto-Costoya, R. Lucas-Domínguez, V. Agulló-Calatayud, J. González de Dios, R. Aleixandre-Benavent*

132 Literature review

C. Esteve Cornejo, M.J. Galiano Segovia

ONLY AVAILABLE ON LINE

e129 Originals articles

Pediatric nephrology transition program to adult medicine: "Conduce tu salud". *C. Vicente Calderón, V. Martínez Jiménez, J.A. Piñero Fernández, M.F. Sánchez Saucó, I.M. Saura Luján, R. Luján Villaseca, J.A. Ortega García; on behalf of the Grupo de Transición*

e136 Clinical notes

Anemia in an infant with acquired immunodeficiency syndrome: A case report. *K. Badillo Navarro, A. Haro Díaz, M. Bustillo Alonso, L. Prieto Tato, E.J. Bardón Cancho*

e139 Prenatal suspicion of congenital pulmonary airway malformation: cases for ten years on a second level hospital. *N. Mayo Artuch, M.Á. Zafra Anta, S. de las Heras Ibarra, M. Menéndez Gallego*

e144 Eosinophilic gastroenteritis in an infant revealed by a severe upper digestive bleeding. *K. Ait Idir, A. Tibouk, M. Moubri, A. Benired*

e148 Diffuse interstitial lung disease related to peribronchiolar metaplasia. *P. Carrascosa García, C. Rodríguez Jiménez, S. Vigil Vázquez, J.L. Rodríguez Cimadevilla, A. Salcedo Posadas*

e152 Parsonage-Turner syndrome "pulled elbow-like" presentation form. *L. Caride López, A. Amado Puentes, A. Currás Filgueira, M.O. Blanco Barca, J.R. Fernández Lorenzo*

e155 Fifty years ago "Acta Pediátrica Española" published...
I. Villa Elzaga

Acta

PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

TU REVISTA DE PEDIATRÍA
AÚN MÁS ACCESIBLE



síguenos en



@actapediatrica



facebook.com/
ActaPediatica

ENTRA EN

www.actapediatrica.com

y regístrate gratuitamente

Blemil^{plus}

Optimum

CUANDO LA INNOVACIÓN SE CONVIERTE EN NUESTRA FÓRMULA MADRE

Presentamos la mejor fórmula de todas nuestras fórmulas. **Blemil plus Optimum**, la evolución de nuestras seis fórmulas desde 1973 hacia una nueva e innovadora leche infantil de calidad superior.

Un paso más hacia el óptimo desarrollo y maduración del lactante a nivel del sistema inmunológico (osteopontina láctea, MFGM, GOS y *Bifidobacterium infantis* IM1)¹⁻⁴ y cerebral (AGPI-CL y MFGM)^{5,6}, con una excelente tolerancia y digestibilidad (elevado contenido en grasa láctea, sin aceite de palma).



www.blemil.es



Después de una madre

1. Lönnnerdal 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. *JPGN* 2016;62(4):650-7. 2. Veereman-Wauters G, Staelens S, Rombaut R, Dewettinck K, Deboutte D, Brummer RJ, Boone M, Le Ruyet P. Milk fat globule membrane (INPULSE) enriched formula milk decreases febrile episodes and may improve behavioral regulation in young children. *Nutr* 2012;28(7-8):749-52. 3. Escribano J, Ferré N, Gispert-Llaurado M, Luque V, Rubio-Torrents C, Zaragoza-Jordana M, Polanco I, Codoñer FM, Chenoll E, Morera M, Moreno-Muñoz JA, Rivero M, Closa-Monasterolo R. *Bifidobacterium longum* subsp *infantis* CECT7210-supplemented formula reduces diarrhea in healthy infants: a randomized controlled trial. *Pediatr Res*. 2018;83(6):1120-1128. 4. Sierra C, Bernal MJ, Blasco J, Martínez R, Dalmau J, Ortuno I, et al. Prebiotic effect during the first year of life in healthy infants fed formula containing GOS as the only prebiotic: a multicentre, randomised, double-blind and placebo-controlled trial. *Eur J Nutr*. 2015;54(1): 89-99. 5. Willatts P, Forsyth S, Agostoni C, Casaer P, Riva E, Boehm G. Effects of long-chain PUFA supplementation in infant formula on cognitive function in later childhood. *Am J Clin Nutr* 2013;98(2):536S-42S. 6. Timby N, Domellöf E, Hernell O, Lönnnerdal 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):860-8.

Osteopontina láctea: nuevo ingrediente funcional en las fórmulas infantiles

B. Martín Martínez¹, M.J. López Liñan¹, R. de Castellar Sansó²

¹Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital de Terrassa (Barcelona).

²Médico nutricionista. Dirección médica. Laboratorios Ordesa. Sant Boi de Llobregat (Barcelona)

Resumen

La osteopontina (OPN) es una proteína bioactiva cuya ubicuidad y alta variabilidad molecular determinan que asuma funciones muy diversas por todo el organismo, aunque aún no están totalmente establecidas.

La OPN está presente en la leche humana, donde es capaz de interactuar favorablemente con otros componentes de la leche materna, como el calcio, y potenciar la actividad de proteínas como la lactoferrina y la lactoperoxidasa. Sin embargo, también desempeña un papel fundamental en el paso del estado prenatal al posnatal del sistema de respuesta inmunitaria-inflamatoria. La OPN láctea se perfila como un componente bioactivo capaz de emitir señales esenciales para la maduración del sistema inmunitario del lactante y la defensa frente a microorganismos patógenos. Por su similitud estructural y funcional, la adición de OPN de leche bovina a fórmulas infantiles puede promover una actividad fisiológica no nutritiva beneficiosa para el lactante. Se espera disponer de nuevos estudios que consoliden la evidencia y proporcionen datos cuantitativos de estos beneficios.

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

Palabras clave

Osteopontina láctea, fórmulas infantiles, sistema inmunitario, lactante

Introducción

La leche materna es el patrón de referencia de las fórmulas infantiles. La búsqueda de una fórmula infantil óptima consiste en mimetizar al máximo este modelo de excelencia. Por ello, la formulación de las leches infantiles está en constante progreso. El primer objetivo fue descifrar la composición de la leche materna con el fin de replicar todos sus nutrientes. El siguiente paso consistió en identificar funcionalidades en sus compuestos bioactivos, que no sólo tienen un impacto inmediato sobre el organismo del lactante, sino que también determinan su programación orgánica de cara al futuro, con efectos sobre el

Abstract

Title: Milk osteopontin: a new functional ingredient for infant formulas

Osteopontin (OPN) is a bioactive protein, whose ubiquity and high molecular variability makes it assume very different functions throughout the body, although they are not yet fully established.

Milk OPN is present in human milk and is capable to interact favorably with other breast milk components as calcium, and enhance the activity of proteins such as lactoferrin and lactoperoxidase. But it plays a key role in the change from prenatal to postnatal state of the immune-inflammatory system response. Milk OPN is shaped up as a bioactive component able to send out essential signals for the maturation of the infant's immune system and the defense against pathogenic organisms. Since their structural and functional similarity, the addition of bovine milk OPN to infant formulas could promote a non-nutritive physiologic activity beneficial to the infant. New studies are expected in order to gain solid evidence and provide quantitative data of these benefits.

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

Keywords

Milk osteopontin, infant formulas, immune system, infant

sistema inmunitario, la función cognitiva y el metabolismo del niño¹.

Vinculado al *early programming* nace un nuevo concepto basado en aprender a interpretar las señales que emite la leche materna. Los avances en el conocimiento de la leche materna han constatado que no es tan sólo un cóctel de bio-componentes, sino un *totum*, un fluido nutritivo vivo, cuyas partes, combinadas en determinadas proporciones, transmiten mensajes al lactante. Se trata de información que marcará el crecimiento y la maduración durante la lactancia y condicionará la salud del niño y del futuro adulto. Por el momento tan sólo intuimos este sistema de señales, pero las

Fecha de recepción: 20/09/18. Fecha de aceptación: 24/09/18.

Correspondencia: B. Martín Martínez. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital de Terrassa. Ctra. Torrebónica, s/n. 08227 Terrassa (Barcelona). Correo electrónico: bmartingastro@hotmail.com

investigaciones más recientes aportan datos que sustentan esta hipótesis².

Hoy sabemos que los primeros 1.000 días –desde la concepción hasta los 2 años de vida– representan una ventana de oportunidad para influir en el metabolismo inmediato y futuro del niño. En este contexto, una alimentación adecuada y óptima es clave para garantizar la salud del individuo a largo plazo. La presencia o ausencia y el déficit o exceso de nutrientes específicos emiten «señales» en el metabolismo y también pueden actuar sobre la expresión génica. Por tanto, la alimentación durante las primeras etapas de la vida estaría involucrada en eventos fisiológicos que pueden desencadenar en el lactante enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, como las alergias, o alteraciones del neurodesarrollo y, en etapas posteriores de la vida, obesidad, síndrome metabólico, patología cardiovascular, diabetes mellitus, etc.³.

Igual que en la leche materna, en una fórmula infantil no deberíamos considerar individualmente sus nutrientes, sino el valor que aportan al conjunto. Los componentes bioactivos de la leche son piezas de un mismo engranaje que interactúan sumando o potenciando efectos para programar la salud futura del lactante.

La osteopontina (OPN) es una proteína que se expresa en múltiples tejidos con funciones muy diversas⁴. Contiene determinadas secuencias de aminoácidos que permiten su reconocimiento por receptores que desencadenarán la cascada de la respuesta inmunitaria e inflamatoria⁵. La isoforma presente en la leche ha demostrado efectos beneficiosos en el desarrollo del sistema inmunitario en estudios realizados en modelos animales y en lactantes⁶. Este hecho, junto con su capacidad de interactuar con otras proteínas bioactivas presentes en la leche materna, hace que se perfile como un biocomponente con participación activa en el sistema de «señales».

Osteopontina: aspectos estructurales

La OPN es una proteína presente en muchos tejidos (hueso, cartílago, riñón, cerebro, médula ósea, vasos, etc.), glándulas (sudoríparas, conductos biliares y pancreáticos) y fluidos (plasma, semen, orina), y es especialmente abundante en la leche materna, el cordón umbilical y el plasma del lactante. También tiene presencia intracelular (se encuentra en macrófagos, linfocitos, células dendríticas y vellosidades del corion)⁴.

Fue identificada por primera vez como una proteína extracelular ubicada en la matriz ósea. A esta proteína se le atribuyó una función puente entre las células óseas y la hidroxiapatita de la matriz ósea, que le valió su nombre⁷. Pero, además de en el remodelado óseo, la OPN está involucrada en múltiples funciones orgánicas, incluida la activación inmunológica, la regeneración de heridas y la angiogénesis⁸.

La OPN láctea tiene un peso molecular de 32 kD (las diferentes isoformas oscilan entre 45 y 75 kD). Está altamente fosforilada y glucosilada. A su cadena de aminoácidos se unen unos

30 residuos de hidratos de carbono, que incluyen 10 residuos de ácido siálico. Contiene la secuencia de aminoácidos arginina-glicina-aspártico, que permite su reconocimiento por los receptores de numerosas integrinas, implicadas en procesos de migración, adhesión y supervivencia de numerosas células de tipo inflamatorio, incluidos los macrófagos y las células T⁹.

Se codifica por un único gen, pero en el proceso postranscripcional y postraducciona, por acción de diferentes hormonas, citoquinas y factores ambientales, experimenta modificaciones sustanciales que dan lugar a sus diferentes isoformas, lo que explica la alta variabilidad de la proteína resultante y las muy diferentes actividades biológicas en las que puede estar implicada¹⁰.

Existe una variante de OPN secretada por células tumorales en el cáncer de ovario, de próstata y de pecho. Se ha identificado como un posible biomarcador, ya que sus niveles aumentan con la progresión del tumor. Es importante aclarar que se trata de una isoforma estructuralmente muy diferente a la OPN láctea, y no hay ninguna evidencia de que ésta pueda estar involucrada en el desarrollo del cáncer¹¹.

Osteopontina láctea

En 1989 se identificó la presencia de OPN en la leche humana¹² y posteriormente en la leche bovina¹³. La OPN presente en la leche materna es una isoforma que experimenta notables modificaciones postraduccionales que incluyen varias proteólisis, un alto grado de fosforilación y cierto grado de glucosilación, lo que diferencia su estructura y sus actividades respecto a otras isoformas¹⁴.

La OPN láctea humana y bovina guardan una semejanza estructural, ya que comparten hasta un 61% de secuencia de aminoácidos homóloga¹¹ y ambas presentan un alto grado de fosforilación vinculada a los residuos de serina, principalmente, y a los de treonina, en mucha menor proporción¹⁵ (tabla 1).

Schack et al.¹⁶ cuantificaron OPN láctea en leche humana, en leche bovina y en plasma. Tomaron muestras de leche humana procedentes de 29 mujeres lactantes y también muestras de sangre procedentes de lactantes de 3 meses de edad, de adultos y de mujeres gestantes y posgestantes. Observaron que la leche humana contiene una concentración de OPN unas 7-10 veces superior a la de la leche de vaca. También analizaron diversas fórmulas infantiles comercializadas internacionalmente y producidas a partir de leche bovina. Este análisis halló unos contenidos de OPN en dichas fórmulas aún menores que en la leche de vaca intacta (tabla 2). Por último, la concentración de OPN en el plasma del lactante y en el cordón umbilical resultó mucho más elevada que en el sujeto adulto y que en las mujeres gestantes y posgestantes (tabla 3), lo que refuerza la idea de que la OPN puede ejercer funciones biológicas importantes para el lactante¹⁶.

Recientemente, Bruun et al.¹⁷ han publicado un estudio multicéntrico en el que se determinó OPN láctea en muestras pro-

TABLA 1

Características de la osteopontina humana y bovina

Características	Osteopontina humana	Osteopontina bovina
Número de aminoácidos	298	262
Residuos fosforilados	34 ligados a serina 2 ligados a treonina	27 ligados a serina 1 ligado a treonina
Residuos glucosilados	5 ligados a treonina	3 ligados a treonina
Secuencia de anclaje de integrinas	(Arg-Gly-Asp)	(Arg-Gly-Asp)

Tomada de Christensen y Sørensen¹⁵.

TABLA 2

Concentraciones de osteopontina en la leche

	Osteopontina (mg/L)	% sobre la proteína total
Leche humana*:	138	2,1
• China**	266	2,7
• Dinamarca**	100	1,3
• Japón**	185	2,4
• Corea**	216	1,8
Leche bovina*	18	0,05
Fórmulas infantiles*	5,3-13	0,1

*Schack et al.¹⁶. **Bruun et al.¹⁷.

TABLA 3

Concentraciones plasmáticas de osteopontina (ng/mL)

Plasma del lactante (>3 meses) (n= 10)	342
Sangre de cordón umbilical (n= 10)	263
Plasma del adulto (n= 10)	35
Mujeres gestantes/posgestantes (n= 7)	≈*

Tomada de Schack et al.¹⁶.

*Valores no diferentes al plasma del adulto.

cedentes de 629 mujeres lactantes de diferentes países (tabla 2). Se hallaron importantes variaciones en el contenido de OPN entre los países estudiados y, aunque no esclarecieron las causas, los autores lo atribuyeron a factores ambientales, dietéticos y probablemente genéticos.

El calostro no es rico en OPN, pero a los 3-7 días del inicio de la lactancia alcanza las mayores concentraciones de OPN en la leche; luego va decreciendo hasta la mitad del pico máximo, y se mantendrá a este nivel durante el primer año de lactancia¹⁸.

Papel de la OPN láctea sobre el sistema inmunitario

La OPN láctea es resistente al tratamiento térmico hasta 90 °C y, por su acidez, resiste al pH gástrico del lactante y, en parte, a la proteólisis en el tracto intestinal, lo que garantiza su paso de forma intacta por el intestino delgado y, de este modo, preservaría una actividad biológica que le permitiría interactuar con los procesos de maduración inmunitaria que se dan en la

mucosa intestinal¹⁹. Es una proteína sin estructura terciaria, lo que le confiere una mayor flexibilidad estructural, que se ha asociado también a su bioactividad²⁰.

Los estudios experimentales, *in vitro* e *in vivo*, apoyan el papel de la OPN láctea sobre la regulación de la respuesta inflamatoria e inmunitaria en las primeras etapas de la vida del lactante, concretamente sobre el balance de la respuesta inmunitaria de tipo Th1/Th2.

Los linfocitos T tipo helper Th1 y Th2, ante la presencia de patógenos u otros factores agresores, responden liberando diferentes citoquinas que dirigirán la respuesta inflamatoria e inmunológica. Las citoquinas liberadas por Th1 tienden a dar una respuesta proinflamatoria frente a patógenos intracelulares y ciertas bacterias, pero ante una respuesta Th1 excesiva se lesionarían los tejidos y se perpetuaría una reacción autoinmune. Las citoquinas liberadas por células Th2 actúan contra patógenos extracelulares, y una respuesta Th2 inadecuada o excesiva deriva en reacciones de tipo alérgico y atópico. En una situación inmunológica normalizada hay un equilibrio entre la actividad Th1 y Th2^{21,22}.

Los niños nacen con el sistema inmunitario funcionalmente inmaduro. Durante la gestación, el feto mantiene una respuesta Th1 parcialmente deprimida²¹ para evitar la reacción de rechazo al entorno materno y, tras el parto y durante el primer mes de vida, se da un predominio de la respuesta Th2 sobre la Th1²³. La nueva situación expone al recién nacido a microorganismos externos, por lo que, de forma fisiológica, es necesario que se active la respuesta Th1 y se dé una repolarización del balance Th1/Th2.

La OPN intracelular actúa favorablemente sobre el balance Th1/Th2, induciendo la respuesta tipo Th1 y la producción de citoquinas proinflamatorias^{9,24}. Se ha constatado experimentalmente su función a modo de citoquina activando la respuesta inmunitaria mediada por macrófagos frente a patógenos^{25,26}. Del mismo modo, algunos ensayos *in vitro* confirman la capacidad quimiotáctica sobre los neutrófilos²⁷ y macrófagos, atrayendo las células inflamatorias al lugar de la agresión para estimular la reparación⁴.

También en el caso de la OPN láctea se dispone de datos experimentales que apoyan su actividad sobre el sistema inmunitario. Se ha comprobado que activa los monocitos e induce su migración al foco infeccioso, y que actúa como una opsonina promoviendo la fagocitosis de bacterias²⁸. En cultivos de células intestinales humanas, la OPN láctea indujo la expresión de la citoquina IL-12, que es la que activa la respuesta Th1¹⁶.

Interacciones y sinergias con otros componentes de la leche

La OPN láctea es una proteína ácida, cargada negativamente, glucosilada y fosforilada. Estas características determinan su capacidad de interacción con otros componentes de la leche.

Se ha detectado la presencia de OPN en las micelas de caseína de la leche humana²⁹. Esta interacción con la fracción de caseína impide la unión de caseína con fosfatos, por lo que previene la precipitación de cristales de fosfato cálcico en la leche, que representa una forma no absorbible de calcio. Esta propiedad de OPN láctea ha demostrado *in vitro* que favorece la mineralización ósea³⁰.

La OPN láctea potencia la actividad inmunomoduladora y antibacteriana de la lactoperoxidasa (LPO), la lactoferrina (LF) y la inmunoglobulina M (IgM). En el caso de la LPO y la LF, como son proteínas básicas, establecen una unión electrostática con la OPN por su carácter ácido, mientras que la IgM y la OPN se unen dada su elevada afinidad. Según datos obtenidos *in vitro*, la OPN actúa como transportador de LPO, LF e IgM hasta sus sitios efectivos, potenciando sus funciones inmunomoduladoras y antibacterianas²⁹.

Evidencia preclínica de la osteopontina

En un estudio experimental realizado en ratones OPN deficientes se observó que la respuesta inmunitaria frente a la infección bacteriana y viral empeoraba debido a una falta de respuesta de tipo Th1, y también se comprobó que sólo si estos ratones se exponían a una isoforma de OPN fosforilada, ésta actuaba como mediador en la respuesta proinflamatoria⁵. En otro estudio, realizado en ratones OPN^{-/-} (sin expresión del gen para OPN) a los que se indujo colitis, la administración por

dieta de OPN láctea bovina reducía las manifestaciones inflamatorias en la mucosa colónica, cuantificándose una menor pérdida de sangre por heces, un descenso de neutrófilos plasmáticos y en la mucosa colónica, y una reducción en el reclutamiento de macrófagos y en los niveles de citoquinas proinflamatorias³¹.

Otros estudios experimentales realizados en ratones OPN^{-/-} también demuestran su papel reparador sobre la mucosa intestinal. En ratones con gastroenteritis aguda por inoculación de rotavirus, se comprobó que la infección estimulaba la secreción intestinal de OPN y que la diarrea era más severa en ratones OPN^{-/-}³². Los ratones OPN^{-/-} inoculados con *Mycobacterium bovis* BCG presentaban una mayor carga bacteriana y una mayor reacción granulomatosa, y tardaban más en erradicar la infección que los ratones con OPN²⁵. Entre las características estructurales de la OPN, los autores destacan la participación de sus residuos de ácido siálico en la capacidad antimicrobiana, que limitan la interacción de los patógenos con el epitelio intestinal. Precisamente la OPN láctea es rica en residuos siálicos.

Diversos estudios experimentales, *in vitro* e *in vivo*, aportan evidencias a favor del efecto de la OPN en el sistema nervioso central (SNC). Las lesiones isquémicas o hipóxicas inducidas aumentaban la expresión de OPN en las células gliales, y la administración intranasal o intracraneal de OPN se asociaba a una reducción de la gravedad del daño³³⁻³⁶. De estos experimentos se concluye que la OPN participa en la remielinización después de una lesión, y que modula la reacción de neuroinflamación de manera que protege de la pérdida neuronal y preserva las sinapsis. Esta actividad se ha asociado al reconocimiento de secuencias de aminoácidos específicas de la OPN por parte de los receptores de integrinas que activan la respuesta inflamatoria en el SNC.

La OPN láctea puede tener un efecto protector sobre la mucosa gastrointestinal, preservando su función barrera, según apuntan los resultados de Ge et al.³⁷ en un estudio experimental con ratones a los que se inducía daño hepático por ingesta de etanol. La lesión estimulaba la expresión de OPN en el estómago, el duodeno y el colon, y la suplementación con OPN láctea ejercía un papel protector frente a los efectos hepatotóxicos.

Evidencia clínica de la osteopontina láctea

Lönnerdal et al. llevaron a cabo el primer estudio en lactantes sobre la adición de OPN láctea en fórmulas infantiles, aportando datos prometedores acerca de los potenciales beneficios^{38,39}. Se trata de un ensayo clínico, aleatorizado, controlado con una fórmula convencional y con un grupo de referencia de niños con lactancia materna (n= 80). Participaron 240 lactantes sanos, nacidos a término y menores de 1 mes de vida, que iniciaron la alimentación complementaria entre los 4 y los 6

meses. El seguimiento fue de 6 meses y los niños del grupo en estudio fueron alimentados con dos posibles fórmulas enriquecidas con OPN que aportaban un 100 y un 50% de la concentración estimada de OPN en la leche materna (130 y 65 mg/L, respectivamente). Los niños alimentados con fórmula suplementada con OPN presentaron menos días de fiebre que los niños con fórmula convencional³⁹, y sus niveles de células T y de citoquinas plasmáticas mostraron un perfil más semejante al de los lactantes amamantados, lo que reforzaba la hipótesis de que la OPN ejerce efectos beneficiosos sobre la función inmunitaria^{38,39}.

Además, en los lactantes con fórmulas con OPN se cuantificaron unos niveles plasmáticos de isoleucina, leucina y valina menos elevados que en los lactantes con fórmula convencional³⁹. Considerando el poder insulínico de estos aminoácidos⁴⁰, éste no dejaba de ser un hallazgo interesante a favor de los potenciales beneficios metabólicos de la OPN, sobre los que vale la pena investigar.

Seguridad de la osteopontina láctea

Kvistgaard et al.⁴¹ realizaron diversos estudios preclínicos para comprobar la toxicidad de la OPN láctea, así como su potencial mutagénico. En un test con bacterias no hallaron efectos adversos relacionados con la toxicidad celular ni el poder mutagénico. Tampoco observaron toxicidad oral en ratones con una ingesta diaria de OPN del 0,5, 1 y 2% en la dieta durante 90 días, y descartaron efectos adversos sobre el desarrollo embrionario y la teratogénesis en un estudio con ratas gestantes alimentadas con 620, 1.250 y 2.500 mg/kg/día.

En un estudio experimental⁴², realizado con *macacus rhesus* lactantes, se comprobó que la administración de OPN láctea de origen bovino en concentraciones equiparables a la leche humana no comportaba diferencias significativas en el crecimiento de las crías alimentadas al pecho, con una fórmula estándar o una fórmula con OPN.

Finalmente, Lönnnerdal et al.³⁹, en un ensayo clínico realizado en lactantes sanos, demostraron que la administración de una fórmula infantil enriquecida con OPN láctea de origen bovino, en concentraciones de 65 y 130 mg/L, logra un crecimiento adecuado según los parámetros estandarizados (*z-score*) de peso, talla y perímetro craneal.

Conclusiones

La evidencia científica acumulada hasta el momento va a favor de considerar la OPN láctea como un componente bioactivo de la leche, implicado en la maduración del sistema inmunitario del recién nacido.

La OPN bovina y la OPN humana guardan un parecido estructural y participan en el sistema de señales implicado en la cascada de la respuesta inmunitaria temprana.

Los datos preclínicos obtenidos respaldan el papel de la OPN láctea sobre el balance entre la respuesta inmunitaria Th1/Th2, promoviendo la activación de la respuesta inmunitaria innata tan necesaria desde el inicio de la vida extrauterina. Desde este enfoque, la OPN láctea emite las señales clave para que el organismo del neonato dé el paso de un estado inmunitario e inflamatorio propio de la vida intrauterina a un estado adecuado en la vida extrauterina.

Aunque el primer ensayo clínico con fórmulas enriquecidas con OPN láctea aporta resultados positivos sobre su función inmunomoduladora, se espera disponer de nuevos estudios que consoliden esta evidencia y que exploren los potenciales beneficios de adicionar esta proteína a las fórmulas infantiles.

En todo caso, enriquecer las fórmulas infantiles con OPN láctea a corto plazo ha demostrado que el lactante mantiene un crecimiento adecuado y una buena digestibilidad, y que cumple aspectos de seguridad y tolerabilidad. Y a largo plazo tiene efectos favorables en la maduración del sistema inmunitario y el sistema digestivo, e incluso puede tener repercusiones favorables en el desarrollo metabólico y cognitivo desde edades muy tempranas.

La OPN láctea es un componente bioactivo de la leche materna, que emite mensajes que hasta ahora no habíamos «escuchado». Probablemente en un futuro en que las fórmulas infantiles serán cada vez más biomiméticas a la leche humana, la OPN láctea tendrá un papel clave como ingrediente funcional en el sistema inmunitario del lactante. ■

Bibliografía

1. Koletzko B, Brands B, Grote V, Kirchberg FF, Prell C, Rzehak P, et al; Early Nutrition Programming Project. Long-term health impact of early nutrition: the power of programming. *Ann Nutr Metab.* 2017; 70(3): 161-169.
2. Hinde K, German JB. Food in an evolutionary context: insights from mother's milk. *J Sci Food Agric.* 2012; 92(11): 2.219-2.223.
3. Godfrey KM, Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of metabolic disease: life course and intergenerational perspectives. *Trends Endocrin Met.* 2010; 21: 199-205.
4. Sodek J, Ganss B, McKee MD. Osteopontin. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000; 11(3): 279-303.
5. Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, Sanchirico ME, Jansson M, Zawaideh S, et al. Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. *Science.* 2000; 287(5454): 860-864.
6. Demmelmair H, Prell C, Timby N, Lönnnerdal B. Benefits of lactoferrin, osteopontin and milk fat globule membranes for infants. *Nutrients.* 2017; 9(8): E817.
7. Oldberg A, Franzén A, Heinegård D. Cloning and sequence analysis of rat bone sialoprotein (osteopontin) cDNA reveals an Arg-Gly-Asp cell-binding sequence. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986; 83(23): 8.819-8.823.
8. Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, Wesson JA, Johnson R, Hughes J. Osteopontin: a molecule for all seasons. *QJM.* 2002; 95(1): 3-13.

9. Wang KX, Denhardt DT. Osteopontin: role in immune regulation and stress responses. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008; 19(5-6): 333-345.
10. Christensen B, Schack L, Kläning E, Sørensen ES. Osteopontin is cleaved at multiple sites close to its integrin-binding motifs in milk and is a novel substrate for plasmin and cathepsin D. *J Biol Chem.* 2010; 285(11): 7.929-7.937.
11. Christensen B, Sørensen ES. Structure, function and nutritional potential of milk osteopontin. *Int Dairy J.* 2016; 57: 1.
12. Senger DR, Perruzzi CA, Papadopoulos A, Tenen DG. Purification of a human milk protein closely similar to tumor-secreted phosphoproteins and osteopontin. *Biochim Biophys Acta.* 1989; 996(1-2): 43-48.
13. Sørensen ES, Petersen TE. Purification and characterization of three proteins isolated from the proteose peptone fraction of bovine milk. *J Dairy Res.* 1993; 60(2): 189-197.
14. Christensen B, Nielsen MS, Haselmann KF, Petersen TE, Sørensen ES. Post-translationally modified residues of native human osteopontin are located in clusters: identification of 36 phosphorylation and five O-glycosylation sites and their biological implications. *Biochem J.* 2005; 390(Pt 1): 285-292.
15. Christensen B, Sørensen ES. Osteopontin is highly susceptible to cleavage in bovine milk and the proteolytic fragments bind the $\alpha V\beta_3$ -integrin receptor. *J Dairy Sci.* 2014; 97(1): 136-146.
16. Schack L, Lange A, Kelsen J, Agnholt J, Christensen B, Petersen TE, et al. Considerable variation in the concentration of osteopontin in human milk, bovine milk, and infant formulas. *J Dairy Sci.* 2009; 92(11): 5.378-5.385.
17. Bruun S, Jacobsen LN, Ze X, Husby S, Ueno HM, Nojiri K, et al. Osteopontin levels in human milk vary across countries and within lactation period: data from a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67(2): 250-256.
18. Nagatomo T, Ohga S, Takada H, Nomura A, Hikino S, Imura M, et al. Microarray analysis of human milk cells: persistent high expression of osteopontin during the lactation period. *Clin Exp Immunol.* 2004; 138(1): 47-53.
19. Chatterton DEW, Rasmussen JT, Heegaard CW, Sørensen ES, Petersen TE. In vitro digestion of novel milk protein ingredients for use in infant formulas: research on biological functions. *Trends Food Sci Technol.* 2004; 15(7-8): 373-383.
20. Shipovskov S, Oliveira CL, Hoffmann SV, Schauer L, Sutherland DS, Besenbacher F, et al. Water-in-oil micro-emulsion enhances the secondary structure of a protein by confinement. *Chemphyschem.* 2012; 13(13): 3.179-3.184.
21. Berger A. Th1 and Th2 responses: what are they? *BMJ.* 2000; 321(7258): 424.
22. Sult T. Th1/Th2 balance: a natural therapeutic approach to Th2 polarization in allergy. *Appl Nutr Sci Rep.* 2003; 676(1): 1-7.
23. Kollmann TR, Levy O, Montgomery RR, Goriely S. Innate immune sensing by toll-like receptors in newborns and the elderly. *Immunity.* 2012; 37(5): 771-783.
24. Lund SA, Giachelli CM, Scatena M. The role of osteopontin in inflammatory processes. *J Cell Comm Signal.* 2009; 3(3-4): 311-322.
25. Nau GJ, Liaw L, Chupp GL, Berman JS, Hogan BL, Young RA. Attenuated host resistance against *Mycobacterium bovis* BCG infection in mice lacking osteopontin. *Infect Immunit.* 1999; 67(8): 4.223-4.230.
26. Rittling SR. Osteopontin in macrophage function. *Expert Rev Mol Med.* 2011; 13: e15.
27. Koh A, Da Silva AP, Bansal AK, Bansal M, Sun C, Lee H, et al. Role of osteopontin in neutrophil function. *Immunology.* 2007; 122(4): 466-475.
28. Schack L, Stapulionis R, Christensen B, Kofod-Olsen E, Skov Sørensen UB, Vorup-Jensen T, et al. Osteopontin enhances phagocytosis through a novel osteopontin receptor, the alphaXbeta2 integrin. *J Immunol.* 2009; 182(11): 6.943-6.950.
29. Azuma N, Maeta A, Fukuchi K, Kanno C. A rapid method for purifying osteopontin from bovine milk and interaction between osteopontin and other milk proteins. *Int. Dairy J.* 2006; 16: 370-378.
30. Gericke A, Qin C, Spevak L, Fujimoto Y, Butler WT, Sørensen ES, et al. Importance of phosphorylation for osteopontin regulation of biomineralization. *Calcif Tissue Int.* 2005; 77(1): 45-54 [Epub 2005 Jul 14].
31. Da Silva AP, Ellen RP, Sørensen ES, Goldberg HA, Zohar R, Sodek J. Osteopontin attenuation of dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Lab Invest.* 2009; 89(10): 1.169-1.181.
32. Rollo EE, Hempson SJ, Bansal A, Tsao E, Habib I, Rittling SR, et al. The cytokine osteopontin modulates the severity of rotavirus diarrhea. *J Virol.* 2005; 79(6): 3.509-3.516.
33. Albertsson AM, Zhang X, Leavenworth J, Bi D, Nair S, Qiao L, et al. The effect of osteopontin and osteopontin-derived peptides on preterm brain injury. *J Neuroinflammation.* 2014; 11: 197.
34. Doyle KP, Yang T, Lessov NS, Ciesielski TM, Stevens SL, Simon RP, et al. Nasal administration of osteopontin peptide mimetics confers neuroprotection in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008; 28(6): 1.235-1.248.
35. Meller R, Stevens SL, Minami M, Cameron JA, King S, Rosenzweig H, et al. Neuroprotection by osteopontin in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005; 25(2): 217-225.
36. Van Velthoven CT, Heijnen CJ, Van Bel F, Kavelaars A. Osteopontin enhances endogenous repair after neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Stroke.* 2011; 42(8): 2.294-2.301.
37. Ge X, Lu Y, Leung TM, Sørensen ES, Nieto N. Milk osteopontin, a nutritional approach to prevent alcohol-induced liver injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013; 304(10): 929G-939G.
38. West CE, Kvistgaard AS, Peerson JM, Donovan SM, Peng YM, Lönnerdal B. Effects of osteopontin-enriched formula on lymphocyte subsets in the first 6 months of life: a randomized controlled trial. *Pediatr Res.* 2017; 82(1): 63-71.
39. 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.
40. Koletzko B, Beyer J, Brands B, Demmelmaier H, Grote V, Haile G, et al. European Childhood Obesity Trial Study Group. Early influences of nutrition on postnatal growth. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2013; 71: 11-27.
41. Kvistgaard AS, Matulka RA, Dolan LC, Ramanujam KS. Pre-clinical in vitro and in vivo safety evaluation of bovine whey derived osteopontin, Lacprodan® OPN-10. *Food Chem Toxicol.* 2014; 73: 59-70.
42. Donovan SM, Monaco MH, Drnevich J, Kvistgaard AS, Hernell O, Lönnerdal B. Bovine osteopontin modifies the intestinal transcriptome of formula-fed infant rhesus monkeys to be more similar to those that were breastfed. *J Nutr.* 2014; 144(12): 1.910-1.919.

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@



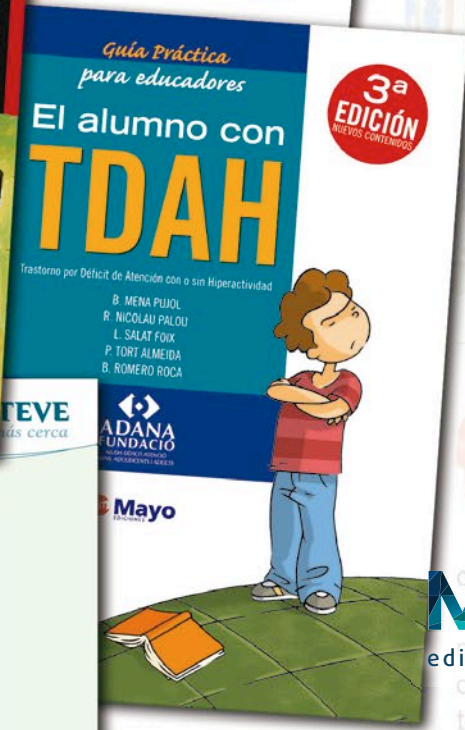
Superar las barreras auditivas

B. Eguinoa de San Román



EL PEQUEÑO REY QUE SIEMPRE TOSÍA

3a Mayo



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 ROCA

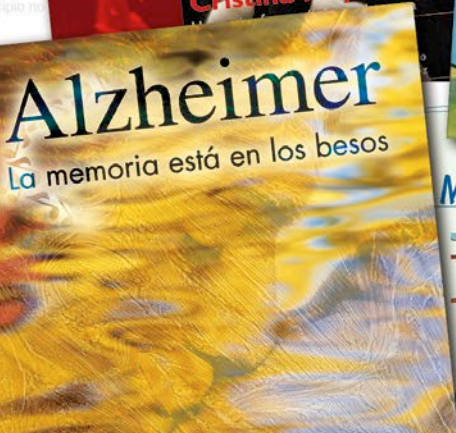
3ª EDICIÓN
NUEVOS CONTENIDOS

ADANA FUNDACIÓ

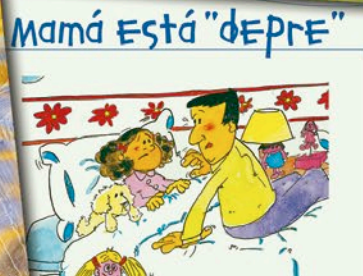
Mayo



¡Ánimo, p'álante!
Cristina Hoyos



Alzheimer
La memoria está en los besos



Mamá está "depre"

MAYO
edicionesmayo.es

PIENSA EN ALERGIA, PIENSA EN IgE, PIENSA EN XOLAIR...

¡GRACIAS XOLAIR!



18.10061.636

 **NOVARTIS**

Xolair[®]
omalizumab

Evolución de la función pulmonar en niños con asma grave en tratamiento con omalizumab

L. Moreno-Galarraga^{1,2}, L. Urriza Yeregui¹, I. Urriza Ripa¹, A. Fernández-Montero^{2,3}, D. Peñafiel Freire¹, N. Viguria Sánchez^{1,2}

¹Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona (Navarra). ²IdisNa: Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra. ³Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Navarra. Pamplona (Navarra)

Resumen

Introducción: Omalizumab es un anticuerpo monoclonal frente a la inmunoglobulina E utilizado en el tratamiento del asma alérgica grave. El objetivo de este estudio fue describir el efecto de omalizumab sobre los valores de la función pulmonar y la fracción exhalada de óxido nítrico (Fe_{NO}) en pacientes pediátricos.

Material y métodos: Análisis estadístico de la función pulmonar y de la Fe_{NO} en los 13 niños tratados con omalizumab en el servicio de pediatría de un hospital terciario entre los años 2010 y 2016.

Resultados: Se observa una mejoría estadísticamente significativa a los 3 meses de tratamiento que se mantiene estable en el tiempo, tanto en valores de función pulmonar (pretratamiento: capacidad vital forzada [FVC] 84,1% y volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV₁] 72%; postratamiento: FVC 101% [p= 0,02] y FEV₁ 92% [p= 0,01]) como en la Fe_{NO} (pretratamiento: 82 ppb; postratamiento: 36 ppb).

Conclusiones: En nuestros pacientes pediátricos con asma grave, omalizumab es capaz de mejorar y mantener estable en el tiempo la función pulmonar y disminuir el valor de la Fe_{NO}.

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

Palabras clave

Asma grave, niños, función pulmonar, fracción exhalada de óxido nítrico, omalizumab

Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía respiratoria, que cursa con una hiperreactividad bronquial y una obstrucción reversible del flujo aéreo. En nuestro país es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia, con una prevalencia entre el 7,1 y el 15,3%¹.

Aproximadamente un 10% de los pacientes pediátricos con asma padecen asma grave. Las recomendaciones para definir asma grave y las indicaciones para evaluar el grado de control del as-

Abstract

Title: Lung function evolution in children with severe asthma treated with omalizumab

Introduction: Omalizumab is a monoclonal antibody against immunoglobulin E used in the treatment of severe allergic asthma. The aim of this study was to describe, in pediatric patients, the effects of omalizumab in pulmonary function values and in the nitric oxide concentration levels in exhaled breath (Fe_{NO}).

Material and methods: We performed a statistical analysis of lung function and Fe_{NO} evolution in 13 children treated with omalizumab in a pediatric service, between year 2010 and 2016.

Results: A statistically significant improvement was observed after 3 months of treatment, which remained stable over time, in lung function values (pre-treatment: forced vital capacity [FVC] 84.1% and forced expiratory volume in the first second [FEV₁] 72%; after treatment: FVC 101% [p= 0.02] and FEV₁ 92% [p= 0.01]). A significant improvement was also detected in the Fe_{NO} levels (pre-treatment: 82 ppb; after treatment: 36 ppb).

Conclusions: In our pediatric patients with severe asthma, omalizumab was able to improve and maintain stable in time both pulmonary function and Fe_{NO} values.

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

Keywords

Severe asthma, children, pulmonary function, nitric oxide concentration levels in exhaled breath, omalizumab

ma son muy heterogéneas y varían según las distintas guías de práctica clínica. La gravedad del asma es una característica intrínseca de la enfermedad y refleja no sólo la intensidad de las anomalías fisiopatológicas, sino también la intensidad del proceso y la respuesta al tratamiento de base. El nivel de gravedad del asma se puede clasificar en función del tratamiento necesario para conseguir un buen control clínico y una adecuada función pulmonar².

En pacientes con asma alérgica grave mal controlada a pesar de recibir tratamiento médico, se puede considerar la utiliza-

TABLA 1

Evolución de los parámetros de la función pulmonar en pacientes tratados con omalizumab. Valores previos y a los 3 meses de tratamiento: absolutos (L) y porcentuales (%)

Valores de la función pulmonar	Pretratamiento	Postratamiento	p
FVC (L) (DE)	2,20 (0,57)	3,19 (0,87)	0,002
FVC % (DE)	84% (16,1)	101% (16,7)	0,02
FEV ₁ (L) (DE)	1,60 (0,47)	2,46 (0,69)	0,002
FEV ₁ % (DE)	72% (18,8)	92% (19,2)	0,01
Mesoflujos (L) (DE)	1,30 (0,64)	2,12 (0,83)	0,008
Mesoflujos % (DE)	48% (26,2)	66% (23,09)	0,03
FEV ₁ /FVC % (DE)	71 (12,58)	77 (7,97)	0,07

DE: desviación estándar; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; L: litros.

ción de omalizumab (Xolair®), un anticuerpo monoclonal con capacidad para bloquear la inmunoglobulina E (IgE)^{3,4}. Este tratamiento está indicado en niños mayores de 6 años, para mejorar el control del asma. Se administra en pacientes con asma alérgica grave persistente que presentan un test cutáneo positivo o reactividad *in vitro* a aeroalérgenos perennes y un mal control clínico, caracterizado por la presencia de síntomas intercrisis frecuentes o exacerbaciones asmáticas, a pesar de una utilización correcta del tratamiento de base habitual (corticoides inhalados en dosis altas más un agonista beta-2 inhalado de larga duración o montelukast)⁵. Omalizumab ha demostrado que reduce las exacerbaciones, la intensidad de los síntomas y el uso de glucocorticoides inhalados, y mejora la calidad de vida de los pacientes^{6,7}.

Pese a los avances logrados en el tratamiento del asma, el asma grave aún se asocia a una gran morbilidad, y ocasiona elevados costes directos e indirectos, generando un importante problema de salud pública. Por ello, es fundamental la identificación adecuada de estos pacientes, así como la elección de tratamientos adecuados y eficaces y realizar un estricto seguimiento⁸.

Nuestro trabajo pretende evaluar si omalizumab, además de producir una mejoría clínica, es capaz de mejorar algunos parámetros objetivos cuantificables, como la función pulmonar o la fracción exhalada de óxido nítrico (Fe_{N₀}), un marcador de la inflamación pulmonar eosinofílica, en niños con asma alérgica grave^{5,9}.

Material y métodos

Se analizaron de forma retrospectiva los pacientes tratados con omalizumab en el Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario de Navarra (CHN), entre los años 2010 y 2016.

Se incluyó un total de 13 pacientes. Se revisaron las historias clínicas y los valores de la función pulmonar y la Fe_{N₀},

analizando su evolución en el tiempo. Se estudiaron los valores previos al inicio del tratamiento con omalizumab, a los 3 meses de tratamiento y el último valor registrado en cada paciente. Los pacientes fueron seguidos mensualmente de manera ambulatoria en la Unidad de Neumología Infantil del Servicio de Pediatría del CHN. Omalizumab se administró en el Hospital de Día Polivalente de la Unidad de Pediatría, mediante inyección subcutánea, estimando la dosis y la frecuencia (quincenal o mensual) según el peso y los niveles de IgE de los pacientes, como se indica en la ficha técnica del producto³. Se realizaron espirometrías forzadas mediante espirómetro Jaeger, a partir de los valores de referencia establecidos por la normativa SEPAR¹⁰, y se realizó una cuantificación de la inflamometría pulmonar mediante análisis de la Fe_{N₀} con el sistema NIOX-MINO portátil⁹.

Para el análisis de normalidad de las variables se aplicó el test de Shapiro-Wilk. Tras comprobar la normalidad de todas las variables analizadas, se aplicó el test de la t de Student para medidas repetidas (pretratamiento, a los 3 meses y último valor registrado). El nivel de significación estadística utilizado fue p < 0,05. El análisis estadístico se realizó mediante el programa Stata-12.0. Para la realización del estudio se han seguido las recomendaciones de la Declaración de Helsinki.

Resultados

En los últimos 6 años, 13 pacientes han recibido tratamiento con omalizumab en el Servicio de Pediatría del CHN. Dos niños se excluyeron del presente estudio (uno por no presentar asma alérgica grave, sino dermatitis atópica, y otro por mal cumplimiento y abandono del tratamiento), por lo que se incluyeron finalmente 11 pacientes para el análisis.

De estos 11 pacientes, 10 se trataron con omalizumab por asma alérgica grave mal controlada, y 1 por asma moderada persistente no alérgica. La media de edad al inicio del tratamiento fue de 12,4 años (rango: 5-15), y un 81% eran varones.

La duración media del tiempo de seguimiento fue de 37 meses (desviación estándar [DE]= 23). La duración mínima de seguimiento fue de 14 meses y la máxima de 76 meses. Todos los pacientes presentaban al inicio del tratamiento niveles elevados de IgE total en sangre, con valores medios antes del tratamiento de 1.147 kU/L (DE= 1.208). Antes de omalizumab, todos los niños seguían tratamiento de base inhalado con un combinado en dosis elevadas de corticoide inhalado (8 de ellos salmeterol/fluticasona, 2 furoato de fluticasona/vilanterol y 1 formoterol/budesonida). Nueve de los 11 pacientes asociaban antagonistas de los receptores de leucotrienos (montelukast). Todos los pacientes que se trataron con omalizumab presentaban antes del inicio del tratamiento un asma de difícil control pese al tratamiento de base recibido. Se analizó la evolución de la función pulmonar, comparando los valores obtenidos mediante espirometría basal forzada justo antes de la primera dosis de omalizumab con los valores a los 3 meses de tratamiento (tabla 1). Antes del tratamiento los valores medios (en porcentaje respecto al valor teórico) de la capacidad vital forzada (FVC) eran de 2,2 L (84,1%), los del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) de 1,6 L (72%) y los de mesoflujos (FEV 25-75%) de 1,3 (48%), con un cociente FEV₁/FVC del 71%, lo que refleja unos patrones pulmonares obstructivos.

A los 3 meses de tratamiento se puso de manifiesto una mejoría estadísticamente significativa tanto en los valores absolutos como en los porcentajes, tal como se detalla en la tabla 1, con los siguientes valores: FVC 3,2 L (101%), FEV₁ 2,4 L (92%).

Nueve pacientes presentaron una completa normalización de sus funciones pulmonares, con pruebas de la función pulmonar y un patrón espirométrico normales para su edad a los 3 meses de tratamiento, manteniendo la misma medicación de base que la previa antes de iniciar el tratamiento con omalizumab. La mejoría observada a los 3 meses de tratamiento se mantuvo estable en el tiempo en todos los pacientes.

En la figura 1 se muestra gráficamente esta evolución de la función pulmonar, que refleja los valores previos al inicio del tratamiento con omalizumab (periodo 0), la evolución a los 3 meses de tratamiento (periodo 1) y la situación actual (periodo 2, que representa el último valor registrado de cada paciente).

El análisis de la Fe_{NO} es otro marcador utilizado para la estimación indirecta de la inflamación eosinofílica de la vía respiratoria inferior en los pacientes asmáticos. En la figura 2 se muestra la evolución de la Fe_{NO}, cuantificada en partes por billón (ppb). Nuestros pacientes presentaron unos valores medios previos al tratamiento de 82,5 ppb (DE= 8,3) y a los 12 meses de tratamiento de 36,6 ppb (DE= 6,1), lo que refleja una disminución de la inflamación pulmonar eosinofílica estadísticamente significativa ($p < 0,01$).

Respecto a la medicación concomitante, ha sido posible disminuir el tratamiento de base en todos los pacientes, por lo que actualmente 4 de los 11 pacientes en tratamiento con

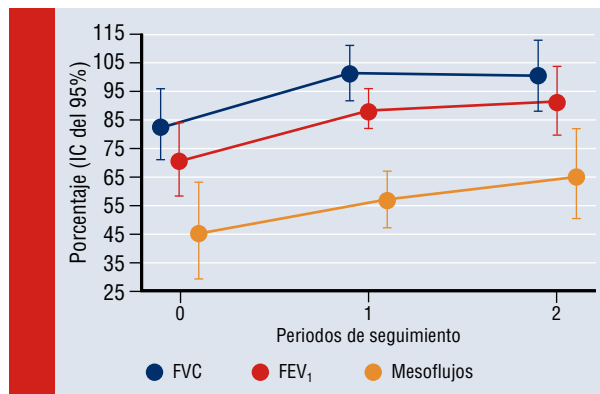


Figura 1. Representación gráfica en el tiempo de la función pulmonar en niños con asma grave tratados con omalizumab. Periodo 0: valores al inicio del tratamiento; periodo 1: valores a los 3 meses de tratamiento; periodo 2: situación actual o último valor registrado

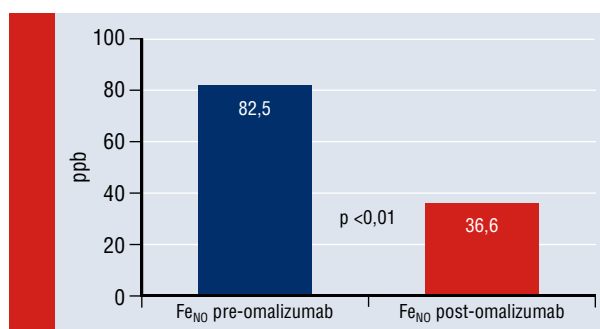


Figura 2. Evolución de la fracción exhalada de óxido nítrico (Fe_{NO}) en niños con asma grave tratados con omalizumab. Valores previos al tratamiento y a los 12 meses

omalizumab no reciben ninguna otra medicación de base, manteniendo la mejoría de los valores de la función pulmonar y un buen grado de control clínico.

Discusión

Se han realizado múltiples estudios encaminados a evaluar la eficacia de omalizumab en el tratamiento del asma alérgica en la infancia desde que, en 2009, la Agencia Europea del Medicamento incluyera su administración a partir de los 6 años de edad¹¹. Nuestros resultados son congruentes con los de otros estudios publicados. Numerosas publicaciones respaldan la eficacia de omalizumab en la disminución de las exacerbaciones de asma y su efecto como ahorrador de corticoides. Sin embargo, la mejora de la función pulmonar encontrada en nuestro trabajo no siempre coincide con los diversos resultados obtenidos en estudios previos realizados con omalizumab^{11,12}. Esto podría deberse a que muchos de estos estudios se han realizado en población adulta, en la que los cambios encontrados en las espirometrías son más difícilmente reversi-

bles, mientras que en los niños todavía no se ha asentado el proceso de remodelado pulmonar, por lo que un tratamiento adecuado e instaurado precozmente es capaz de revertir el proceso y recuperar una función pulmonar normal.

Nuestro estudio incluye además la medición de la Fe_{NO} , un marcador sencillo y replicable de la inflamación eosinofílica pulmonar, que permite cuantificar la inflamometría pulmonar de manera no invasiva. La Global Initiative for Asthma (GINA) considera la Fe_{NO} un buen marcador, reproducible y no invasivo, de inflamación eosinofílica de la vía respiratoria en niños, que resulta útil no sólo en el diagnóstico del asma, sino también en el control de la enfermedad y en la monitorización del tratamiento¹³. Los resultados de un amplio análisis retrospectivo han determinado que los pacientes con cifras más elevadas de biomarcadores, como la Fe_{NO} o el valor de eosinófilos en sangre periférica, son los que mejores resultados presentan en el tratamiento con omalizumab, y también han establecido que estos mismos marcadores de la inflamación eosinofílica de la vía respiratoria son buenas alternativas para el control y seguimiento de la evolución de los pacientes con asma bronquial alérgica en tratamiento con omalizumab¹⁴. Los resultados obtenidos en los niños de nuestro estudio muestran que omalizumab disminuye de manera significativa los valores de Fe_{NO} , y puede ser un buen marcador, sencillo, reproducible, poco invasivo y eficaz en la monitorización clínica de los pacientes pediátricos. Debido al elevado coste del fármaco, la identificación de los pacientes mediante biomarcadores predictivos de respuesta es de gran importancia, aunque se precisan más estudios en esta línea de investigación para evaluar la utilidad de la Fe_{NO} como predictor de buena respuesta y marcador de seguimiento en la población pediátrica¹⁵.

Nuestros resultados apoyan la eficacia de omalizumab como fármaco ahorrador de corticoides, lo que permite una reducción de la medicación de base en todos nuestros pacientes; además, es capaz de mejorar la función pulmonar y disminuir la inflamación pulmonar eosinofílica a los pocos meses de tratamiento, manteniendo este efecto en el tiempo de manera estable.

Son necesarios nuevos estudios con un mayor tamaño muestral y un tiempo de seguimiento más largo para confirmar estos resultados, así como estudios posteriores que evalúen si estas mejoras producidas tanto en la clínica como en la función pulmonar y la Fe_{NO} se mantienen estables una vez finalizado el tratamiento con omalizumab.

Conclusiones

- En nuestros pacientes pediátricos con asma grave, omalizumab mejora significativamente los valores de la función pulmonar a los 3 meses de tratamiento.
- El tratamiento con omalizumab redujo de manera significativa la Fe_{NO} en nuestros pacientes pediátricos con asma grave.
- En nuestro estudio, omalizumab ha sido capaz de mantener estable la mejora de los valores de la función pulmonar, lo

que ha permitido disminuir en todos nuestros pacientes la dosis de corticoides inhalados utilizados como tratamiento de base. ■

Bibliografía

1. Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoin N, Batlles-Garrido J, et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España. Arch Bronconeumol. 2005; 41(12): 659-666.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention, 2016. Disponible en: <http://www.ginasthma.org>
3. Ficha técnica Xolair® solución inyectable. Fecha de la revisión del texto: junio de 2015. Disponible en: http://www.vademecum.es/medicamento-xolair_ficha_29597
4. Licari A, Marseglia A, Caimmi S, Castagnoli R, Foidelli T, Barberi S, et al. Omalizumab in children. Paediatric Drugs. 2014; 16(6): 491-502.
5. Comité Ejecutivo de GEMA. Guía Española para el Manejo del Asma-GEMA 4.1, 2016. Disponible en: <http://www.gemasma.com>
6. Özgür ES, Özge C, İlvan A, Nayci SA. Assessment of long-term omalizumab treatment in patients with severe allergic asthma. J Asthma. 2013; 50: 687-694.
7. Li J, Kang J, Wang C, Yang J, Wang L, Kottakis I, et al. Omalizumab Study Group. Omalizumab improves quality of life and asthma control in Chinese patients with moderate to severe asthma: a randomized phase III study. Allergy Asthma Immunol Res. 2016; 8(4): 319-328.
8. Plaza V, Quirce S, Delgado J, Martínez Moragón E, Pérez de Llano L. Debate multidisciplinar de expertos. Asma no controlada: causas, consecuencias y posibles soluciones. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2016 Dic [citado 2018 Oct 15]; 39(3): 357-370. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272016000300003&lng=es
9. De Diego Damiá A. Nitric oxide in asthma: what good does it do? Arch Bronconeumol. 2010; 46(4): 157-159.
10. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz JB, et al. Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2013; 49(9): 388-401.
11. Rivas Juevas C, Gimeno Díaz de Aauri A. El omalizumab mejora el control del asma alérgica moderada y grave. Evid Pediatr. 2011; 7: 46.
12. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (2).
13. Cobos Barroso N, Pérez-Yarza EG, Sardón Prado O, Reverté Bover C, Gartner S, Korta Murua J. Óxido nítrico exhalado en niños: un indicador no invasivo de la inflamación de las vías aéreas. Arch Bronconeumol. 2008; 44: 41-51.
14. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 187(8): 804-811.
15. Oba Y, Salzman GA. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol. 2004; 114(2): 265-269.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Xolair 75 mg solución inyectable. Xolair 150 mg solución inyectable. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Xolair 75 mg solución inyectable. Cada jeringa precargada de 0,5 ml de solución contiene 75 mg de omalizumab*. Xolair 150 mg solución inyectable. Cada jeringa precargada de 1 ml de solución contiene 150 mg de omalizumab*. *Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado obtenido mediante la tecnología del ADN recombinante, a partir de una línea celular mamaria de ovario de hámster chino (OHC). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable. Solución de transparente a ligeramente opalescente, incolora a color amarillo parduzco claro. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas. Xolair 75 mg solución inyectable.** Xolair 75 mg está indicado en adultos, adolescentes y niños (de 6 a <12 años). El tratamiento con Xolair deberá ser considerado únicamente para pacientes con asma mediada de forma convincente por IgE (inmunoglobulina E) (ver sección "Farmacología y forma de administración"). **Adultos y adolescentes (a partir de 12 años de edad).** Xolair está indicado para mejorar el control del asma cuando se administra como tratamiento adicional en pacientes con asma alérgica grave persistente que presentan test cutáneo positivo o reactividad *in vitro* a aeroalergenos perennes y con función pulmonar reducida (FEV₁ <80%) así como, síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y que han presentado múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas, a pesar de utilizar corticosteroides diarios inhalados a dosis altas, más un agonista beta2 inhalado de larga duración. **Niños (6 a <12 años de edad).** Xolair está indicado para mejorar el control del asma cuando se administra como tratamiento adicional en pacientes con asma alérgica grave persistente que presentan test cutáneo positivo o reactividad *in vitro* a aeroalergenos perennes y síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y que han presentado múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas, a pesar de utilizar corticosteroides diarios inhalados a dosis altas, más un agonista beta2 inhalado de larga duración. **Xolair 150 mg solución inyectable. Asma alérgica.** Xolair 150 mg está indicado en adultos, adolescentes y niños (de 6 a <12 años). El tratamiento con Xolair deberá ser considerado únicamente para pacientes con asma mediada de forma convincente por IgE (inmunoglobulina E) (ver sección "Farmacología y forma de administración"). **Adultos y adolescentes (a partir de 12 años de edad).** Xolair está indicado para mejorar el control del asma cuando se administra como tratamiento adicional en pacientes con asma alérgica grave persistente que presentan test cutáneo positivo o reactividad *in vitro* a aeroalergenos perennes y con función pulmonar reducida (FEV₁ <80%) así como, síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y que han presentado múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas, a pesar de utilizar corticosteroides diarios inhalados a dosis altas, más un agonista beta2 inhalado de larga duración. **Niños (6 a <12 años de edad).** Xolair está indicado para mejorar el control del asma cuando se administra como tratamiento adicional en pacientes con asma alérgica grave persistente que presentan test cutáneo positivo o reactividad *in vitro* a aeroalergenos perennes y síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y que han presentado múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas, a pesar de utilizar corticosteroides diarios inhalados a dosis altas, más un agonista beta2 inhalado de larga duración. **Urticaria crónica espontánea (UCE).** Xolair 150 mg está indicado como tratamiento adicional, para el tratamiento de la urticaria crónica espontánea en pacientes adultos y adolescentes (a partir de 12 años) con respuesta inadecuada al tratamiento con antihistamínicos H1. **Posología y forma de administración.** El tratamiento con Xolair debe iniciarlo un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento del asma grave persistente o urticaria crónica espontánea. **Asma alérgica. Posología.** La dosis apropiada y la frecuencia de administración de Xolair se determina a partir de la concentración basal de IgE (U/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y del peso corporal (kg). A efectos de la asignación de la dosis, antes de la administración de la dosis inicial se debe determinar la concentración de IgE en los pacientes mediante cualquier método comercial que analice la IgE plasmática total. En base a estas determinaciones, podrán ser necesarios en cada administración de 75 a 600 mg de Xolair en 1 a 4 inyecciones. Era menos probable que experimentaran beneficio los pacientes con un valor de IgE inferior a 76 U/ml. Los médicos prescriptores deberán asegurar que los pacientes adultos y adolescentes con una IgE por debajo de 76 U/ml y los niños (6 a <12 años) con una IgE por debajo de 200 U/ml presenten una reactividad *in vitro* inequívoca (RAST) al alérgeno perenne antes de iniciar el tratamiento. Ver Tabla 1 de conversión y Tablas 2 y 3 para la determinación de dosis en adultos, adolescentes y niños (de 6 a <12 años). No debe administrarse Xolair a pacientes cuya concentración basal de IgE o peso corporal en kilogramos, excedan los límites indicados en la tabla de dosis. La dosis máxima recomendada es de 600 mg de omalizumab cada dos semanas. **Duración del tratamiento, monitorización y ajuste de dosis.** Xolair está indicado para tratamiento a largo plazo. Los ensayos clínicos han demostrado que son necesarios un mínimo de 12-16 semanas para que el tratamiento con Xolair demuestre efectividad. A las 16 semanas de iniciar el tratamiento con Xolair, los pacientes deberán ser evaluados por su médico con respecto a la efectividad del tratamiento antes de administrar inyecciones posteriores. La decisión de continuar con Xolair tras las 16 semanas, o en ocasiones posteriores, debe estar basada en si se observa una notable mejoría en el control global del asma. La interrupción del tratamiento con Xolair generalmente da lugar a un retorno de las concentraciones elevadas de IgE libre y de los síntomas asociados. Los valores de IgE total son elevados durante el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de la interrupción del mismo. Por lo tanto, no puede utilizarse la reevaluación de los valores de IgE durante el tratamiento con Xolair como guía para la determinación de la dosis. La determinación de la dosis tras interrupciones de tratamiento de menos de un año de duración debe basarse en las concentraciones plasmáticas de IgE obtenidas en la determinación de dosis inicial. Si el tratamiento con Xolair se ha interrumpido por más de un año deberán de volver a medirse las concentraciones plasmáticas de IgE total para la determinación de la dosis. Las dosis deberán ajustarse en caso de variaciones significativas del peso corporal (ver Tablas 2 y 3). **Urticaria crónica espontánea (UCE). Posología.** La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea cada cuatro semanas. Se recomienda a los prescriptores que reevalúen periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento. La experiencia en ensayos clínicos del tratamiento a largo plazo durante más de 6 meses en esta indicación es limitada. **Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años).** Aunque se dispone de datos limitados sobre el uso de Xolair en pacientes mayores de 65 años, no existe evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente de la de pacientes adultos más jóvenes. **Insuficiencia renal o hepática.** No se dispone de estudios sobre el efecto de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de Xolair. Debido a que el aclaramiento de omalizumab a dosis clínicas se lleva a cabo fundamentalmente por el sistema retículoendotelial (SRE), es improbable que se vea alterado en caso de insuficiencia renal o hepática. Xolair deberá administrarse con precaución en estos pacientes, mientras no se recomiende un ajuste de dosis.

Tabla 1: Conversión de la dosis al número de jeringas, número de inyecciones y volumen de inyección total para cada administración.

Dosis (mg)	Número de jeringas		Número de inyecciones	Volumen total de inyección (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

especial de la dosis (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xolair en pacientes pediátricos menores de 12 años. **Forma de administración.** Para administración subcutánea únicamente. No administrar por vía intravenosa o intramuscular. Las inyecciones se administran vía subcutánea en la región deltoidea del brazo. Si por alguna razón no pueden administrarse en esta zona, podrán administrarse alternativamente en el muslo. Existe experiencia limitada con respecto a la autoadministración de Xolair. Por lo tanto, está previsto que el tratamiento sea administrado únicamente por el profesional sanitario. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones" y también la sección "Información para el profesional sanitario" del prospecto. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección "Lista de excipientes". **Advertencias y precauciones especiales de empleo. General.** Xolair no está indicado para el tratamiento de las exacerbaciones asmáticas, broncoespasmo o estados asmáticos de carácter agudo. No se ha estudiado el efecto de Xolair en pacientes con síndrome de hiperimmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni en la prevención de reacciones anafilácticas, incluyendo las provocadas por alergias alimentarias, dermatitis atópica, o rinitis alérgica. Xolair no está indicado en el tratamiento de estas patologías. El tratamiento con Xolair tampoco se ha estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunes, procesos mediados por inmunocomplejos, o insuficiencia renal o hepática preexistente (ver sección "Farmacología y forma de administración"). Se deberá tener precaución cuando se administre Xolair en esta población de pacientes. No se recomienda la interrupción brusca de los corticosteroides sistémicos o inhalados tras la iniciación del tratamiento con Xolair. El descenso de los corticosteroides debe realizarse bajo la supervisión directa de un médico y puede ser necesario que se realice gradualmente. **Trastornos del sistema inmunitario. Reacciones alérgicas tipo I.** Pueden producirse reacciones alérgicas tipo I locales o sistémicas, incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico durante el tratamiento con omalizumab, incluso con inicio tras un tratamiento de larga duración. La mayoría de estas reacciones se produjeron durante las 2 horas posteriores a la primera y siguientes inyecciones de Xolair, pero algunas se iniciaron pasadas las 2 horas e incluso pasadas 24 horas tras la inyección. Por lo tanto, se deberán tener siempre disponibles medicamentos para el tratamiento inmediato de reacciones anafilácticas tras la administración de Xolair. Se deberá informar al paciente de que estas reacciones son posibles y que si se producen deberán solicitar atención médica de inmediato. Un antecedente de anafilaxia no asociado a omalizumab puede suponer un factor de riesgo de sufrir una reacción anafiláctica tras la administración de Xolair. Se han detectado anticuerpos contra omalizumab en un pequeño número de pacientes en ensayos clínicos (ver sección "Reacciones adversas"). No se conoce bien la relevancia clínica de anticuerpos anti-Xolair. **Enfermedad del suero.** Se ha observado enfermedad del suero y reacciones semejantes a la enfermedad del suero, que son reacciones alérgicas tipo III retardadas, en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados incluido omalizumab. El supuesto mecanismo fisiopatológico incluye formación y deposición de inmunocomplejos debido al desarrollo de anticuerpos contra omalizumab. El inicio del cuadro se produce normalmente a los 1-5 días tras la administración de la primera o siguientes inyecciones e incluso tras un tratamiento de larga duración. Los síntomas que sugieren la enfermedad del suero incluyen artritis/artralgias, rash (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatía. Los antihistamínicos y corticosteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar estas alteraciones y se deberá advertir a los pacientes que notifiquen cualquier síntoma sospechoso. **Síndrome de Churg-Strauss y síndrome hipereosinofílico.** Los pacientes con asma grave pueden presentar raramente síndrome hipereosinofílico sistémico o vasculitis granulomatosa eosinofílica alérgica (Síndrome de Churg-Strauss), los cuales son normalmente tratados con corticosteroides sistémicos. En raras ocasiones, los pacientes en tratamiento con medicamentos antiastmáticos, incluyendo omalizumab, pueden presentar o desarrollar eosinofilia sistémica y vasculitis. Estas reacciones están normalmente asociadas con la reducción del tratamiento con corticosteroides orales. En estos pacientes, los médicos deberán estar alerta ante el desarrollo de eosinofilia importante, rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, anomalías en el seno paranasal, complicaciones cardíacas, y/o neuropatía. Deberá considerarse la interrupción del tratamiento con omalizumab en todos aquellos casos graves que cursen con alteraciones del sistema inmune mencionadas anteriormente. **Infecciones parasitarias (helminéticas).** Las IgE pueden estar involucradas en la respuesta inmunitaria a algunas infecciones helmínticas. En pacientes con un elevado riesgo crónico de infección helmíntica, un ensayo controlado con placebo demostró un ligero incremento en la proporción de infección con omalizumab, aunque no se modificó el curso, gravedad y respuesta al tratamiento de la infección. La proporción de infección helmíntica en el programa clínico global, el cual no fue diseñado para detectar este tipo de infecciones, fue inferior a 1 en 1.000 pacientes. Sin embargo, deberá garantizarse precaución en pacientes con elevado riesgo de infección helmíntica, en particular cuando viajen a zonas donde las infecciones helmínticas son endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, deberá considerarse la interrupción del tratamiento con Xolair. **Personas sensibles al látex.** La cápsula protectora extraíble de la aguja de esta jeringa precargada contiene un derivado de látex de caucho natural. Hasta la fecha no se ha detectado látex de caucho natural en la cápsula protectora extraíble de la aguja. Sin embargo, no se ha estudiado el uso de Xolair solución inyectable en jeringa precargada en personas sensibles al látex y por lo tanto, existe un riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad, las cuales no se pueden descartar completamente. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Dado que las IgE pueden estar relacionadas con la respuesta inmunitaria a algunas infecciones por helmínticos, Xolair puede reducir indirectamente la eficacia de medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones helmínticas o por otros parásitos (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Las enzimas del citocromo P450, las bombas de eflujo y los mecanismos de unión a proteínas no se hallan implicados en el aclaramiento de omalizumab; por ello, existe un bajo potencial de interacciones farmacológicas. No se han realizado estudios de interacción de otros medicamentos o vacunas con Xolair. No existe un motivo farmacológico para esperar que los medicamentos prescritos frecuentemente en el tratamiento del asma o UCE interactúen con omalizumab. **Asma alérgica.** En los ensayos clínicos Xolair se utilizó frecuentemente asociado a corticosteroides inhalados y orales, beta agonistas inhalados de corta y larga duración, antagonistas de los leucotrienos, teofilinas y antihistamínicos orales. No hubo indicios de que estos medicamentos utilizados habitualmente como antiastmáticos puedan afectar a la seguridad de Xolair. Se dispone de datos limitados sobre el uso de Xolair en combinación con inmunoterapia específica (terapia de hiposensibilización). En un ensayo clínico donde Xolair se administró conjuntamente con inmunoterapia, se observó que la seguridad y eficacia de Xolair en combinación con

Tabla 2: ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS. Dosis de Xolair (miligramos por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas.

IgE basal (U/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900	ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS VER TABLA 3									
>900-1000	ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS VER TABLA 3									
>1000-1100	ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS VER TABLA 3									

Tabla 3: ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS. Dosis de Xolair (miligramos por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas.

IgE basal (U/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100										
>100-200										
>200-300	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS VER TABLA 2									375
>300-400	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS VER TABLA 2									450
>400-500	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS VER TABLA 2									525
>500-600	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS VER TABLA 2									600
>600-700		225			375	450	450	525	600	
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	NO ADMINISTRAR – no se dispone de datos para la recomendación de dosis				
>1200-1300	300	375	450	525		NO ADMINISTRAR – no se dispone de datos para la recomendación de dosis				
>1300-1500	300	375	525	600		NO ADMINISTRAR – no se dispone de datos para la recomendación de dosis				

Tabla 4: Reacciones adversas en asma alérgica.

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Faringitis
Raras	Infección parasitaria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
No conocida	Trombocitopenia idiopática, incluyendo casos graves
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	Reacción anafiláctica, otros procesos alérgicos graves, desarrollo de anticuerpos frente a omalizumab
No conocida	Enfermedad del suero que puede cursar con fiebre y linfadenopatía
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea*
Poco frecuentes	Síncope, parestesia, somnolencia, mareo
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Hipotensión postural, rubor
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Broncoespasmo alérgico, tos
Raras	Laringoedema
No conocida	Vasculitis granulomatosa alérgica (es decir, síndrome de Churg-Strauss)
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor abdominal superior**
Poco frecuentes	Signos y síntomas dispépticos, diarrea, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Fotosensibilidad, urticaria, rash, prurito
Raras	Angioedema
No conocida	Alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Raras	Lupus eritematoso sistémico (LES)
No conocidas	Artralgia, mialgia, tumefacción de las articulaciones
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Pirexia**
Frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección tales como tumefacción, eritema, dolor, prurito
Poco frecuentes	Enfermedad pseudo-gripal, brazos hinchados, incremento de peso, fatiga

*: Muy frecuentes en niños de 6 a <12 años de edad.
 **: En niños de 6 a <12 años de edad.

inmunoterapia específica, no fue diferente a la de Xolair solo. **Urticaria crónica espontánea (UCE).** En ensayos clínicos en UCE, Xolair se utilizó junto con antihistamínicos (anti-H1, anti-H2) y antagonistas del receptor de leucotrieno (ARLTs). No hubo evidencia de que la seguridad de omalizumab se alterase cuando se utilizaba con estos medicamentos en relación a su perfil de seguridad conocido en asma alérgica. Además, un análisis farmacocinético poblacional no mostró un efecto relevante de los antihistamínicos H2 y ARLTs sobre la farmacocinética de omalizumab. **Población pediátrica.** Los ensayos clínicos en UCE incluyeron algunos pacientes de 12 a 17 años de edad que usaron Xolair junto con antihistamínicos (anti-H1, anti-H2) y ARLTs. No se realizaron ensayos en niños menores de 12 años. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. Hay datos limitados relativos al uso de omalizumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Omalizumab atraviesa la barrera placentaria y se desconoce el daño potencial sobre el feto. Omalizumab se ha asociado con descensos de las plaquetas sanguíneas, dependientes de la edad en primates no humanos, con una sensibilidad relativamente superior en animales jóvenes. Xolair no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. **Lactancia.** Se desconoce si omalizumab se excreta en la leche materna. Los datos disponibles en primates no humanos muestran que omalizumab se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Omalizumab no se debe administrar durante la lactancia. **Fertilidad.** No hay datos de fertilidad en humanos para omalizumab. En estudios de fertilidad no clínicos diseñados específicamente en primates no humanos, incluidos los estudios de apareamiento, no se observó empeoramiento de la fertilidad en machos o hembras tras dosis repetidas con omalizumab de hasta 75 mg/kg. Además, no se observaron efectos genotóxicos en estudios separados no clínicos de genotoxicidad. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Xolair sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **Reacciones adversas. Asma alérgica. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante los ensayos clínicos en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad fueron cefalea y reacciones en el lugar de la inyección, que incluían dolor, tumefacción, eritema y prurito. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en los ensayos clínicos en niños de 6 a <12 años de edad fueron cefalea, pirexia y dolor abdominal superior. La mayoría de las reacciones fueron de gravedad leve a moderada. **Tabla de reacciones adversas.** En la Tabla 4 se incluyen las reacciones adversas registradas en la población total de seguridad tratada con Xolair en los ensayos clínicos, por sistema de clasificación de órganos y frecuencia de MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: 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) y muy raras (<1/10.000). Las reacciones notificadas en la fase de postcomercialización se enumeran con frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Urticaria crónica espontánea (UCE). Resumen del perfil de seguridad.** Se investigó la seguridad y tolerancia de omalizumab con dosis de 75 mg, 150 mg y 300 mg cada cuatro semanas en 975 pacientes con UCE, 242 de los cuales recibieron placebo. En global, 733 pacientes se trataron con omalizumab durante 12 semanas y 490 pacientes durante 24 semanas. De estos, 412 pacientes se trataron durante 12 semanas y 333 pacientes se trataron durante 24 semanas a la dosis de 300 mg. **Tabla de reacciones adversas.** En otra tabla (Tabla 5) se muestran las reacciones adversas para la indicación de UCE como resultado de las diferentes dosis y poblaciones de tratamiento (con factores de riesgo significativamente diferentes, comorbilidades, medicaciones concomitantes y edades [p.ej. ensayos clínicos en asma que incluyeron niños de 6-12 años de edad]). En la Tabla 5 se incluyen las reacciones adversas (acontecimientos ocurridos en ≥1% de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento y ≥2% más frecuentemente en cualquiera de los grupos de tratamiento con omalizumab que con placebo (después de la revisión médica)) notificadas con la dosis de 300 mg en los tres ensayos de fase III agrupados. Las reacciones adversas presentadas se dividen en dos grupos: las identificadas en los periodos de tratamiento de 12-semanas y de 24-semanas. Las reacciones adversas se incluyen por

Tabla 5: Reacciones adversas de la base de datos de seguridad de UCE agrupada (día 1 a semana 24) a la dosis de 300 mg de omalizumab.

	Ensayos con omalizumab 1, 2 y 3 agrupados		Categoría de frecuencia
	Placebo N=242	300 mg N=412	
12-Semanas			
Infecciones e infestaciones			
Sinusitis	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Reacción en el lugar de la inyección*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Frecuente
24-Semanas			
Ensayos con omalizumab 1 y 3 agrupados			
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías altas del tracto respiratorio	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Frecuente

* A pesar de no mostrar una diferencia del 2% con respecto a placebo, se incluyeron las reacciones en el lugar de la inyección ya que todos los casos fueron evaluados como relacionados causalmente al tratamiento en estudio.

sistema de clasificación de órganos de MedDRA. Las reacciones adversas se clasifican por frecuencia dentro de cada sistema de órganos, incluyendo primero las reacciones más frecuentes. Para cada reacción adversa, la correspondiente categoría de frecuencia se basa en la siguiente convención: 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) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Descripción de reacciones adversas seleccionadas en relación a las indicaciones de asma alérgica y UCE.** No se han obtenido datos relevantes en los ensayos clínicos en UCE que requiriesen una modificación de las secciones siguientes. **Trastornos del sistema inmunológico.** Para mayor información, ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo". **Anafilaxia.** Rara vez se observaron reacciones anafiláticas en los ensayos clínicos. Sin embargo, después de la administración de omalizumab se observó un ligero incremento numérico en la proporción de infección con omalizumab que no fue estadísticamente significativo. No se modificaron el curso, gravedad y respuesta al tratamiento de la infección (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Lupus eritematoso sistémico.** En pacientes con asma moderada a grave y urticaria crónica espontánea (UCE) se han notificado casos de lupus eritematoso sistémico (LES) en ensayos clínicos y etapa postcomercialización. La patogénesis del lupus eritematoso sistémico no se conoce bien. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis.** No se ha determinado la dosis máxima tolerada de Xolair. Se han administrado dosis únicas intravenosas de hasta 4.000 mg a pacientes sin evidencia de toxicidad dependiente de la dosis. La mayor dosis acumulada que se administró a los pacientes durante un periodo de 20-semanas fue de 44.000 mg y esta dosis no produjo ningún efecto adverso agudo. En caso de sospecha de una sobredosis, se deberá monitorizar al paciente para cualquier signo o síntoma anormal. Se deberá buscar e instaurar tratamiento médico adecuado. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Hidrocloruro de L-arginina. Hidrocloruro de L-histidina. L-histidina. Polisorbato 20. Agua para preparaciones inyectables. **Incompatibilidades.** Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. **Periodo de validez.** 15 meses. El periodo de validez incluye posibles desviaciones de temperatura. El medicamento puede conservarse durante un total de 4 horas a 25 °C. Si es necesario, el medicamento puede volver a guardarse en la nevera para utilizarlo más tarde, pero esto no debe hacerse más de una vez. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. **Naturaleza y contenido del envase.** Xolair 75 mg solución inyectable. 0,5 ml de solución en un cilindro de jeringa precargada (vidrio tipo I) con aguja fijada (acero inoxidable), tapón del émbolo (tipo I) y capuchón de la aguja. Xolair 150 mg solución inyectable. 1 ml de solución en un cilindro de jeringa precargada (vidrio tipo I) con aguja fijada (acero inoxidable), tapón del émbolo (tipo I) y capuchón de la aguja. Envase conteniendo 1 jeringa precargada, y envases múltiples que contienen 4 (4 envases de 1) o 10 (10 envases de 1) jeringas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Antes de completar la inyección, evite el contacto con las pinzas de activación del dispositivo para evitar que la aguja quede prematuramente cubierta por el protector. **Uso de la jeringa.** 1. Manteniendo la jeringa con la aguja mirando hacia arriba, retire con cuidado de la jeringa, la cápsula protectora de la aguja y deséchela. No toque la aguja expuesta. Posteriormente, golpee suavemente la jeringa con su dedo hasta que las burbujas de aire asciendan a la superficie de la jeringa. Presione lentamente el émbolo para forzar la expulsión de las burbujas de aire fuera de la jeringa sin expulsar solución inadvertidamente. 2. Pellizque suavemente la piel en el lugar de la inyección e inserte la aguja. 3. Sosteniendo por la aleta de sujeción, presione lentamente el émbolo hasta donde sea posible. Si gotea solución por el lugar de la inyección, inserte más la aguja. 4. Manteniendo el émbolo completamente presionado, extraiga la aguja cuidadosamente y por completo del lugar de la inyección. 5. Suelte lentamente el émbolo y deje que el protector de la aguja cubra automáticamente la aguja expuesta. **Instrucciones de eliminación.** Deseche inmediatamente la jeringa usada en un contenedor para material cortante. 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. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irlanda. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Xolair 75 mg solución inyectable: EU/1/05/319/005, EU/1/05/319/006, EU/1/05/319/007, Xolair 150 mg solución inyectable: EU/1/05/319/008, EU/1/05/319/009, EU/1/05/319/010. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 22 junio 2005. Fecha de la última renovación: 22 junio 2015. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Mayo 2018. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **PRECIO Y RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN POR EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD:** Xolair 75 mg: PVP (IVA): 239,77 Euros. Xolair 150 mg: PVP (IVA): 436,99 Euros. Prescripción médica. Especialidad Farmacéutica de Diagnóstico Hospitalario, con Dispensación en Servicio de Farmacia Hospitalaria.

Valoración subjetiva de los padres en el manejo de las bronquiolitis

L. Gómez Recio, M. del Rey Tomás-Biosca, C. Criado Muriel, M. González González, B. Plata Izquierdo
Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Resumen

Introducción: Numerosos estudios concluyen que no hay diferencias significativas entre los distintos aerosoles utilizados en el tratamiento de las bronquiolitis. Sin embargo, en protocolos recientes, la adrenalina ha demostrado mayor eficacia que el placebo y los beta-2 agonistas a corto plazo, con una mejoría en los síntomas en los primeros 60 minutos.

Objetivos: Demostrar que el uso de adrenalina nebulizada en los pacientes ingresados por bronquiolitis produce una mejoría subjetiva percibida por los cuidadores (en calidad del sueño, ingesta y estado general) e interfiere en los días de ingreso, respecto al uso de suero salino fisiológico (SSF).

Pacientes y métodos: Estudio experimental, prospectivo, aleatorizado y simple ciego, en el que se incluyeron lactantes menores de 12 meses ingresados en nuestro hospital entre el 15 de octubre de 2015 y el 31 de marzo de 2016.

Resultados: La muestra final fue de 58 niños, un 62% varones. La mediana de edad al ingreso fue de 2 meses (rango intercuartílico: 3), el 62% recibió adrenalina y el 38% SSF. No se hallaron diferencias en el número de días de oxigenoterapia ni en el de días de ingreso entre ambos grupos. Respecto a la apreciación de los padres sobre la ingesta, el sueño y el estado general, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos aerosoles.

Conclusiones: El uso de adrenalina no produce una mejoría subjetiva percibida por los cuidadores frente al uso de SSF.

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

Palabras clave

Bronquiolitis, adrenalina, suero salino fisiológico, valoración subjetiva

Introducción

La bronquiolitis se define como el primer episodio agudo de dificultad respiratoria con sibilancias, precedido por un cuadro catarral de las vías altas, que afecta a niños menores de 2 años. Se trata de la infección más frecuente del tracto respiratorio inferior en el lactante y, en los últimos años, se ha conver-

Abstract

Title: Subjective assessment of parents on the management of bronchiolitis

Introduction: Several studies have concluded that there are no significant differences between the different aerosols used in the treatment of bronchiolitis. However, in recent protocols epinephrine has shown more short-term efficiency than the placebo and beta2-agonists, with an improvement of symptoms within the first 60 minutes.

Objectives: To prove that the use of nebulized epinephrine in patients admitted with bronchiolitis leads to a subjective improvement as perceived by caregivers (regarding quality of sleep, food intake and general state of health) and that it affects the days of hospitalization, compared with the use of physiological saline solution (PSS).

Patients and methods: Experimental, prospective, randomized, single-blind study. It includes breastfed babies <12 months old who were admitted in our hospital from 15th October 2015 to 31st March 2016.

Results: 58 patients, 62% male in total. The median age at admission was 2 months (interquartile range 3). 62% received epinephrine and 38% were given PSS. No differences were found regarding the days of oxygen therapy or the days of admission between both groups. With regard to the parents' assessment of food intake, sleeping and general state of health, we did not find statistically significant differences between different aerosols.

Conclusions: The use of epinephrine does not lead to a subjective improvement perceived by the caregivers compared with the use of PSS.

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

Keywords

Bronchiolitis, epinephrine, physiological saline solution, subjective assessment

tido en una patología que genera una gran carga asistencial en el medio hospitalario, con una frecuencia de ingreso del 1-3,5%^{1,2}. El virus respiratorio sincitial (VRS) es su principal agente etiológico².

Su tratamiento ha suscitado controversias y existe una gran variabilidad en su abordaje, desde el suministro de oxígeno para

disminuir el trabajo respiratorio y mejorar la saturación en sangre, hasta el uso de diferentes aerosoles, entre ellos el salbutamol, la adrenalina, el suero salino hipertónico (SSH) o gases como el heliox. Numerosos estudios comparativos concluyen que no hay diferencias significativas entre los distintos aerosoles:

- Respecto al uso de salbutamol, los últimos estudios no han demostrado evidencia científica que apoye su eficacia en el manejo habitual de las bronquiolitis. Además de los efectos adversos asociados a su uso (taquicardia, temblores, palidez y vómitos), cabe destacar su alto coste y su falta de efecto sobre la saturación de oxígeno³. Por ello, no está recomendado su uso.
- En cuanto al heliox, la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de 2015 contempla su uso, debido a que no produce efectos secundarios graves. Del mismo modo, una revisión Cochrane propone que su utilización podría mejorar las escalas de valoración clínica aplicándolo en las primeras horas de evolución⁴.
- El SSH ha demostrado efecto sobre el aclaramiento mucociliar en diversas patologías respiratorias, por lo que podría paliar el edema de pared y la obstrucción de la vía respiratoria característicos de las bronquiolitis. Sin embargo, no se cuenta con datos suficientes de seguridad para utilizarlo de forma exclusiva, ya que existen hipótesis que plantean la posibilidad de inducción de broncoespasmo con su administración en lactantes con bronquiolitis viral, tal como describen Zhang et al.^{5,6}. La revisión sistemática más reciente de estos mismos autores⁶ concluye que el SSH nebulizado se asocia con una reducción de 11 horas de estancia hospitalaria en los pacientes ingresados, y con una disminución del 20% en el periodo de hospitalización. Sugiere que se trata de un tratamiento seguro, especialmente administrado junto con un broncodilatador. Anthracopoulos⁷ plantea la necesidad de aclarar si la adrenalina debería usarse en combinación con el SSH, ya que la vasoconstricción que produce puede favorecer la reducción del edema de la pared de la vía respiratoria. Por ello, podría ser beneficioso en el tratamiento de la bronquiolitis aguda, aunque este efecto no ha sido confirmado en ensayos clínicos, y actualmente no hay evidencia de que la combinación de SSH y epinefrina sea más efectiva que el uso único de SSH. Sin embargo, Flores-González et al.⁸ mostraron los efectos beneficiosos de la combinación de SSH y adrenalina frente al SSH solo en la duración de la estancia hospitalaria en niños menores de 2 años. A pesar de que permanece dentro de las recomendaciones de las guías españolas, las guías americanas e inglesas limitan su utilización. En la guía NICE de 2015⁹ se resalta la ausencia de diferencias entre el SSH y el suero salino fisiológico (SSF) en cuanto a la saturación de oxígeno, la frecuencia respiratoria o las escalas de valoración clínica a los 60 y 120 minutos tras administración del aerosol, por lo que actualmente no recomiendan su uso. El metaanálisis realizado por Maguire et al.¹⁰ demuestra que ni los ensayos individuales ni los grupales aportan una evidencia firme para el uso sistematizado de SSH en esta patología. Everard et al.¹¹ no encontraron diferencias en los días de estancia hospitalaria entre el grupo de SSH y el grupo control¹².

- Según los últimos protocolos del manejo de las bronquiolitis, la adrenalina ha demostrado una mayor eficacia que el placebo y los beta-2 agonistas a corto plazo, con una mejoría del estado general y los síntomas en los primeros 60 minutos tras su administración. En cambio, no se ha demostrado que disminuya la tasa de ingresos, el tiempo de hospitalización, la dificultad respiratoria ni la saturación de oxígeno¹³⁻¹⁶. Sin embargo, en estudios previos se concluía que la adrenalina tampoco producía mejoría clínica¹⁷.

En la misma línea, Norway y Skjerven et al.^{18,19} llegaron a la conclusión de que no había diferencias en la estancia hospitalaria entre los pacientes que recibían suero salino nebulizado y los que recibían adrenalina; además, los que recibieron adrenalina de forma pautada mostraron un peor resultado que los que la recibieron a demanda.

En cambio, en una reciente revisión Cochrane²⁰, se sugiere que el uso de adrenalina podría reducir la tasa de ingresos hospitalarios, por lo que los autores proponen realizar una prueba terapéutica con este fármaco antes de considerar el ingreso.

Son numerosas las combinaciones de tratamientos nebulizados descritos en la literatura médica, pero no existen recomendaciones claras sobre los que han demostrado mayor eficacia^{21,22}.

Por otro lado, se sabe que la bronquiolitis afecta al estado general de los lactantes que la padecen, incidiendo principalmente sobre su alimentación y calidad del sueño. Las tomas pueden suponer un aumento del trabajo respiratorio y, en ocasiones, es preciso el uso de sondas nasogástricas. En este sentido, no se han realizado estudios sobre el modo en que los diferentes tratamientos utilizados influyen en la sensación de mejoría percibida por los cuidadores en aspectos como la ingesta, el sueño o el estado general. Por ello, nos planteamos llevar a cabo este estudio con el objetivo de analizar la sensación subjetiva de los cuidadores sobre la respuesta de la adrenalina nebulizada frente al SSF nebulizado en los pacientes ingresados por bronquiolitis.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio

Diseñamos un estudio experimental, prospectivo, aleatorizado y simple ciego, que fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario de Salamanca el 7 octubre de 2015.

Población diana

La población de estudio estuvo constituida por lactantes menores de 12 meses, de ambos sexos, ingresados en la Unidad de Lactantes del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Salamanca con el diagnóstico de bronquiolitis, entre el 15 de octubre de 2015 y el 31 de marzo de 2016.

Se excluyó a los pacientes con cardiopatías congénitas, usuarios de ventilación mecánica, pacientes que hubiesen recibido tratamiento corticoideo en las últimas 24 horas y los que respondieron al tratamiento con salbutamol.

Variables

Las variables analizadas fueron las siguientes: sexo, edad, edad gestacional, días de ingreso, días de oxigenoterapia, virus respiratorios, fiebre, enfermedad intercurrente, si habían recibido palivizumab, asistencia a guardería, antecedente de dermatitis atópica, sensación subjetiva de mejoría por parte de los cuidadores respecto a la dificultad respiratoria del niño, la alimentación y el sueño, valoración objetiva de mejoría por parte de los pediatras y necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).

Método

Los pacientes diagnosticados de bronquiolitis ingresados en el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Salamanca recibieron de forma aleatoria un tipo de aerosolterapia desconocido por los padres o cuidadores, que previamente aceptaron formar parte del estudio a través de un consentimiento informado. Los lactantes que ingresaron los días pares recibieron SSF nebulizado y los que ingresaron los días impares, adrenalina nebulizada. Inicialmente los aerosoles se administraron cada 4 horas, y posteriormente según el criterio del clínico que valoró al paciente durante el ingreso. Se recogió, ya en el servicio de urgencias o durante el ingreso, una muestra de exudado nasal para el análisis microbiológico de virus respiratorios. Cada mañana, los cuidadores valoraban la evolución del niño respondiendo a 3 preguntas (¿qué tal come?, ¿qué tal duerme?, ¿cómo perciben su estado general?), puntuadas en una escala numérica del 1 al 10, en que 1 representaba lo menos satisfactorio y 10 la mejor impresión. El facultativo médico que realizó la visita a la planta puntuó la situación clínica respiratoria del paciente, según la escala de Wood-Downes modificada por Ferres, valorando la presencia de sibilancias, tiraje, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, entrada de aire y cianosis. Los pacientes que presentaron una saturación de oxígeno $\leq 92\%$ recibieron oxigenoterapia suplementaria. En caso de enfermedad intercurrente o mala evolución del cuadro, quedó a disposición del criterio del clínico la posibilidad de solicitar al paciente pruebas complementarias o añadir otros tratamientos, como antibióticos.

Análisis

La información proporcionada por las variables se introdujo en una base de datos, y mediante el programa estadístico IBM-SPSS Statistics 21 se realizó el análisis estadístico, tomando como nivel de significación estadística un valor de $p < 0,05$. Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para determinar si las variables seguían una distribución normal. Primero se realizó estudio descriptivo de la muestra y posteriormente una analítica en función del tipo de aerosol recibido. Dado que todas las variables seguían una distribución no normal, se aplicaron test no paramétricos.

Resultados

Se incluyó en el estudio un total de 58 niños. En el análisis descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas observamos una distribución por sexos del 62 y el 38% entre varones y mujeres,

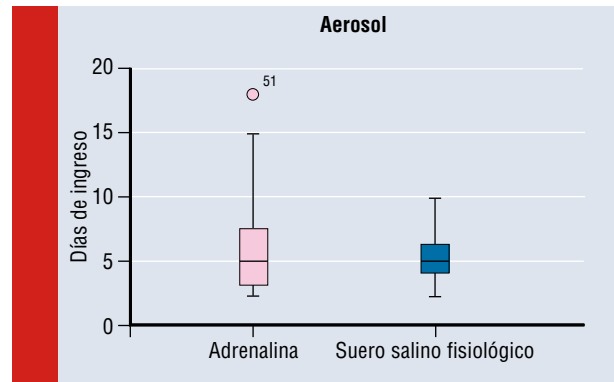


Figura 1. Comparación de ambos grupos en cuanto a los días de ingreso

respectivamente. La mediana de edad al ingreso fue de 2 meses (rango intercuartílico: 3). El 9% de la muestra presentaba antecedentes de prematuridad (sólo 2 pacientes < 34 semanas de edad gestacional), y tan sólo 1 había recibido palivizumab por tener < 32 semanas de edad gestacional. Un 17% de los lactantes incluidos asistía a la guardería y un 12% tenía dermatitis atópica. Cinco de los pacientes requirieron ingreso en la UCIP durante el transcurso de su enfermedad. Los meses en que observamos un mayor número de ingresos fueron diciembre y enero, con 17 y 19 casos, respectivamente. Respecto a la etiología, en un 60% de los pacientes se detectó virus respiratorio sincitial (VRS), y en el 20% no se pudo realizar el test rápido de este virus por falta de reactivo. En la mayoría de los casos, la bronquiolitis no se asoció a otra enfermedad intercurrente, y encontramos únicamente 8 pacientes con patologías, como otitis media aguda, conjuntivitis o sobreinfección bacteriana respiratoria. Veinte de los casos presentaron fiebre durante el transcurso de su enfermedad. La mediana de días de ingreso fue de 5 (rango intercuartílico: 4) y de oxigenoterapia de 3 (rango intercuartílico: 3). Del total de la muestra, el 68% recibió aerosol de adrenalina y el 32% de SSF.

En el estudio analítico comprobamos que respecto a los días de ingreso, el haber recibido uno u otro aerosol no prolongó ni acortó la estancia de los pacientes ($p = 0,884$), es decir, sin diferencias estadísticamente significativas (figura 1). Lo mismo ocurrió con los días de oxigenoterapia ($p = 0,993$) (figura 2). Teniendo en cuenta la presencia de VRS, observamos que este agente etiológico no influye en el número de días de ingreso ni en los días de oxigenoterapia. Del total de la muestra, únicamente se dispone de datos completos de 42 pacientes para analizar la valoración subjetiva de los padres o cuidadores a lo largo del ingreso. En cuanto a la ingesta, la mediana de puntuación recogida al inicio fue de 7, tanto en los que se administró adrenalina como en los que se administró SSF. A mitad del ingreso la puntuación fue de 8 para el grupo de adrenalina y permaneció en 7 en el grupo de SSF. Al final del ingreso, en ambos grupos la puntuación fue de 9. Las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas. Tras analizar la valoración de la calidad del sueño del niño, observamos que al inicio, a mitad y al final del ingreso las puntuaciones proporcionadas por los padres/cuidadores fueron las mismas en ambos gru-

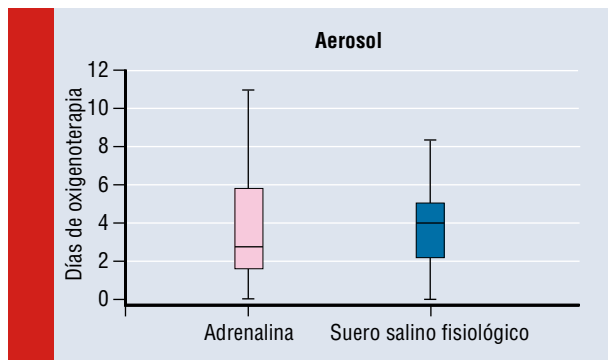


Figura 2. Comparación de ambos grupos en cuanto a los días de oxigenoterapia

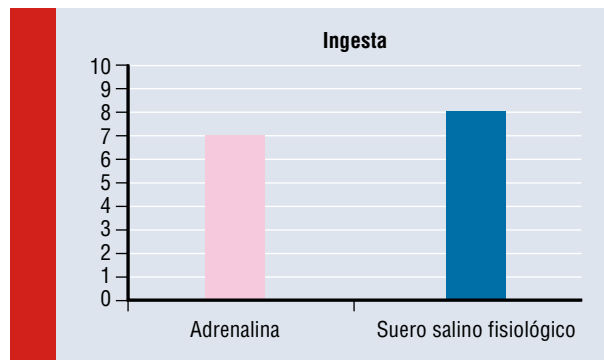


Figura 4. Puntuación de los cuidadores sobre la ingesta a mitad del ingreso

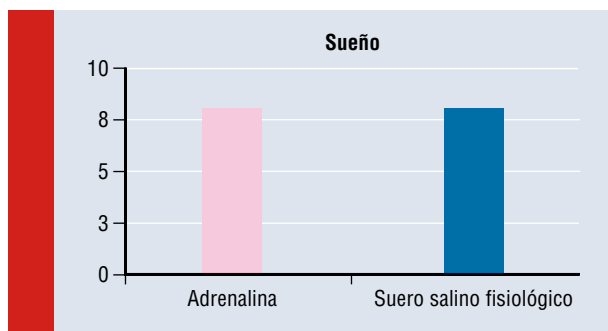


Figura 3. Puntuación de los cuidadores sobre el sueño a mitad del ingreso

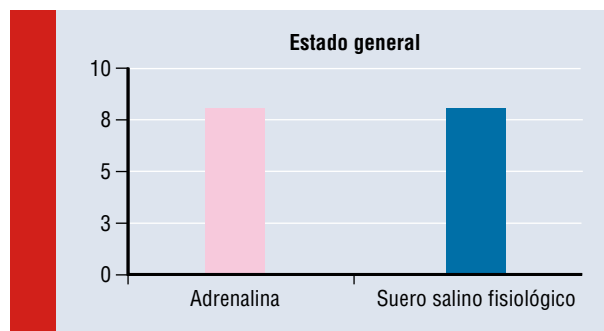


Figura 5. Puntuación de los cuidadores sobre el estado general a mitad del ingreso

pos. Por último, la evolución del estado general tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas, con valoraciones de 6,8 y 9 para ambos grupos de aerosoles, respectivamente, en los 3 periodos analizados (figuras 3-5).

Discusión y conclusiones

Las características epidemiológicas de esta patología se ven reforzadas y coinciden con los resultados obtenidos en nuestro estudio. Observamos un predominio de varones afectados, una mediana de edad de 2 meses y un tiempo medio de ingreso de 5 días.

A la vista de los resultados obtenidos, no encontramos diferencias entre el uso de SSF y adrenalina en la disminución de días de ingreso ni en la necesidad de oxigenoterapia suplementaria, lo que coincide con las recomendaciones de las guías vigentes. Los padres o cuidadores de los niños ingresados no encontraron un mayor beneficio con uno u otro aerosol. La puntuación recibida respecto a la cantidad de ingesta, el descanso nocturno o el estado general fue prácticamente idéntica en ambos grupos de tratamiento. Esta percepción subjetiva apoya lo que reflejan múltiples estudios, es decir, la falta de evidencia científica para recomendar un tipo de aerosol sobre otro.

Este estudio presenta ciertas limitaciones. Por un lado, su pequeño tamaño muestral y, por otro, que se trata de un estu-

dio simple ciego, lo que determina que en ocasiones podamos encontrar un sesgo del observador.

A pesar de las limitaciones expuestas, este estudio plantea una nueva perspectiva de investigación, no sólo teniendo en cuenta la valoración clínica objetiva del médico, sino también dando importancia a que el niño coma aceptablemente, descanse y tenga buen estado general los días de hospitalización. Los cuidadores son quienes pasan las 24 horas del día con los pacientes, y su percepción respecto a las 3 variables analizadas puede ayudar a buscar un tratamiento que suponga mayor bienestar y beneficio para el lactante durante los días de enfermedad.

Bibliografía

1. Parra A, Jiménez C, Hernández S, García J, Cardona A. Bronquiolitis: artículo de revisión. *Neumol Pediatr.* 2013; 8(2): 95-101.
2. González de Dios J, Ocho Sangrador C. Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (II): epidemiología de la bronquiolitis aguda. Revisión de la evidencia científica. *An Pediatr.* 2010; 72: 221. e1-221.e33.
3. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilatadores for bronchiolitis. *Cochrane Datab Syst Rev.* 2014; 6: CD001266.
4. Liet JM, Ducruet T, Gupta V, Cambonie G. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 9: CD006915.
5. Hom J, Fernandes RM. When should nebulized hypertonic saline solution be used in the treatment of bronchiolitis? *Paediatr Child Health.* 2011; 16(3): 157-158.

6. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klaassen TP, Wainwright C. Nebulized hypertonic saline for acute bronchiolitis: a systematic review. *Pediatrics*. 2015; 136(4): 687-701.
7. Anthracopoulos MB. Nebulized hypertonic saline for acute bronchiolitis or «there and back again» to use Tolkien's subtitle for *The Hobbit*. *Acta Paediatr*. 2016; 105(9): 1.006-1.008.
8. Flores-González JC, Matamala Morillo MA, Rodríguez-Campoy P, Pérez-Guerrero JJ, Serrano-Moyano B, Comino-Vázquez P, et al. Epinephrine improves the efficacy of nebulized hypertonic saline in moderate bronchiolitis: a randomised clinical trial. *PLoS One*. 2015; 10: e0142847.
9. NICE. Bronchiolitis in children: diagnosis and management, 2015. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/ng9>
10. Maguire C, Cantrill H, Hind D, Bradburn M, Everard ML. Hypertonic saline for acute bronchiolitis: systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2015; 15: 148.
11. Everard ML, Hind D, Ugonna K, Freeman J, Bradburn M, Cooper CL, et al. SABRE: a multicentre randomized control trial of nebulized hypertonic saline in infants hospitalised with acute bronchiolitis. *Thorax*. 2014; 69: 1.105-1.112.
12. Chao JH, Sinert R. Is nebulized hypertonic saline solution effective for acute bronchiolitis? *Ann Emerg Med*. 2017; 69(1): e1-e2.
13. Callén Blecua M, Torregrosa Bertet MJ, Bamonde Rodríguez L; Grupo de Vías Respiratorias. Protocolo de bronquiolitis: diagnóstico y tratamiento en atención primaria. Protocolo del GVR (publicación P-GVR-4) 12.
14. Flores-González JC, Coronel Domínguez-MT, Matamala-Morillo MA, Aragón Ramírez M, García-Ortega RM, Dávila-Corrales FJ, et al. Saline in acute bronchiolitis RCT an economic evaluation: hypertonic saline in acute bronchiolitis: randomised controlled trial and systematic review. *Health Technol Assess*. 2015; 19(66): 1-130.
15. Castro-Rodríguez JA, Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP. Principal findings of systematic reviews for the management of acute bronchiolitis in children. *Paediatr Respir Rev*. 2015; 16(4): 267-275.
16. Skjerven HO, Rolfsjord LB, Berents TL, Engen H, Dizdarevic E, Midgaard C, et al. Allergic diseases and the effect of inhaled epinephrine in children with acute bronchiolitis: follow-up from the randomized, controlled, double blind, Bronchiolitis ALL trial. *Lancet Respir Med*. 2015; 3(9): 702-708.
17. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadowski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014; 134: e1474-e502.
18. Skjerven HO, Hunderi JO, Brüggmann-Pieper SK, Brun AC, Engen H, Eskedal L, et al. Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2013; 368(24): 2.286-2.293.
19. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, Cheney J, Barber S, Price D, et al. A multicenter, randomized, double-blind controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2003; 349: 27-35.
20. Bialy L, Foisly M, Smith M, Fenandes RM. The Cochrane Library and the treatment of bronchiolitis in children: an overview of reviews. *Evid-Based Child Health*. 2011; 6: 258-275.
21. Anil AB, Anil M, Sagla AB, Cetin N, Bal A, Aksu N. High volume normal saline alone is as effective as nebulized salbutamol normal saline, epinephrine-normal saline, and 3% saline in mild bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 4.581: 41-47.
22. Misra S, Stevermer JJ. Nebulized epinephrine does not help bronchiolitis. *J Fam Pract*. 2003; 52(11): 845-846.

Estilsona®

gotas orales en suspensión - 10 ml prednisolona esteaglató

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

7 mg/ml¹

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

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

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

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

**LABORATORIOS
SONPHAR, S.L.**

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

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

info@sonphar.com

BARCELONA (SPAIN)

CELEBREMOS UN FUTURO SIN APLV

NUTRICIÓN SEGURA Y EFICAZ

FRENTE A LA ALERGIA

E INTOLERANCIA A LAS PLV



SIN lactosa

- ✓ 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.

REVISIÓN

Fórmulas extensivamente hidrolizadas. Importancia del grado de hidrolisis

B. Martín Martínez

Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital de Terrassa (Barcelona)

Resumen

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es la alergia alimentaria más frecuente en lactantes y niños de corta edad, con una prevalencia de un 2-3%. Las recomendaciones para el tratamiento de la APLV se fundamentan en las guías de las sociedades médicas, como DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy) de la World Allergy Organization, el Comité de Nutrición de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) y el Comité de alergia alimentaria de la Spanish Society of Pediatric Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SEICAP), basadas en 3 puntos fundamentales: evitación estricta de la proteína vacuna, mantenimiento del estado nutricional óptimo y adquisición de la tolerancia lo antes posible.

Las fórmulas sustitutivas (cuando la lactancia materna no es posible) para nutrir a los niños afectados de APLV son las denominadas fórmulas hipoalérgicas: fórmulas a base de proteínas de leche de vaca extensivamente hidrolizadas (con/sin lactosa), fórmulas a base de proteínas de arroz hidrolizado, fórmulas de soja (aislado o hidrolizado) y fórmulas elementales a base de L-aminoácidos libres.

Conocer la composición de cada una de estas fórmulas es importante para decidir qué tipo de alimentación está indicado en cada caso.

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

Palabras clave

Alergia a las proteínas de la leche de vaca, fórmulas hipoalérgicas, grado de hidrolisis de las fórmulas hipoalérgicas

Introducción

«La necesidad es nutrir, la prevención es evitar y el objetivo adquirir la tolerancia»

La alergia alimentaria suscita una gran preocupación en los países desarrollados, ya que ha ido en aumento en los últimos años, igual que la alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV), que afecta a un 2-3% de los niños de corta edad. Se

Abstract

Title: Extensively hydrolyzed formulas. Role of the protein hydrolysis degree

Cow's milk protein allergy (CMPA) is the most frequent food allergy in infants and young children with a prevalence of 2-3%. The recommendations for the treatment of the CMPA are based on the guidelines of medical societies such as Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) of the World Allergy Organization, Nutrition Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the Food Allergy Committee of the Spanish Society of Pediatric Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SEICAP), are based on 3 basic points: Strict avoidance of the milk protein, maintenance of optimal nutritional status and acquisition of tolerance as soon as possible.

Substitute formulas, when breastfeeding is not possible, to nourish children affected by CMPA are the so-called hypoallergenic formulas that are: formulas based on extensively hydrolyzed cow's milk proteins (with/without lactose), formulas based on hydrolyzed rice proteins, soy formulas (isolated or hydrolyzed) and elemental formulas based on free L-amino acids.

Knowing the composition of each of these formulas is important to decide what type of food is indicated in each case.

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

Keywords

Cow's milk protein allergy, hypoallergenic formulas, degree of hydrolysis hypoallergenic formulas

define como una respuesta inmune específica a un determinado alimento, que puede ser mediada por inmunoglobulina (Ig) E, no mediada por IgE o mixta¹⁻³.

La PLV es la primera proteína que ingiere el bebé que no puede ser alimentado al pecho, y es la principal causa de alergia alimentaria en los bebés y niños menores de 2-3 años, aunque puede persistir e incluso ser diagnosticada en edades más avanzadas.

Fechas de recepción: 13/09/18. Fecha de aceptación: 15/09/18.

Correspondencia: B. Martín Martínez. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital de Terrassa. Ctra. Torrebonica, s/n. 08227 Terrassa (Barcelona). Correo electrónico: bmartingastro@hotmail.com

La APLV mediada por IgE suele presentar una clínica en forma de urticaria, asma o *shock* anafiláctico, con una respuesta alérgica dentro de las primeras 2 horas tras la ingesta del alérgeno. La APLV no mediada por IgE suele presentar manifestaciones gastrointestinales, aunque a veces es muy inespecífica y puede confundirse o superponerse con otros diagnósticos frecuentes en los primeros 6 meses, como el reflujo gastroesofágico, el cólico del lactante u otros cuadros similares, por lo que puede confundirse con los trastornos gastrointestinales del lactante⁴⁻⁶.

Sin la experiencia del especialista gastroenterólogo o alergólogo infantil y un estudio diagnóstico adecuado que incluya procedimientos de provocación, hay un riesgo de establecer un diagnóstico equivocado, tanto por exceso como por defecto. Un correcto diagnóstico permite pautar una dieta adecuada que satisfaga las necesidades nutricionales del bebé y facilitar un desarrollo y un crecimiento óptimos. Para evitar problemas nutricionales en el bebé afectado de APLV, es necesario hacer una evaluación nutricional al inicio del tratamiento y durante el tiempo que sigue con este tipo de alimentación (tabla 1).

Las diferentes sociedades de nutrición y alergia han publicado en los últimos años consensos, tanto nacionales como internacionales, y guías basadas en la evidencia científica para el diagnóstico y el tratamiento de la APLV. La diferencia entre la APLV mediada o no por IgE a veces no está clara y, en ocasiones, algunos pacientes con APLV no mediada por IgE se vuelven positivos en los meses posteriores.

El tratamiento de la APLV está fundamentado en dos puntos básicos: evitación del alérgeno responsable y mantenimiento de un crecimiento y un estado nutricional óptimos. Recientemente, con la incorporación de los ingredientes funcionales (probióticos, péptidos bioactivos, etc.) a las fórmulas infantiles, ha aparecido un tercer concepto que se suma a los dos anteriores en la APLV: la adquisición de la tolerancia (tabla 2).

Una vez diagnosticado de APLV el bebé o niño de corta edad, debemos decidir cómo aplicamos estos 3 conceptos básicos en la optimización del tratamiento.

Siempre hay que tener presente que con la evitación del alérgeno no se trata la APLV, sino que se nutre al bebé con una fórmula sin el alérgeno responsable de la reacción alérgica. Sólo con la incorporación del tercer concepto de la adquisición de la tolerancia iniciamos una andadura hacia el tratamiento de la APLV.

Valoración nutricional del niño afectado de APLV

Tras el diagnóstico, y antes de iniciar una dieta sin el alérgeno responsable, se debe hacer una valoración para corregir posibles deficiencias nutricionales, energéticas o de nutrientes teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

TABLA 1

Diferencias básicas entre APLV mediada y no mediada por IgE

APLV mediada por IgE:

- Clínica: cutánea, respiratoria, anafilaxis, etc.
- RAST y/o Prick test PV (+) y PPO «positiva»
- Evitación del alérgeno (eHF como primera elección)
- Tolerancia del 70% alrededor de 2-3 años

APLV no mediada por IgE:

- Clínica: gastrointestinal (vómitos, diarrea, anorexia, etc.)
- RAST y/o Prick test PV (-) y PPO «positiva»
- Evitación del alérgeno (eHF como primera elección)
- Tolerancia del 80-95% alrededor de 1-2 años

APLV: alergia a las proteínas de la leche de vaca.

TABLA 2

Conceptos básicos en el tratamiento de la APLV

Objetivos del tratamiento:

- Eliminar proteínas de la leche de vaca (evitación estricta)
- Mantener el estado de nutrición óptimo:
 - Fórmulas especiales
 - Sirven para nutrir; no sirven para tratar
- Acelerar la adquisición de la tolerancia

APLV: alergia a las proteínas de la leche de vaca.

1. Valoración de la dieta. Si se trata de un bebé <6 meses que sólo toma una fórmula hipoalérgica, hay que saber el volumen que habitualmente ingiere, y a partir de los 6 meses, con el inicio de la alimentación complementaria, realizar una encuesta dietética que se valorará en los meses sucesivos.
2. Somatometría. Seguimiento del proceso con peso/talla/perímetro craneal y *z-score* del índice de masa corporal.
3. Exploración física, buscando especialmente los signos de déficit nutricional (palidez mucocutánea, faneras, etc.).
4. Exploraciones complementarias. Estudio analítico que incluya un hemograma y una bioquímica nutricional (albúmina, prealbúmina, proteínas totales, sideremia, ferritina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, etc.)^{7,8}.

Tipos de fórmulas. Opciones nutricionales en la APLV

Una vez diagnosticado el niño de APLV, debemos iniciar una alimentación sin el alérgeno responsable, que permita un mantenimiento del estado nutricional correcto y, si es posible, intentar acelerar la adquisición de la tolerancia.

Comercialmente disponemos de preparaciones o fórmulas dietéticas derivadas de PLV u otras fuentes consideradas hipoalérgicas⁹.

La primera opción es la eliminación de las PLV en la dieta de la madre que da el pecho al bebé con APLV. Para los casos en que la lactancia materna no es posible (por deseo expreso de la madre, presencia de contraindicaciones o edad del bebé), exis-

ten en el mercado las denominadas fórmulas de sustitución hipoalergénicas, que pueden ser:

- Fórmulas a base de PLV extensivamente hidrolizadas (eHF), también denominadas en el mercado anglosajón fórmulas hipoalergénicas (de caseína, proteínas séricas o mezcla de ambas).
- Fórmulas a base de proteínas de arroz hidrolizado (RHF).
- Fórmulas a base de proteínas de soja (aislado o hidrolizado) (FS).
- Fórmulas elementales a base de L-aminoácidos libres (FE-AAfree).

No deben utilizarse leches de otros mamíferos, como la cabra o la oveja, por la semejanza proteica con la leche de vaca.

Las proteínas inmunogénicas de la leche de vaca tienen dos tipos de determinantes antigénicos o epítomos: lineales y conformacionales. El calor desnaturaliza los epítomos conformacionales, mientras que para desnaturalizar los epítomos lineales se precisa una hidrólisis enzimática. Para reducir la alergenicidad se usa la combinación de calor, hidrólisis enzimática y ultrafiltración. Estos procedimientos reducen la alergenicidad, pero tienen algún efecto no deseable, como el cambio de las propiedades fisicoquímicas, la hiperosmolaridad, el mal sabor y cierto desequilibrio de nutrientes, aunque posteriormente se someten a ensayos clínicos para comprobar su hipoalergenicidad y rendimiento nutricional (tabla 3).

Fórmulas a base de PLV extensivamente hidrolizadas, o fórmulas hipoalergénicas

Las eHF están constituidas por oligopéptidos que han sido hidrolizados a partir de la PLV entera (el 100% <3.000 D) y una pequeña proporción de aminoácidos libres.

La fuente proteica puede ser de caseína hidrolizada, de proteínas séricas hidrolizadas o una mezcla de ambas. Existen algunas diferencias según los distintos países. A pesar de ser preparados enzimáticamente hidrolizados de alto grado, pueden contener cantidades mínimas de péptidos no completamente hidrolizados capaces de causar una reacción alérgica. Pueden producir reacciones adversas en lactantes muy sensibilizados. Es la primera opción en todas las recomendaciones de las distintas sociedades científicas relacionadas con la APLV. La mayoría de las eHF no contienen lactosa, aunque existen algunas con esta sustancia al no estar comprometida su absorción en la APLV.

Fórmulas a base de proteínas de arroz hidrolizado

El arroz es uno de los alimentos básicos menos alérgicos (<1% de los niños con alergia alimentaria); por esta razón, se han desarrollado hace más de 10 años fórmulas de arroz con proteína hidrolizada mediante hidrólisis enzimática. El valor biológico de las proteínas del arroz es alto, ya que son ricas en aminoácidos esenciales, aunque tienen 3 aminoácidos limitantes, por lo que son suplementadas con lisina, treonina y triptófano, además de carnitina y taurina. Las RHF son seguras en niños con alergia a las PLV y a la soja. Son de mejor palatabili-

TABLA 3

Fórmulas hipoalergénicas y fabricante

<i>Fórmulas</i>	<i>Fabricante</i>
Fórmulas extensivamente hidrolizadas de caseína	
Blemil plus FH	Ordesa
Damira 2000	Lactalis
Lactodamira (con lactosa)	Lactalis
Nutramigen LGG	Mead Johnson
Nutribén hidrolizado	Alter
Novalac hidrolizado	Novag-Ferrer
Fórmulas extensivamente hidrolizadas de proteínas séricas	
Alfaré	Nestlé
Althera (con lactosa)	Nestlé
Almirón hidrolizado	Danone Nutricia
Almirón pepti (con lactosa)	Danone Nutricia
Fórmulas extensivamente hidrolizadas de caseína y proteínas séricas	
Pedialac FEH	Hero
Fórmulas de arroz hidrolizado	
Blemil plus arroz hidrolizado	Ordesa
Damira arroz	Lactalis
Novalac arroz	Novag-Ferrer
Fórmulas de soja	
Blemil soja	Ordesa
Isomil	Abbott
Nutribén soja	Alter
Velactin	Lactalis
Fórmulas elementales (L-aminoácidos libres)	
Alfamino	Nestlé
Almirón	Danone Nutricia
Blemil elemental	Ordesa
Damira elemental	Lactalis
Neocate	Nutricia SHS
Puramino	Mead Johnson

dad que las eHF, por lo que son una alternativa válida para los niños que rechazan las eHF debido a su sabor amargo, y para familias vegetarianas o veganas. Diversos estudios han demostrado que permiten un crecimiento y desarrollo similares a los del resto de fórmulas hipoalergénicas en niños con APLV. No contienen lactosa¹⁰.

Fórmulas a base de proteínas de soja (aislado o hidrolizado)

Las FS están disponibles desde mediados del siglo pasado y han demostrado que son adecuadas para un correcto crecimiento y desarrollo de los niños. Sólo deben usarse las FS enriquecidas con metionina, taurina y carnitina, que son los

TABLA 4

Recomendaciones nutricionales en la APLV

Referencia	Recomendaciones
DRACMA, 2010 ¹⁴	<ul style="list-style-type: none"> • Evitación estricta de PLV • LM (madre sin lácteos en su dieta y suplementos de calcio 1 g/día) • eHF (primera elección), alternativa válida RHF • Si fracasa la FE-AAfree
ESPGHAN, 2012 ¹⁵	<ul style="list-style-type: none"> • Evitación estricta de PLV • LM (madre sin lácteos en su dieta y suplementos de calcio 1 g/día) • La elección de la fórmula depende de: <ul style="list-style-type: none"> – Edad del paciente y otras alergias – Composición y potencial alergénico residual de la eHF – Coste y disponibilidad – Aceptación de la fórmula por el bebé – Datos clínicos de eficacia, tolerancia y crecimiento • eHF (<3.000 D) como primera elección, y si fracasa la FE-AAfree • RHF como alternativa válida en niños que rechazan la eHF y familias veganas • FS >6 meses (presencia de fitatos, isoflavonas, fitoestrógenos) • pHF no se deben recomendar en la APLV • No bebidas de soja, arroz, avena (mal llamadas «leches»)
SEICAP, 2015 ¹⁶	<ul style="list-style-type: none"> • Evitación estricta de PLV • LM (madre sin lácteos en su dieta y suplementos de calcio 1 g/día) • Requisitos de las fórmulas sustitutivas: <ul style="list-style-type: none"> – No reactividad cruzada con las PLV (cabra, oveja, etc.) – Buena palatabilidad – Bajo coste económico – Adecuada nutrición • Facilitar la adquisición de la tolerancia • No bebidas de soja, arroz, avena (mal llamadas «leches») • Opciones terapéuticas <ul style="list-style-type: none"> – eHF (caseína y/o proteínas séricas) – RHF (alternativa válida) – FS >6 meses (presencia de fitatos, isoflavonas, fitoestrógenos) – FE-AAfree en caso de anafilaxia o fracaso de eHF/RHF

DRACMA: Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy; eHF: fórmulas a base de PLV extensivamente hidrolizadas; ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; FE-AAfree: fórmulas elementales a base de L-aminoácidos libres; FS: fórmulas a base de proteínas de soja (aislado o hidrolizado); LM: lactancia materna; PLV: proteínas de leche de vaca; RHF: fórmulas a base de proteínas de arroz hidrolizado; SEICAP: Spanish Society of Pediatric Allergy, Asthma and Clinical Immunology.

aminoácidos limitantes en la soja, y que estén exentas de estaquinosas y rafinosas. Las FS del mercado español reúnen dichos requisitos.

La prevalencia de sensibilización a las proteínas de soja es variable según los distintos países, y se desaconseja su uso antes de los 6 meses por la presencia de fitoestrógenos e isoflavonas. No contienen lactosa. Las bebidas de soja líquidas, de venta habitual en los supermercados, no deben administrarse en niños de corta edad por el peligro de desarrollar malnutrición^{11,12}.

Fórmulas elementales

Las FE-AAfree tienen una composición proteica a base de L-aminoácidos libres, por lo que no existe riesgo de reacción adversa. Son una mezcla de aminoácidos esenciales y no esenciales, con un perfil proteico basado en la leche materna. Están indicadas en los casos de fallo de las eHF, en niños muy sensi-

bles o en casos de alergia alimentaria múltiple. No contienen lactosa y algunas incluyen triglicéridos de cadena media en su composición¹³.

Recomendaciones actuales en la APLV

Las recomendaciones nutricionales actuales en la APLV se fundamentan en las guías de las sociedades médicas, como DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy) de la World Allergy Organization, el Comité de Nutrición de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition y el Comité de alergia alimentaria de la Spanish Society of Pediatric Allergy, Asthma and Clinical Immunology, que vamos a intentar resumir basándonos en las publicaciones recientes, todas muy similares¹⁴⁻¹⁶.

La evitación estricta del alérgeno, que es la PLV, es la base nutricional en la APLV y la fórmula elegida dependerá de la edad del paciente, otras alergias detectadas, la composición y el potencial alergénico residual de la fórmula, su coste y disponibilidad, la aceptación por parte del bebé y los datos clínicos sobre eficacia, tolerancia y crecimiento con un ensayo clínico.

Los requisitos de la fórmula elegida serán básicamente la buena palatabilidad y el bajo coste económico, así como su adecuación nutricional; recientemente se ha añadido un nuevo concepto de funcionalidad, que es facilitar la adquisición de la tolerancia (tabla 4).

Las eHF con el 100% de los péptidos <3.000 D son la primera opción, y sólo en caso de fracaso y anafilaxia, o en niños multialérgicos o muy sensibilizados, se elegirá una FE-AAfree. Las RHF son una alternativa válida e igualmente eficaz a las eHF, de mejor sabor y generalmente bien aceptadas por el be-

bé, aunque no están disponibles en todos los países. También constituyen una excelente opción en las familias veganas o vegetarianas.

Las FS se recomiendan para niños >6 meses, por la presencia de fitoestrógenos e isoflavonas. Cada vez se emplean menos en la APLV, debido a que la mayoría de los bebés son diagnosticados en los primeros 6 meses de vida.

No se recomiendan las fórmulas parcialmente hidrolizadas cuyo grado de hidrolisis es >5.000 D. Tampoco se aconsejan las bebidas o batidos de soja, arroz, avena, almendra, etc. (mal denominadas «leches»), por el peligro de malnutrición en niños de corta edad¹⁷.

La fórmula ideal para la APLV debe presentar las siguientes características: evitar el alérgeno (en este caso la PLV), ausencia completa de PLV intacta, grado de hidrolisis 100% <3.000 D, adecuada nutricionalmente, sabor agradable y bajo coste económico.

Actualmente, en el mercado español hay múltiples fórmulas nutricionales para niños con APLV. En cualquier caso, cabe mencionar que el equilibrio entre la seguridad alergológica y la seguridad nutricional no dará la mejor fórmula. Entendemos que una fórmula presenta seguridad alergológica si tiene un alto grado de hidrolisis (será poco alergénica, pero con posibles limitaciones nutricionales), y que presenta seguridad nutricional si tiene un menor grado de hidrolisis (será «más alergénica», pero con una mejor respuesta nutricional).

Capacidad alergénica de las proteínas

La capacidad alergénica de las proteínas depende de varios factores. En primer lugar, de la configuración espacial de la proteína, que favorecerá la presencia o no de determinantes

TABLA 5

Métodos de reducción de alergenicidad

Tipos de hidrolisis en proteínas

Hidrolisis térmica:

- Húmeda
- Seca
- Microondas

Hidrolisis no térmica:

- Enzimática
- Fermentación (por bacterias lácticas)
- Alta presión
- Radiación

- Actualidad: combinación de hidrolisis térmica + enzimática
- Futuro: combinación de hidrolisis de alta presión + radiación (selectiva)

TABLA 6

Macronutrientes de las fórmulas extensivamente hidrolizadas (eHF)

eHF	Proteínas	Grasas	MCT	Hidratos de carbono
Alfaré	Séricas (100%)	Vegetal	40%	DXT
Althera	Séricas (100%)	Vegetal	12%	DXT/lactosa (52%)
Almirón hidrolizado	Séricas (100%)	Vegetal	50%	DXT
Almirón pepti	Séricas (100%)	Vegetal	5%	DXT/lactosa (38%)
Blemil plus FH	Caseína (100%)	Vegetal	15%	DXT
Damira 2000	Caseína (100%)	Vegetal	15%	DXT
Lactodamira	Caseína (100%)	Vegetal	5%	DXT/lactosa (43%)
Nutramigen LGG	Caseína (100%)	Vegetal	5%	P. glucosa
Nutribén hidrolizado	Caseína (100%)	Vegetal	5%	Jbe. glucosa
Novalac hidrolizado	Caseína (100%)	Vegetal	5%	DXT
Pedialac FEH	Caseína/séricas (20/80%)	Vegetal	5%	DXT

DXT: dextrinomaltoza; MCT: triglicéridos de cadena media. Datos personales del autor facilitados por los fabricantes.

TABLA 7

Grado de hidrolisis de las fórmulas extensivamente hidrolizadas (eHF)

eHF	AA libres (%)	<1.200 D (%)	1.200-1.500 D (%)	>1.500 D (%)	Peso molecular máximo
Alfaré	20	95	3	2	2.400-4.000 D (0,3%)
Althera	20	95	3	2	2.400-4.000 D (0,3%)
Almirón hidrolizado	–	–	85	–	>3.500 D (4%) <5.000 D (100%)
Almirón pepti	–	–	85	–	>3.500 D (4%)
Blemil plus FH	15	95,5	3,5	1	<2.000 D (100%)
Damira 2000	15	94	5	1	<2.000 D (100%)
Lactodamira	15	94	5	1	<2.000 D (100%)
Nutramigen LGG	50	95	4	1	<2.000 D (100%)
Nutribén hidrolizado	25	–	81	19	<2.500 D (100%)
Novalac hidrolizado	–	86% <500 D	10% 500-1.000 D	4% 1.000-2.000 D	<2.000 D (100%)
Pedialac FEH	3	64% <1.000 D	36% 1.000-3.000 D	–	<2.150 (100%)

Datos personales del autor facilitados por los fabricantes.

antigénicos o epítomos; en segundo lugar, de la secuencia de aminoácidos con epítomos secuenciales o conformacionales y, en tercer lugar, del peso molecular.

Hoy en día se considera que una fórmula es hipoalergénica cuando contiene el 100% de los péptidos <3.000 D. Por debajo de los 1.200 D no quedan epítomos, por lo que puede considerarse una fórmula elemental.

Actualmente se consigue reducir la alergenicidad mediante hidrolisis térmica (húmeda y/o seca) y no térmica (enzimática), o por una combinación de ambas. Está en fase de desarrollo una combinación de hidrolisis térmica de alta presión seguida de una hidrolisis enzimática selectiva en las zonas con presencia de epítomos alergénicos, que actualmente, por motivaciones comerciales, no es posible. También está en fase avanzada el uso de ultrasonidos de alta intensidad e irradiaciones gamma para conseguir reducir la alergenicidad más selectiva¹⁸ (tabla 5).

Grado de hidrolisis óptimo

El criterio actual sobre el grado de hidrolisis para las eHF, o hipoalergénicas, es que todos los péptidos de la fórmula estén por debajo de los 3.000 D, aunque la presencia de péptidos entre 3.000 y 5.000 D en pequeñas cantidades está presente en algunas fórmulas, cuya eficacia dependerá de la sensibilidad del niño afectado de APLV. Por ello, se aconseja en niños muy sensibles probar la tolerancia a la fórmula elegida con una prueba de provocación abierta, bajo supervisión del especialista, y evitar cambios de fórmula en el caso de eHF por los distintos grados de hidrolisis que hay entre ellas¹⁹.

No todas las eHF disponibles en el mercado español son iguales, ya que se diferencian en cuanto a la fuente proteica, que puede ser de caseína, de proteínas séricas o una mezcla de ambas, y también en el grado de hidrolisis (tabla 6).

Respecto al grado de hidrolisis, las variaciones son mucho más importantes y pueden tener una repercusión clínica en cuanto a eficacia. En general, la composición proteica de las eHF son una mezcla de aminoácidos libres y oligopéptidos de pequeño tamaño, con un alto porcentaje <1.200 D. Respecto al peso molecular máximo de la fórmula también hay grandes variaciones; la mayoría de las fórmulas tienen una composición con altos porcentajes de pequeños oligopéptidos <1.200 D y poca cantidad de péptidos entre 1.500 y 3.000 D (tabla 7).

Esto puede expresarse como fórmulas con una desviación exagerada hacia la izquierda (según tabla 7) que se comportan casi como las FE-AAfree, es decir, muy seguras alergológicamente pero con posibles deficiencias nutricionales.

Cabe resaltar que el peso molecular máximo de alguna de las fórmulas del mercado español sobrepasa los 3.000 D, que es el límite actual de las recomendaciones para fórmulas extensivamente hidrolizadas, también llamadas hipoalergénicas. Entre ellas hay una fórmula, de las más usadas en España y en todo el mundo, que contiene el 50% en forma de aminoácidos libres y el resto en forma de oligopéptidos. En su gran mayoría tienen un peso molecular <1.200 D, y el peso molecular máximo en el 100% está por debajo de los 2.000 D, lo que le confiere una gran seguridad alergológica, pero con posibles deficiencias nutricionales, pues se comporta casi como una fórmula elemental.

Las eHF deben ser nutricionalmente completas, con una distribución de pesos moleculares de los oligopéptidos más equi-

librados y un peso molecular máximo del 100% <3.000 D para un estímulo del factor de crecimiento insulínico similar al que se produce con una fórmula de proteínas intactas, y así garantizar unas condiciones metabólicas óptimas para un correcto crecimiento^{20,21}.

Además, todas las eHF deberían someterse a un estudio clínico que demuestre una tolerancia, una eficacia y un crecimiento adecuados, semejantes a los de los niños alimentados con lactancia materna o una fórmula infantil para niños sanos (tabla 7).

Los objetivos del tratamiento de la APLV consisten en la eliminación estricta de las PLV, en el mantenimiento de un estado óptimo de nutrición, y en acelerar la adquisición de la tolerancia.

Adquisición de la tolerancia en la APLV

Hol et al.²², en 2008, publicaron un estudio aleatorizado sobre la aceleración de la adquisición de la tolerancia en niños con APLV a través de la suplementación de una eHF con *Lactobacillus casei* CRL431 y *Bifidobacterium lactis* Bb-12, y concluyeron que dicha suplementación no aceleraba la adquisición de la tolerancia. Posteriormente Berni Canani et al.²³, en 2013, publicaron un estudio no aleatorizado sobre la adquisición de la tolerancia en niños con APLV mediante la suplementación de una eHF con *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), y concluyeron que aceleraba, de manera estadísticamente significativa, la adquisición de la tolerancia mediante la eHF con LGG comparada con la misma eHF sin LGG, y también superiores porcentajes de adquisición de la tolerancia en comparación con una RHF, una FS o una FE-AAfree.

Los mecanismos de acción, según el estudio de Berni Canani et al., son complejos, pero parece ser que es a través de la fermentación intestinal con producción de ácido butírico que se incrementarían la interleucina (IL) 10 y el interferón gamma con efectos epigenéticos sobre la metilación ADN.

En este sentido, también hay indicios de aceleración de la adquisición de la tolerancia en el estudio de Matencio et al.²⁴, que detectan un aumento de la IL-10 (con efecto antiinflamatorio) y una disminución de la IL-8 (con efecto proinflamatorio).

Estos hallazgos sugieren un efecto novedoso en la APLV, ya que la metilación ADN desempeñaría un papel importante en el desarrollo de la adquisición de la tolerancia en niños con alergia alimentaria.

El pediatra, ante el reto de iniciar la nutrición de un niño con APLV, debe elegir una eHF conociendo su alergenidad residual, su valor nutricional, palatabilidad y coste, y tener en cuenta que el equilibrio entre la seguridad alergológica y la nutricional sea óptimo.

En los próximos años, respecto a los niños con APLV, se deberá responder a las preguntas de si la evitación de la PLV debe ser estricta y si el efecto inmunomodulador de probióticos, péptidos bioactivos u otros ingredientes funcionales puede acelerar la adquisición de la tolerancia.

Conclusiones

Tras la evitación estricta del alérgeno, en este caso la PLV, actualmente se da gran importancia al mantenimiento de un estado nutricional óptimo. Con la adición de los ingredientes funcionales, como los prebióticos, los probióticos y los péptidos bioactivos procedentes de la hidrólisis enzimática, todos ellos con efecto inmunomodulador, se abre un camino para conseguir la adquisición de la tolerancia lo antes posible. Conocer la composición de las diferentes fórmulas hipoalergénicas disponibles es importante para el tratamiento de los niños con APLV. ■

Bibliografía

1. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014; 69: 62-75.
2. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 594-602.
3. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 638-646.
4. Vandenplas Y, Brueton M, Dupont C, Hill D, Isolauri E, Koletzko S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2007; 92(10): 902-908.
5. Host A, Halken S, Jacobsen HP, et al. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002; 13 (Supl 15): 23-28.
6. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, et al. The natural history of IgE mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 1.172-1.177.
7. Berni Canani R, Leone L, D'Auria E, et al. The effects of dietary counseling on children with food allergy: a prospective, multi-center intervention study. *J Acad Nutr Diet*. 2014; 114(9): 1.432-1.439.
8. Venter C, Mazzocchi A, Maslin K, Agostoni C. Impact of elimination diets on nutrition and growth in children with multiple food allergies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017; 17(3): 220-226.
9. Parekh H, Bahna SL. Infant formulas for food allergy treatment and prevention. *Pediatr Ann*. 2016; 45(4): e150-156.
10. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, Campoy C, Fierro V, Nieto A. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organ J*. 2016; 15(1): 9-35.
11. Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Medical position paper. Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 42(4): 352-361.
12. Bhatia J, Greer F; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics*. 2008; 121(5): 1.062-1.068.

13. Vanderhoof J, Moore N, De Boissieu D. Evaluation of an amino acid-based formula in infants not responding to extensively hydrolyzed protein formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63(5): 531-533.
14. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J.* 2010; 3(4): 57-161.
15. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55(2): 221-229.
16. Martorell-Aragóns A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, et al; Food allergy committee of SEICAP (Spanish Society of Pediatric Allergy, Asthma and Clinical Immunology). Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015; 43(5): 507-526.
17. Vitoria I. The nutritional limitations of plant-based beverages in infancy and childhood. *Nutr Hosp.* 2017; 34(5): 1.205-1.214.
18. Golkar A, Milani JM, Vasiljevic T. Altering allergenicity of cow's milk by food processing for applications in infant formula. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018; 16: 1-14.
19. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics.* 2008; 121(1): 183-191.
20. Michaelsen KF, Larnkjaer A, Molgaard C. Early diet, insulin-like growth factor-1, growth and later obesity. *World Rev Nutr Diet.* 2013; 106: 113-118.
21. Mølgaard C, Larnkjær A, Arnberg K, Michaelsen KF. Milk and growth in children: effects of whey and casein. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2011; 67: 67-78.
22. Hol J, Van Leer EH, Elink Schuurman BE, De Ruiter LF, Samsom JN, Hop W, et al; Cow's Milk Allergy Modified by Elimination and Lactobacilli Study Group. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(6): 1.448-1.454.
23. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, et al. Formula selection for management of children with cow milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr.* 2013; 163: 771-777.
24. Matencio E, Maldonado J, Olza J, Mesa MD, Romero F, et al. A hypoallergenic infant formula comprising extensively hydrolyzed protein for the nutritional treatment of infants with cow's milk allergy: safety, tolerance and efficacy. *J Hum Nutr Food Sci.* 2016; 4(3): 1.090.

Bibliometría e indicadores de actividad científica (XI). Otros recursos útiles en la evaluación: Google Scholar, Microsoft Academic, 1findr, Dimensions y Lens.org

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

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

Resumen

Para acceder a los criterios de calidad de las publicaciones científicas se necesitan recursos que sistematicen y organicen la información, con el fin de que pueda consultarse de la manera más rápida y efectiva posible. Actualmente, Web of Science (Clarivate Analytics) y Scopus (Elsevier), junto con sus herramientas de impacto Journal Citation Reports (JCR) y SCImago Journal & Country Rank (SJR), respectivamente, son los recursos más utilizados. Sin embargo, en la última década han surgido nuevas iniciativas de distintas procedencias que ofrecen servicios para el mismo fin, pero con diferentes matices. Este trabajo pretende dar a conocer 7 herramientas que presentan información científica e indicios de calidad, aparte de Web of Science y Scopus. Los recursos que se describen son Google Scholar, Google Scholar Citations, Google Scholar Metrics, Microsoft Academic, Lens.org, 1findr y Dimensions, haciendo hincapié en dónde se encuentra localizado el indicador de calidad que ofrece. Además del indicador habitual «citas recibidas», se señalan otros, como el índice h, el índice h5, las altmétricas o las citas recibidas por patentes.

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

Palabras clave

Herramientas para la evaluación, indicadores de calidad, Google Scholar, Google Scholar Citations, Google Scholar Metrics, Microsoft Academic, Lens.org, 1findr, Dimensions

Introducción

En la actualidad ya está instaurada la idea de que la ciencia debe ser una actividad evaluada¹, y una de las consecuencias de ello son las políticas institucionales orientadas a los resultados². De toda la actividad científica, la evaluación de las

Abstract

Title: Bibliometrics and indicators of scientific activity (XI): Other useful resources in the evaluation: Google Scholar, Microsoft Academic, 1findr, Dimensions and Lens.org

To access the quality criteria of scientific publications, resources are needed to systematize and organize the information, so that it can be consulted as quickly and effectively as possible. Currently, Web of Science (Clarivate Analytics) and Scopus (Elsevier), together with their impact indicators Journal Citation Reports (JCR) and SCImago Journal & Country Rank (SJR), respectively, are the most used. However, in the last decade new initiatives have emerged from different sources that offer services for the same purpose, but with different features. This work aims to show seven tools which offer scientific information and quality indicators, beyond Web of Science and Scopus. The resources described are Google Scholar, Google Scholar Citations, Google Scholar Metrics, Microsoft Academic, Lens.org, 1findr and Dimensions, emphasizing the location of the quality indicator that it offers. In addition to the usual «citations received» indicator, others such as the h index, the h5 index, the altmetrics or the citations received by patents are indicated.

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

Keywords

Scientific evaluation, tools for evaluation, quality indicators, Google Scholar, Google Scholar Citations, Google Scholar Metrics, Microsoft Academic, Lens.org, 1findr, Dimensions

publicaciones es la «columna vertebral» de la calidad en la investigación de un país^{3,4}. Por tanto, la evaluación de estas publicaciones se ha convertido en la base principal de la proyección de la carrera de un investigador. En este sentido, el investigador es evaluado desde sus inicios, así como a lo largo de toda su trayectoria científica, tanto para ascender posicio-

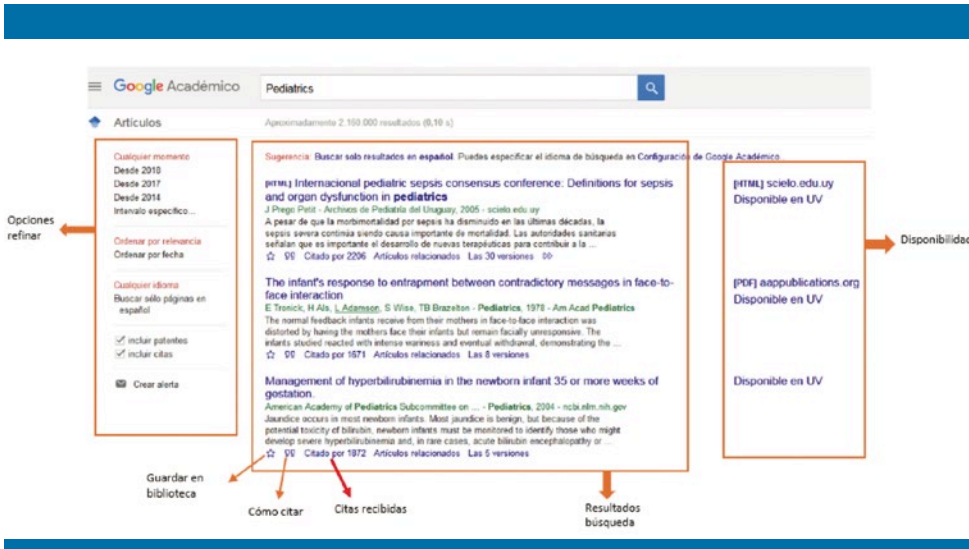


Figura 1. Ejemplo de búsqueda en Google Scholar

nes académicas, en las distintas figuras de profesor de universidad o del CSIC a través de las acreditaciones nacionales o autonómicas, como para evaluar su éxito en la carrera investigadora mediante los reconocimientos de tramos de investigación, también conocidos como sexenios. En el contexto español, esta valoración la realizan agencias del Estado, como la Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación (ANECA), la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP) y la Comisión Nacional Evaluadora de la Actividad Investigadora (CNEAI). Además, existen 11 comunidades autónomas con instituciones propias de evaluación, a las que hay que añadir los procedimientos de las propias universidades para la evaluación periódica del rendimiento científico y docente⁵.

Todas estas instituciones utilizan indicadores o indicios de calidad para valorar las publicaciones científicas. Los indicadores de calidad más consensuados por estas agencias son los ofrecidos por Web of Science (JCR) y Scopus (SJR)^{4,6}. Sin embargo, en los últimos años han aparecido en escena otras herramientas que ofrecen indicios de calidad para la evaluación. El propósito de este trabajo se centra en la descripción de algunas de esas herramientas, como Google Scholar, Microsoft Academic, Lens.org, 1findr y Dimensions.

Herramientas de Google

Google Scholar y Google Scholar Metrics son 2 herramientas de Google LLC, que nacen con el propósito de ofrecer un servicio especializado para la tipología de usuarios que conforman los investigadores. Google Scholar es un recurso gratuito que nace en 2004 y engloba 2 servicios: por un lado, es un buscador de publicaciones y, por otro, es un índice de citas que sirve para conocer el impacto de las publicaciones. La forma en la que obtiene la información es igual a la de Google Search, ya que rastrea los contenidos de la web académica con información obtenida de dominios institucionales pertenecientes a universidades, repositorios, revistas o bases de datos. Cuando

identifica los documentos o las referencias, ya que no siempre están disponibles, los indiza registrando su descripción bibliográfica^{7,8}.

Posteriormente, nacen de manera simultánea –como producto derivado de Google Scholar– Google Scholar Citations y Google Scholar Metrics, con la intención de ofrecer un servicio de evaluación del impacto de las publicaciones. Mientras Google Scholar Citations es una herramienta focalizada en la medición de la producción y el impacto de los investigadores, Google Scholar Metrics está pensada para medir el impacto de las revistas mediante el recuento de citas y el uso del índice h^{8-10} .

Google Scholar^a

Google Académico permite buscar, además de publicaciones, los perfiles de investigadores e instituciones directamente desde la página principal, accediendo a partir del desplegable situado a la izquierda del icono. La información resultante de la búsqueda se distribuye en 3 secciones de la pantalla. En la parte izquierda existen distintas posibilidades de ordenar y refinar los registros, en el centro se encuentra el listado de los resultados de la búsqueda, y a la derecha se puede ver si el documento está en pdf o su disponibilidad en otras webs (figura 1). En la parte central de resultados, cada registro contiene el título del documento, los autores, unas líneas de información sobre el contenido y, a continuación, 2 iconos que ofrecen la posibilidad de guardar el documento en tu perfil e información de cómo citarlo. Además, muestra las veces que ha sido citado el trabajo (indicio de calidad), los artículos relacionados y las versiones existentes de la publicación.

Google Scholar Citations

Se trata de una herramienta para medir el impacto de los investigadores en la que se recopilan los trabajos que ha publi-

^aGoogle Académico: <https://scholar.google.es/>

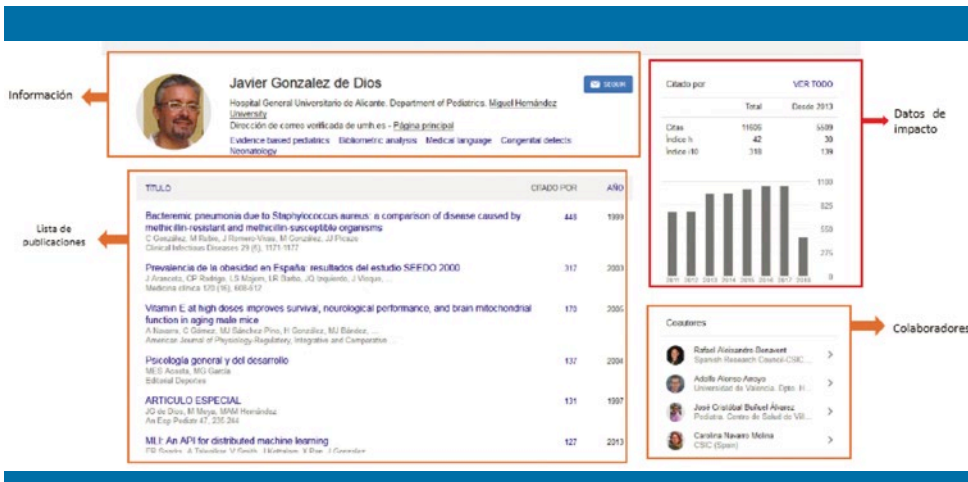


Figura 2. Ejemplo de un perfil de investigador en Google Scholar Citations

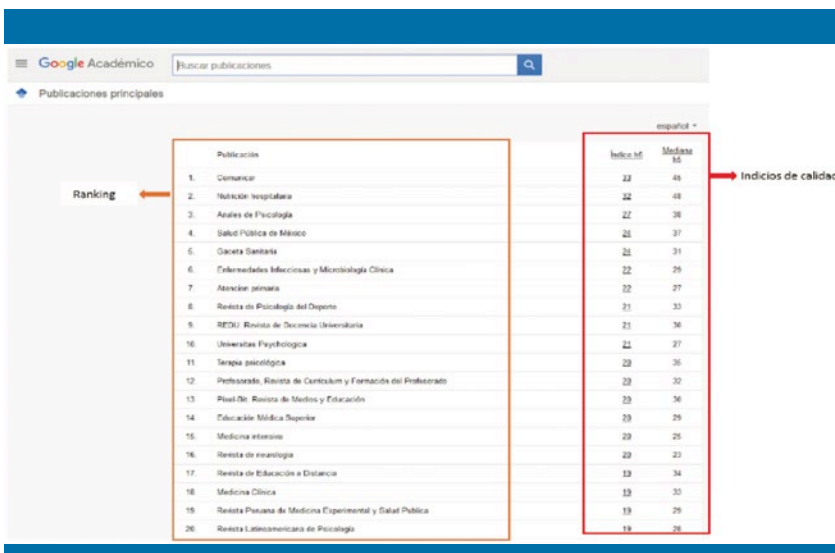


Figura 3. Consulta de Google Scholar Metrics en español

cado cada científico. Su éxito viene dado por su rapidez y facilidad de uso, y porque la actualización de los trabajos en los perfiles es automática conforme Google los va indizando^{11,12}.

Una vez se registra un perfil en la plataforma, es posible realizar el seguimiento del impacto de la producción del investigador. Además, el investigador tiene la posibilidad de corregir su perfil y añadir o quitar información, ya que Google rastrea las coincidencias del nombre del científico y las incorpora al perfil, lo que puede crear posibles impactos erróneos. En la página de cada investigador se presenta la información en 4 espacios diferenciados (figura 2). En la parte superior izquierda aparece la información institucional y de especialización. A continuación, se presenta el listado de publicaciones con las citas recibidas por cada una de ellas y el año de publicación, y se tiene la posibilidad de ordenar por título, por número de citas o por año. En la parte superior derecha aparecen los indicadores de calidad (datos de impacto) del investigador con el número total de citas, el índice h¹³ y el índice i10 (número de publicaciones que han

sido citadas al menos 10 veces), acompañados de un histograma que muestra la evolución de las citas. Seguidamente se ofrece una lista de colaboradores del investigador ordenados por el número de trabajos publicados en colaboración, con la posibilidad de acceder a sus respectivos perfiles.

Google Scholar Metrics^b

Este producto de Google clasifica las revistas según su índice h5, que es el índice h de los trabajos publicados en los últimos 5 años. En él se ofrecen las 100 primeras revistas por idiomas de publicación a nivel mundial y ordenadas por su h5 (figura 3). Además, se puede ver otro indicador de calidad, la mediana h5, que es la mediana de las citas calculadas en el h5. Los datos que aparecen en la consulta se basan en las publicaciones del periodo 2012-2016^{14,15}.

^bGoogle Scholar Metrics: https://scholar.google.com/citations?view_op=top_venues&vq=es

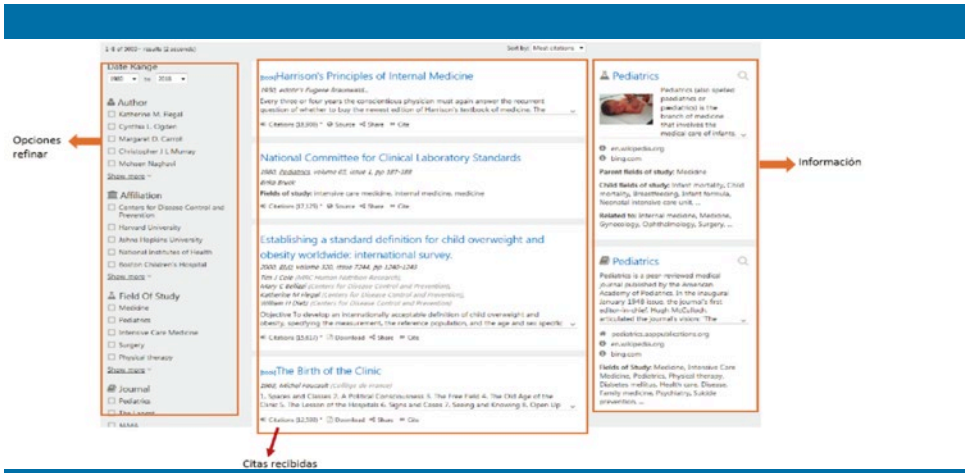


Figura 4. Página de resultados de Microsoft Academic

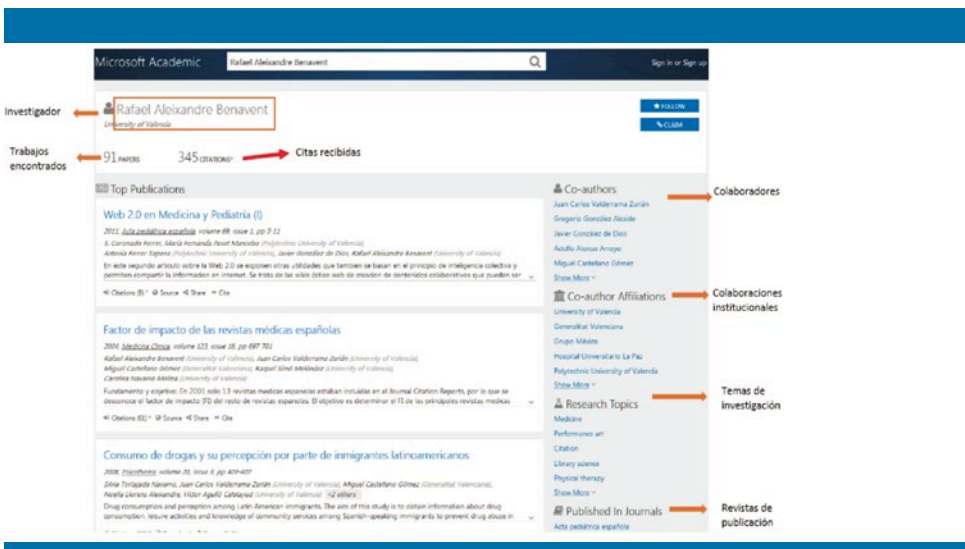


Figura 5. Ejemplo de página de un investigador en Microsoft Academic

En Google Scholar Metrics se pueden consultar las revistas por idiomas (inglés, chino, portugués, español, alemán, ruso, francés, japonés, coreano, polaco, ucraniano e indonesio). Una vez seleccionado el idioma, aparece un listado de las 100 revistas con el índice h5 mayor en ese idioma (sin tener en cuenta la temática)¹¹. En el listado general, la revista *Anales de Pediatría*, por ejemplo, se sitúa en el puesto número 35.

También se pueden buscar revistas en la caja del buscador por el título o palabras que formen parte del título de la revista. En este caso ofrece un listado de 20 publicaciones ordenadas por el h5. En el ejemplo de búsqueda por la palabra «pediatría», se aprecia que *Acta Pediátrica Española* figura en el puesto número 15.

Microsoft Academic⁶

Microsoft Academic es un servicio de búsqueda de publicaciones científicas de Microsoft Corporation, que también incluye

un índice de citación. Aunque el servicio como tal comenzó a funcionar en 2017, es en realidad un reemplazo actualizado de otro ya existente de similares características: Microsoft Academic Search. De manera automática, este recurso ordena los archivos por autores, revistas, instituciones o áreas de investigación. Otra característica es que permite la recolección automática de datos a través de una API, lo que le confiere potencial para ser usado como herramienta cuantitativa^{16,17}.

La información de los resultados de la búsqueda se muestra en 3 secciones. En la parte izquierda, como es habitual, se presentan las distintas opciones de refinarla (autor, afiliación, campo de estudio, revista y tipo de documento), en el centro se sitúa el listado de las publicaciones encontradas y, en la parte de la derecha, se ofrece información sobre la búsqueda (figura 4). Cada registro de publicación contiene los datos bibliográficos habituales y el indicador de calidad «citas recibidas». Además, se ofrece la posibilidad de descarga del registro o bien el enlace a la revista donde se puede descargar, así como la in-

⁶Microsoft Academic: <https://academic.microsoft.com/>

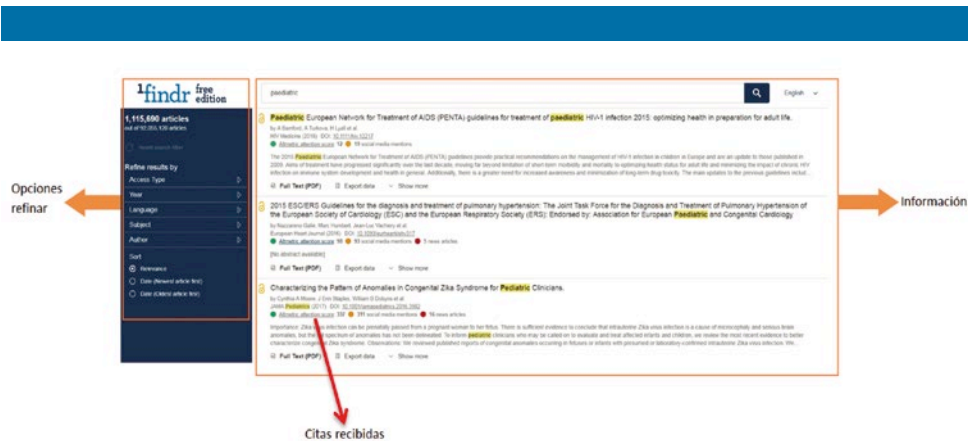


Figura 6. Página de resultados de 1findr

formación de cómo citar el documento con diferentes normas para elegir. Si se pincha en «Citaciones», aparecen los documentos citadores.

En Microsoft Academic se pueden crear perfiles de científicos mediante una cuenta en la página (figura 5), lo que permite gestionar la información que aparece y así evitar falsos perfiles. En esta herramienta se pueden consultar estos perfiles, aunque los investigadores no estén registrados. En ellos, es posible saber con quién colaboran, los temas de investigación en los que más se centran, las revistas de publicación y las citas que han recibido (indicador de calidad) con acceso a los trabajos citadores. Estos datos también se pueden consultar para las instituciones.

1findr^d

1findr es uno de los servicios que ofrece 1science, una empresa fundada por Eric Archambault (miembro de organizaciones para la evaluación de la ciencia de Canadá, América y Europa), que aglutina varios servicios relacionados con la difusión de la ciencia y los datos de investigación. Concretamente, 1findr intenta ofrecer un recurso en la red que recoja todas las publicaciones Open Access (OA) disponibles, aunque no de forma exclusiva, ya que también contiene publicaciones de la modalidad de pago por suscripción. La condición que establecen es que tanto las publicaciones OA como las de pago por suscripción estén revisadas por pares. Además de permitir el refinamiento de los resultados por año, idioma, área o autor, también permite saber qué tipo de apertura tiene cada artículo en función de su grado de accesibilidad (vía verde, dorada o gris si es OA y de pago por suscripción). Por otro lado, aparte de servir de buscador de artículos, 1findr ofrece indicadores de impacto alternativos al recuento tradicional de citas, las denominadas alométricas. Algunos ejemplos de alométricas son las citas en Wikipedia y en documentos de política pública, discusiones en blogs de investigación, medios de comunicación, marcadores de referencia como Mendeley y menciones en redes sociales^{18,19}.

En este servicio, la información buscada se muestra en dos partes (figura 6). En la izquierda, se encuentra la gama de filtros que se pueden utilizar para refinar la búsqueda: por tipo de acceso (OA y pago/suscripción), año, idioma, área de conocimiento, autor y tipo de orden que se le quiere dar al listado (más relevante, más viejo o más nuevo). En la parte derecha está el listado del resultado de la búsqueda y en cada registro se presentan los datos bibliográficos, las citas recibidas y la posibilidad de descarga.

Dimensions^e

Dimensions es un servicio que forma parte de la empresa Digital Science & Research Solutions Inc. Este recurso nace bajo la premisa de que, atendiendo a los cambios que han tenido lugar en los últimos 10 años en cuanto a tecnología, son necesarios nuevos y diversos ecosistemas que sirvan a la ciencia²⁰.

A pesar de esta necesidad, según este servicio, los canales para medir el impacto han permanecido estáticos. Por ello, el objetivo marcado es crear un recurso donde se puede obtener información, en forma de publicaciones o de datos brutos, a la vez que también se presentan nuevas métricas, o métricas ya existentes, pero menos utilizadas que las clásicas. En total se manejan 7 métricas:

1. Relative Citation Ratio (desarrollado por el National Institute of Health). Indica el rendimiento relativo de la citación de un artículo cuando se compara con otros de su misma área de conocimiento. Se basa en la novedosa idea de utilizar la red de cocitas de cada artículo para normalizar el número de citas que ha recibido²¹.
2. Field Citation Ratio. Se indica el rendimiento relativo de la citación de un artículo cuando se compara con otros del mismo periodo. Un valor >1 muestra una citación superior a la media para este grupo.
3. Highly Cited Indicator. Se aplica a artículos cuyo número de citas los sitúa en los primeros puestos con respecto a otros

^d1findr: <https://1findr.1science.com/home/>

^eDimensions: <https://www.dimensions.ai/>



Figura 7. Página de inicio de Dimensions

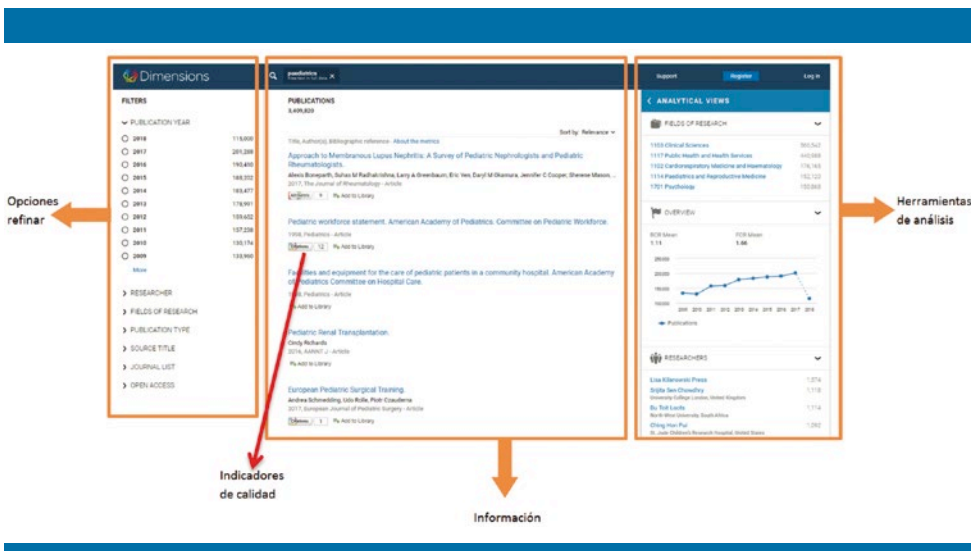


Figura 8. Página de resultados de Dimensions

de su misma área de conocimiento; para ello, se toma como valor de referencia el Field Citation Ratio.

4. Citation Count. Representa el número de veces que un artículo ha sido citado por otros publicados en esta base de datos.
5. Recent Citations. Representa el número de citas que un artículo ha recibido en los últimos 2 años.
6. Average Citation Rate. Es una métrica que se calcula para las revistas y áreas temáticas que permite comparar la tasa de citación. Se calcula para un grupo de artículos contando el número de citas recibidas en un año dado a los artículos publicados en los años anteriores.
7. Altmetric Attention Score. Es un recuento del número de veces que los artículos reciben menciones a través de internet: redes sociales, Wikipedia, blogs, etc.²².

Una vez que se accede a la base de datos a través de la página de inicio (figura 7) existe la opción de crear una cuenta o acceder

sin ella, la organización de los contenidos tampoco difiere mucho de las analizadas anteriormente (figura 8). En la parte izquierda se sitúan las distintas opciones de filtros, que se pueden aplicar por años, investigador, campo de conocimiento, tipo de publicación, título de la fuente y tipo de acceso. En la parte central se encuentran los registros derivados de la búsqueda que se ha realizado. En la parte inferior de cada registro se presenta la opción de consultar los distintos indicadores de impacto. Aunque Dimensions ofrece 7 métricas (anteriormente descritas), cuando el cursor se desplaza por el icono, sólo aparecen las que posee cada registro.

Lens.org^f

Lens.org es una herramienta creada por CAMBIA, una ONG australiana cuyo objetivo principal es la democratización de la ciencia. Básicamente, es un servicio que busca aunar en una misma plataforma las patentes y la producción científica. Se-

f. Lens.org: <https://www.lens.org/>

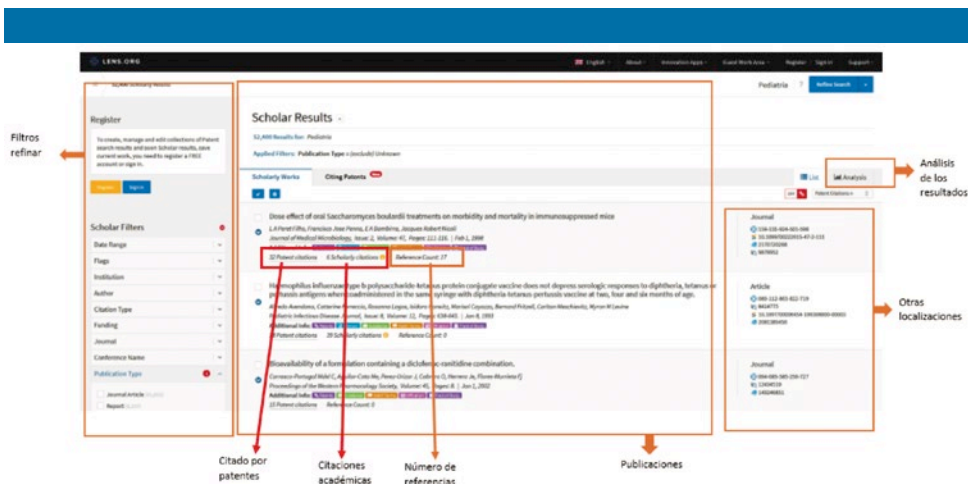


Figura 9. Ejemplo de página de resultados de Lens.org

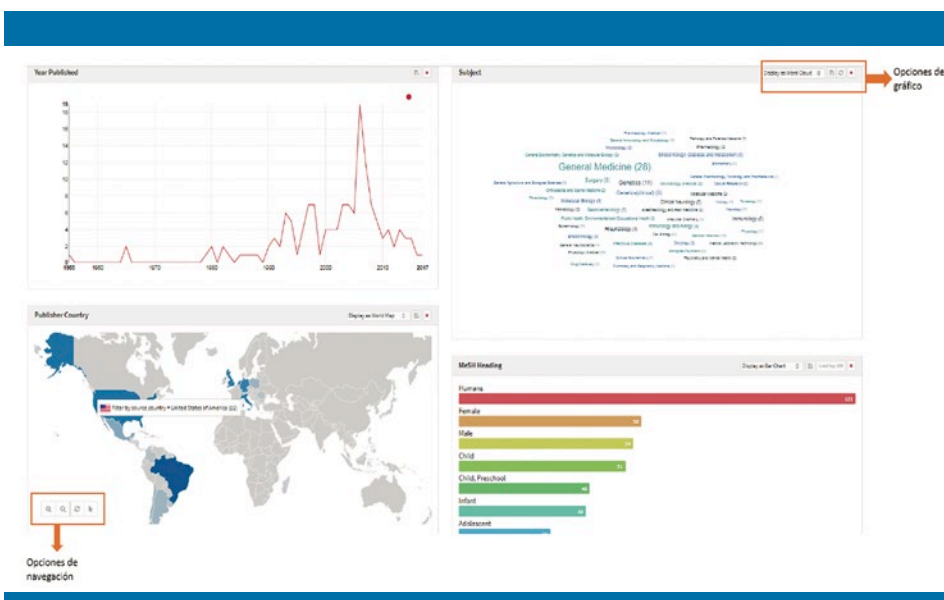


Figura 10. Página de gráficos de análisis en Lens.org

gún su filosofía, las patentes constituyen un patrimonio de bienes que debe ser público, digital, abierto e integrable con la literatura científica y técnica.

Mediante el acceso abierto a la información, su intención es construir un sistema donde la innovación (patentes) esté dirigida por el conocimiento (ciencia); se puede realizar un mapeo donde ambos, innovación y conocimiento, y sus posibles sinergias estén localizados. En última instancia, se pretende restaurar el papel de las patentes como un recurso para inspirar e informar al sector empresarial, a la ciudadanía y a los agentes políticos²³.

En su página de inicio existe la opción de buscar por patentes o por publicaciones académicas. Centrando la atención en la opción de búsqueda por publicaciones académicas, se observa que tiene la distribución clásica de una base de datos: a la izquierda una serie de filtros, como año, autor o campo de

conocimiento; en el centro aparece el grueso de las publicaciones existentes según la búsqueda que se haya realizado, y en la parte de la derecha se incluyen, por artículo, referencias de otros sitios web donde se encuentra ese mismo artículo, que puede ser un enlace a la editorial o a otra base de datos.

De las publicaciones se presenta la información habitual, y en cuanto a las métricas que ofrece (figura 9), debajo de los detalles de cada artículo se encuentran las citas recibidas por otros trabajos académicos y el número de referencias. Pero el aspecto novedoso de este recurso es que añade las citas que distintas patentes han hecho a ese artículo.

Lens.org ofrece un análisis variado de los resultados de la búsqueda (figura 10). Entre los análisis que realiza se pueden observar los de instituciones, tipo de documento, año de publicación, países de publicación, temas de investigación, autores,

TABLA 1

Resumen de elementos destacables de las herramientas descritas

Herramienta	Elementos destacables
Familia Google	Es rápida y sencilla, y se actualiza automáticamente en cuanto Google detecta el documento. Es un servicio gratuito
Microsoft Academic	Permite al autor subir documentos en formato pdf completos, y la posibilidad de seguir la red de colaboración, tanto de autores como de instituciones. Es un servicio gratuito
1findr	Rastrea de manera exhaustiva, en la web, publicaciones en Open Access y las clasifica según el tipo de apertura. Es un servicio gratuito
Dimensions	Ofrece una gran variedad de indicadores alternativos a los clásicos, con gráficos ilustrativos sobre ellos. Es un servicio gratuito
Lens.org	Aúna el mundo académico con el empresarial a través de las patentes. Ofrece las citas que realizan las patentes a publicaciones científicas. Es un servicio gratuito

términos MeSH o financiación. Estos análisis se presentan en gráficos en los que para cada uno se tienen diversas posibilidades: cambiar la tipología, reducir el análisis a los 100 primeros resultados y la posibilidad de guardar el gráfico. Además, en los gráficos de mapas se ofrecen opciones de navegación donde aparece la información del país cuando el cursor se desplaza.

Conclusiones

Teniendo en cuenta que el objetivo de este trabajo es un estudio descriptivo de estos recursos, se ha observado una serie de elementos destacables para cada uno de ellos. En la tabla 1 se presentan los más relevantes.

Bibliografía

- Codina L. Evaluación de la ciencia: tan necesaria como problemática. *Prof Inf.* 2016; 25: 715.
- Galán A, González-Galán M, Rodríguez-Patrón P. La evaluación del profesorado universitario en España. Sistema nacional y divergencias territoriales. *Rev Educ.* 2014; 279: 136-164.
- Hernández Pina F, Maquilón Sánchez J. Indicadores de calidad de las revistas científicas y sistema de gestión editorial mediante OJS. *Rev Invest Educ.* 2010; 28: 13-29.
- Quintas-Froufe N. Indicadores de calidad de las publicaciones científicas en el área de ciencias sociales en España: un análisis comparativo entre agencias evaluadoras. *Rev Invest Educ.* 2016; 34: 259.
- Murillo Torrecilla FJ. La evaluación del profesorado universitario en España. *Rev Iberoam Eval Educ.* 2008; 1: 30-45 [consultado el 15 de mayo de 2018]. Disponible en: http://www.rinace.net/riee/numeros/vol1-num3_e/art3.pdf
- Delgado FJ, Fernández-Llera R. Sobre la evaluación del profesorado universitario (especial referencia a ciencias económicas y jurídicas). *Rev Esp Doc Cient.* 2012; 35: 361-375 [consultado el 4 de junio de 2018]. Disponible en: <http://redc.revistas.csic.es/index.php/redc/article/view/741/822>
- Hoseth A. Google Scholar. *Charlest Advis.* 2011; 12: 36-39 [consultado el 6 junio de 2018]. Disponible en: <http://openurl.ingenta.com/content/xref?genre=article&issn=1525-4011&volume=12&issue=3&page=36>
- Torres-Salinas D, Ruiz-Pérez R, Delgado-López-Cózar E. Google Scholar como herramienta para la evaluación científica. *Prof Inf.* 2009; 18: 501-510.
- Kousha K, Thelwall M. Google Scholar Citations and Google Web/URL Citations: a multi-discipline exploratory analysis. *Kayvan. J Am Soc Inf Sci Technol.* 2007; 58: 1.055-1.065.
- Torres-Salinas D, Ruiz-Pérez R, Delgado-López-Cózar E. Google Scholar: ¿una herramienta para la evaluación de la ciencia? *Anu ThinkEPI.* 2010; 1: 254-257.
- Cabezas-Clavijo Á, Torres-Salinas D. Google Scholar Citations y la emergencia de nuevos actores en la evaluación de la investigación. *Anu ThinkEPI.* 2012; 6: 147-153.
- Orduña-Malea E, Martín-Martín A, Ayllón JM, Delgado López-Cózar E. La revolución Google Scholar: destapando la caja de Pandora académica. *TCyE.* 2016; 7: 268.
- Castelló-Cogollos L, Sixto-Costolla A, Lucas-Domínguez R, Agulló-Calatayud V, González de Dios J, Alexandre-Benavent R. Bibliometría e indicadores de actividad científica (VI). Indicadores de colaboración (2). Análisis de redes sociales aplicado a la pediatría. *Acta Pediatr Esp.* 2017; 75: 127-135.
- Delgado-López-Cózar E, Cabezas-Clavijo Á. Google Scholar Metrics: an unreliable tool for assessing scientific journals. *Prof Inf.* 2012; 21: 419-427.
- Google. Google Scholar Metrics Help. 2017 [consultado el 3 de julio de 2018]. Disponible en: <https://scholar.google.com/intl/es/scholar/metrics.html#overview>
- Ortega JL, Aguillo IF. Microsoft Academic Search and Google Scholar Citations: comparative analysis of author profiles. *J Assoc Inform Sci Technol.* 2014; 65: 1.149-1.156.
- Thelwall M. Microsoft Academic: a multidisciplinary comparison of citation counts with Scopus and Mendeley for 29 journals. *J Informetr.* 2017; 11: 1.201-1.212.
- Robinson-García N, Repiso R, Torres-Salinas D. Perspectiva y retos de los profesionales de la evaluación científica y la bibliometría. *Prof Inf.* 2018; 27: 1.699-2.407.
- 1Science. 1findr. 2018 [consultado el 3 de julio de 2018]. Disponible en: <https://1science.com/1findr/>
- Dimensions. Learn more about Dimensions. Digital Science & Research Solutions Inc., 2018 [consultado el 5 de julio de 2018]. Disponible en: <https://www.dimensions.ai/>
- Hutchins Bl, Yuan X, Anderson JM, Santangelo GM. Relative Citation Ratio (RCR): a new metric that uses citation rates to measure influence at the article level. *PLoS Biol.* 2016; 14: 1-25.
- Cabezas-Clavijo Á, Torres-Salinas D. Google Scholar Citations y la emergencia de nuevos actores en la evaluación de la investigación. *Anu ThinkEpi.* 2012; 6: 147-153.
- Lens.org. What is Lens. 2018 [consultado el 10 de julio de 2018]. Disponible en: <https://www.lens.org/>

▼ 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)							
PMB80 (A22)	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); 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.

Coordinación:

Dra. María José Galiano Segovia

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

The power of play: a pediatric role in enhancing development in young children

Yogman M, Garner A, Hutchinson J, et al; AAP Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health, AAP Council on Communications and Media.

Pediatrics. 2018, 142(3): e20182058.



Resumen

Durante la infancia, los niños deben ir adquiriendo una amplia variedad de habilidades para alcanzar un adecuado desarrollo psicomotor y aprender a manejarse en situaciones muy variadas de la vida. Los estudios demuestran que los juegos con los padres y compañeros son una oportunidad única para desarrollar el lenguaje y el autocontrol, aprender habilidades sociales y desarrollar las funciones cerebrales ejecutivas. Cuando los padres juegan con los hijos, ambos disfrutan y se facilita la comunicación y la relación entre ellos.

Algunas pinceladas sobre el juego y el desarrollo de los niños

El juego no es algo frívolo, no es sólo pasarlo bien. Se ha demostrado que mejora la estructura y las funciones cerebrales y promueve habilidades que permiten perseguir metas y evitar distracciones. Con el juego se asumen riesgos, se experimenta y se prueban límites. Los juegos exigen prestar atención, escuchar las órdenes y respetar las reglas. Se aprende a perder y a ganar, resolviendo las disputas de forma pacífica. Todas esas habilidades van a resultar de gran utilidad también para mejorar el rendimiento en clase.

Desde que en 2007 la Academia Americana de Pediatría (AAP) divulgó la importancia del juego para el desarrollo del niño, se han llevado a cabo nuevos estudios que lo avalan. El presente artículo aporta una información de gran interés para revalorizar los beneficios que tiene el juego.

Aunque el juego no es fácil de definir, podemos considerar que es motivante, divertido y retador, y permite realizar descubrimientos. Con la intención de mejorar los resultados académicos, a veces se preparan los planes de estudio para niños preescolares con un exceso de componentes didácticos, a expensas de disminuir el tiempo dedicado al juego. No podemos olvidar que los niños que se aburren no suelen aprender bien.

El juego sirve para adquirir habilidades imprescindibles en nuestra sociedad actual, como son la capacidad de resolver problemas, la colaboración y el trabajo en equipo. La nueva economía requiere más innovación y menos imitación, más creatividad y menos conformismo. Los estudios demuestran que los niños aprenden más cuando se les permite tener iniciativa y participar de forma activa. Se necesita que los métodos de aprendizaje no se basen sólo en la memorización, sino también en la innovación, la creatividad y la comunicación.

El juego debe ser reconocido como un complemento del aprendizaje académico y no como una pérdida de tiempo. El juego es parte de nuestra herencia a través de las generaciones. La acumulación de nuevos conocimientos se construye sobre aprendizajes previos. Hay habilidades que un niño por sí mismo no desarrollaría, pero puede hacerlo si se le presta una mínima ayuda, y el juego supone una ocasión estupenda para ello.

Existen muy variados tipos de juegos: algunos se desarrollan a través de objetos que se exploran, juegos que facilitan el desarrollo locomotor, juegos de exterior, juegos que se pueden llevar a cabo en solitario y juegos que requieren más participantes.

Nuevas formas de entretenimiento

En el artículo también se hace una reflexión sobre otro tema de gran actualidad. Las nuevas tecnologías, los videojuegos, las aplicaciones para móviles o tabletas tienen un enorme atractivo, pero promueven la pasividad y disminuyen el tiempo que se dedica a otras actividades más creativas y de mayor interacción social. Cuanto mayor inmersión haya en juegos electrónicos, menos tiempo se dedica al juego tradicional en el mundo «real». Se ha comprobado que el aprendizaje es más completo en las relaciones persona a persona que en las interacciones entre máquina y persona. Los padres buscan lo mejor para sus hijos, pero a veces la publicidad y los medios de comunicación confunden sobre cuáles son los mejores medios para el desarrollo de los niños. Se ha observado que, por ejemplo, los preescolares que juegan con construcciones tienen un mejor desarrollo del lenguaje y de otras habilidades intelectuales que los que ven vídeos de «Baby Einstein», por ejemplo. A veces se compran juguetes muy caros y aparatos electrónicos, cuando el mejor desarrollo de la creatividad se consigue con juguetes sencillos, construcciones, pinturas, recortables, puzzles y balones. Es difícil competir con los juegos digitales tan accesibles, cuando a veces los padres no tienen tiempo para jugar con sus hijos o para llevarles a parques al aire libre. En caso de optar por juegos electrónicos, hay que ver que sean apropiados para la edad del niño y elegir los que permitan interactuar con otros niños.

Hay que conseguir que los niños dispongan de parques infantiles o campos de deporte en todos los vecindarios, especialmente en las áreas más desfavorecidas.

Conviene fomentar las actividades que faciliten la creatividad, el desarrollo de la curiosidad y la imaginación de los niños. Hay que prestar también atención a los niños con necesidades especiales para que tengan acceso a los juegos.

En el artículo se detallan los consejos de la AAP que recuerdan a los pediatras que conviene promover el juego aprovechando las revisiones de niños sanos, especialmente en los primeros años de vida:

1. Los padres deben interactuar con sus hijos desde los primeros meses de vida, observando y respondiendo a sus comunicaciones no verbales, su sonrisa y primeros balbuceos.
2. Debe asegurarse un tiempo de recreo, que permita el juego libre y la actividad física como prevención de la obesidad, la hipertensión y la diabetes mellitus tipo 2.

Lo que aporta este estudio

La lectura de este artículo permite reflexionar sobre la importancia que tiene el juego en el desarrollo saludable de los niños. Es interesante, además, la recopilación de algunos juegos «tradicionales», que pueden ser útiles según las diferentes edades y etapas del desarrollo de los niños.

Los autores establecen las siguientes conclusiones:

- Los cambios culturales, la falta de tiempo por los horarios de trabajo, la escasez de espacios seguros y el exceso de ofertas de entretenimientos digitales están disminuyendo las oportunidades de los niños para jugar.
- El juego es en sí mismo motivante y facilita el aprendizaje de una forma divertida. Se debe mantener el tiempo de recreo y de juego «libre», además de juego dirigido por los padres y educadores.

3. En los niños preescolares debe fomentarse el aprendizaje a través del juego y de la experimentación, impulsando su curiosidad.
4. Transmitir a los medios de comunicación, a los legisladores y a los educadores la importancia de promover el aprendizaje en los niños preescolares a través del juego para desarrollar habilidades intelectuales y sociales.
5. Los padres deben jugar con sus hijos, tanto para enseñarles como para disfrutar juntos. Los niños buscan la atención de los padres y están especialmente receptivos a aprender de las pequeñas actividades de la vida diaria. ■

C. Esteve Comejo

Pediatra. Clínica Universidad de Navarra. Madrid

- El mejor modo de aprender es mediante actividades que promuevan las habilidades a través del diálogo y la iniciativa, y no de una forma meramente pasiva.
- A través del juego también se puede enseñar a los niños a disminuir las tensiones, afrontar la adversidad y las dificultades y promover la resiliencia.
- El juego ayuda a desarrollar las habilidades sociales y emocionales, el lenguaje, las funciones ejecutivas, la creatividad y el autocontrol, imprescindibles en el mundo actual.
- La promoción de la lectura y el juego durante las visitas pediátricas mejora el desarrollo social y emocional de los niños.
- Hay que animar a los padres a que aprovechen todas las oportunidades que tengan para interactuar con sus hijos. Cualquier ocasión puede facilitar el aprendizaje de habilidades que serán muy útiles tanto para el colegio como para el resto de la vida.

US Emergency Department visits for adverse drug events from antibiotics in children, 2011-2015

Lovegrove MC, Geller AI, Fleming-Dutera KE, Shehab N, Sapiano MRP, Budnitz DS.

J Pediatr Infect Dis Soc. 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jpids/piy066>



Los antibióticos están entre las medicaciones más prescritas en niños, y muchas veces sin una indicación adecuada. Este mal uso conduce al desarrollo de resistencias, la principal amenaza en salud pública en todo el mundo.

Pero el uso de antibióticos también conlleva el riesgo de daño individual en cada paciente. Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son frecuentes y pueden variar desde leves alteraciones gastrointestinales hasta reacciones anafilácticas

que pueden resultar fatales. Las RAM, sobre todo a antibióticos (50%), son uno de los principales motivos por los que los niños acuden a urgencias.

Se estima que casi un 30% de las prescripciones de antibióticos en las consultas de pediatría son innecesarias y/o inapropiadas (tipo de antibiótico, dosis, duración del tratamiento), muchas veces por satisfacer las falsas expectativas de los padres.

Se hacen importantes esfuerzos para reducir la prescripción inapropiada, sobre todo de cara a disminuir la resistencia a los antibióticos, pero también hay que informar a los padres de los posibles riesgos a corto plazo de la medicación (RAM).

En este trabajo se revisan todos los registros médicos de urgencias para identificar diagnósticos clínicos de RAM en una muestra probabilística representativa y estratificada de hospitales norteamericanos (de al menos 6 camas y servicio de urgencias de 24 h). Desde 2011 a 2015, el número de hospitales participantes ha variado de 55 a 62, según el año.

Se recogen los datos de todas las visitas por RAM en pacientes con una edad ≤ 19 años, desde 2011 a 2015. De los antibióticos se excluían las presentaciones tópicas, oftálmicas y óticas; sólo se recogían las sistémicas (orales o inyectables). Las RAM se clasificaron en reacciones alérgicas (efectos mediados inmunológicamente, incluida la reacción de hipersensibilidad, como el síndrome de Stevens-Johnson), efectos adversos (indeseables farmacológicamente o adversos a las dosis recomendadas), efectos de exceso de dosis y otros efectos (reacciones en el sitio de inyección, atragantamiento, etc.).

Se estiman unas 70.000 urgencias anuales debido a RAM por antibióticos en pacientes ≤ 19 años de edad en Estados Unidos entre los años 2011 y 2015.

El 46% de todas las urgencias por RAM en este grupo de edad eran por antibióticos.

En los niños ≤ 2 años de edad, las visitas a urgencias por reacción adversa a antibióticos representaban dos tercios de todas las RAM sistémicas, mientras que en niños y adolescentes de 10-19 años de edad los antibióticos estaban implicados en un tercio de las visitas.

El 3% de los pacientes que acuden al servicio de urgencias por una reacción adversa a antibióticos quedaban ingresados.

Al comparar las visitas a urgencias por RAM debido a otra medicación sistémica, las atribuidas a antibióticos involucraban con más frecuencia a niños ≤ 2 años (el 40 frente al 19,7%, respectivamente), y más comúnmente implicaban una reacción alérgica (el 86 frente al 25,7%, respectivamente).

Se estima que el 95,9% de las visitas pediátricas a urgencias por una reacción adversa a antibióticos se debe a una sola clase de antibiótico oral. En el 2,2% se involucraban 2 antibióticos de diferentes clases, y sólo un 1,9% eran atribuidas a un antibiótico inyectable.

Las penicilinas orales solas representan el 55,7% de las visitas a urgencias por una reacción adversa a antibióticos, seguidas de las cefalosporinas (11,9%) y las sulfonamidas (11,1%).

Las reacciones alérgicas benignas (p. ej., exantema, prurito) eran las más frecuentes.

Sin tener en cuenta la frecuencia de prescripción, los antibióticos orales más frecuentemente implicado en visitas a urgencias por RAM eran similares en todos los grupos de edad, pero la frecuencia relativa variaba en función de la edad. La amoxicilina es el antibiótico que con más frecuencia producía RAM en niños ≤ 9 años de edad (≤ 2 años, 67,6%; 3-4 años, 54,5%; 5-9 años, 44,7%), seguido de amoxicilina/clavulánico y cefdinir, mientras que en los niños y adolescentes de 10-19 años los 3 antibióticos implicados con más frecuencia eran trimetoprima-sulfametoxazol (24,3%), amoxicilina (20,8%) y azitromicina (10,5%).

La tasa estimada de visitas a urgencias por RAM por 10.000 prescripciones dispensadas en farmacias disminuía con la edad para todos los antibióticos, excepto para la trimetoprima-sulfametoxazol.

La amoxicilina, el antibiótico más frecuentemente implicado, ocasiona 30 visitas a urgencias por cada 10.000 prescripciones dispensadas en niños ≤ 2 años de edad, 10/10.000 en niños de 3-4 años y 7/10.000 en niños y adolescentes de 10-19 años. ■

Lo que aporta este estudio

Hay que seguir concienciando a la población, pero también a los profesionales de la salud, de que el uso inapropiado de antibiótico tiene riesgos, no sólo a largo plazo de aumento de resistencias, sino también a corto plazo de RAM, que puede llegar a ser grave. Hay que informar a los padres cuando se prescriben antibióticos, pero sobre todo incidir en que se debe hacer uso de ellos sólo cuando esté indicado.

M.J. Galiano Segovia

Centro de Salud María Montessori. Leganés (Madrid)

El éxito de mañana comienza hoy



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 huesos⁶

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:



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

