

PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

 @actapediatrica

 facebook.com/ActaPediatica

Órgano de expresión de la Sociedad Española de
Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría

SEINAP

SUMARIO

- 56 Revisión**
Protocolo de actuación en atención primaria en la enfermedad inflamatoria intestinal en la edad pediátrica
- 62 Casos clínicos en enfermedades raras**
Caso clínico de enfermedad de Fabry
- 67 Originales**
Diferentes dosis de fentanilo para realizar endoscopias digestivas altas en respiración espontánea: efectos en las necesidades de propofol y en el valor del índice bispectral
- 74** Hiperfrecuentación en un servicio de urgencias pediátricas de un hospital general universitario
- 83 Nutrición infantil**
Los cereales en la alimentación del lactante y el niño pequeño

SOLO DISPONIBLE ON LINE

- e44 Formación e información en Pediatría**
Bibliometría e indicadores de actividad científica (XIV): Métricas alternativas o alométricas. Nuevas formas de medir el impacto de la ciencia
- e53 Dermatología pediátrica**
Histiocitosis congénita autolimitada: a propósito de un caso
- e57 Notas clínicas**
Calcificaciones cerebrales en el diagnóstico precoz del síndrome de DiGeorge sin cardiopatía
- e60** Paquimeningitis hipertrofica autoinmune. Una entidad a tener en cuenta en la población pediátrica
- e63** Cicatrización de una lesión adenopática submaxilar por micobacteria no tuberculosa
- e68** Tuberculosis abdominal en la edad pediátrica: a propósito de un caso
- e73 Bibliografía comentada**
- e76 Hace 50 años "Acta Pediátrica Española" publicaba...**

CONTENTS

- 56 Review**
Protocol of action in primary care in the pediatric inflammatory bowel disease
- 62 Clinical cases in rare diseases**
Clinical case study of Fabry disease
- 67 Originals articles**
Different fentanyl dosages used for upper gastrointestinal endoscopy (UGE) in spontaneous breathing patients: Effects in propofol requirements and bispectral index scores (BIS)
- 74** Hyperfrequentation in a pediatrics hospital emergency department
- 83 Nutrition and children**
Cereals in infant and toddler feeding

ONLY AVAILABLE ON LINE

- e44 Education and information in pediatrics**
Bibliometrics and indicators of scientific activity (XIV): Alternative metrics or altmetrics. New ways to measure the impact of science
- e53 Pediatric dermatology**
Congenital self-healing histiocytosis: A case report
- e57 Clinical notes**
Brain calcifications in the early diagnosis of DiGeorge's syndrome without heart disease
- e60** Autoimmune hypertrophic pachymeningitis. A disease to consider in childhood
- e63** Healing of submaxillary adenopathic wound due to nontuberculous mycobacterium
- e68** Abdominal tuberculosis in children: about a paediatric observation
- e73 Literature review**
- e76 Fifty years ago "Acta Pediátrica Española" published...**

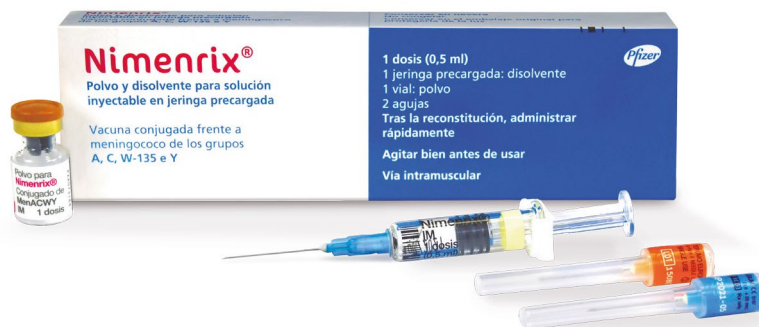
Nimenrix®

Vacuna antimeningocócica conjugada con toxoide tetánico
frente a los serogrupos A, C, W e Y

ÚNICA VACUNA ANTIMENINGOCÓCICA FRENTE
A LOS SEROGRUPOS A, C, W e Y
CON LA MÁS AMPLIA INDICACIÓN
APROBADA EN EUROPA*1,2



ACTUALMENTE de los casos de **Enfermedad Meningocócica Invasiva**
EL **36%** confirmados en todas las edades en España están
causados por **los serogrupos ACWY**³



El uso de esta vacuna se debe realizar de acuerdo con las recomendaciones oficiales^{1,4-6} (Ver a continuación de ficha técnica)

*La indicación de 6 semanas a 12 meses de edad frente a enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* de los grupos A, C, W, e Y, aprobada por la Unión Europea, se encuentra actualmente en fase de revisión por parte del Ministerio de Sanidad.

REFERENCIAS:

1. Ficha Técnica de Nimenrix®.
2. Ficha Técnica de Menveo (GSK Vaccines).
3. Instituto de Salud Carlos III, Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Enfermedad meningocócica. Vigilancia de la temporada 2017-2018. Resultados de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Fecha de acceso: FEB 2019. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/rd-servicios-cientifico-tecnicos/rd-vigilancia-alertas/rd-enfermedades/rd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/pdf_2019/RENAVE_EMI-2017-18.pdf
4. Recomendaciones de vacunación frente a la enfermedad meningocócica invasiva. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Fecha acceso: marzo 2019. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_Vacunacion_Meningococo.pdf
5. Preguntas y respuestas sobre la vacunación frente a la meningitis. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Fecha de acceso: Marzo 2019. Disponible: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Preguntas_respuestas_Vacunacion_frente_meningitis.pdf
6. Ministerios de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Consejos para el viajero. Acceso en Octubre 2018. Disponible en: http://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/docs/ENFERMEDAD_MENINGOCOCICA.pdf



PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

VOLUMEN 77, N° 3-4 MARZO-ABRIL 2019

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 77, N° 3-4 MARZO-ABRIL 2019

SUMARIO

- 56 Revisión**
Protocolo de actuación en atención primaria en la enfermedad inflamatoria intestinal en la edad pediátrica
M. López Campos, I. Ros Arnal, T. Cenarro Guerrero, R. García Romero
- 62 Casos clínicos en enfermedades raras**
Caso clínico de enfermedad de Fabry
I. Vitoria Miñana, P. Correcher Medina
- 67 Originales**
Diferentes dosis de fentanilo para realizar endoscopias digestivas altas en respiración espontánea: efectos en las necesidades de propofol y en el valor del índice bispectral
F.J. Alados-Arboledas, M.P. Millán-Bueno, A.M. Arévalo-Garrido, J. de la Cruz Moreno, M.A. Pérez-Parras
- 74** Hiperfrecuentación en un servicio de urgencias pediátricas de un hospital general universitario
F. Aleixandre Blanquer, M.A. Rodríguez Gutiérrez, V. Lloret Olcina, J.A. Quesada Rico
- 83 Nutrición infantil**
Los cereales en la alimentación del lactante y el niño pequeño
R. Núñez-Ramos, J.M. Moreno-Villares

SOLO DISPONIBLE ON LINE

- e44 Formación e información en Pediatría**
Bibliometría e indicadores de actividad científica (XIV): Métricas alternativas o alométricas. Nuevas formas de medir el impacto de la ciencia
A. Sixto-Costoya, A. Alonso-Arroyo, R. Lucas-Domínguez, J. González de Dios, R. Aleixandre-Benavent
- e53 Dermatología pediátrica**
Histiocitosis congénita autolimitada: a propósito de un caso
J. Correa, V. Bistiancic, P. Beltramo, M.A. Acosta, M. Álvarez
- e57 Notas clínicas**
Calcificaciones cerebrales en el diagnóstico precoz del síndrome de DiGeorge sin cardiopatía
M.T. Gutiérrez Perandones, L. Tapia Ceballos
- e60** Paquimeningitis hipertrófica autoinmune. Una entidad a tener en cuenta en la población pediátrica
M.I. Morales-Casado, N. López Ariztegui, A.L. Juárez Belaunde, J.C. Segundo Rodríguez, C. Marsal Alonso
- e63** Cicatrización de una lesión adenopática submaxilar por micobacteria no tuberculosa
J.M. Rosendo Fernández, J.A. Esperón Güimil, M.T. Loureiro Rodríguez, V.M. Antón Fuentes, J.A. Couceiro Gianzo, A. García Fernández
- e68 Tuberculosis abdominal en la edad pediátrica: a propósito de un caso**
K. Ait Idir, A.G. Tibouk, M. Moubri, M.A. Benaired, M. Amroune, M. Malika, Y. Inouri, D. Dahlouk
- e73 Bibliografía comentada**
C. Esteve Cornejo, M.J. Galiano Segovia
- e76 Hace 50 años "Acta Pediátrica Española" publicaba...**
I. Villa Elizaga

CONTENTS

- 56 Review**
Protocol of action in primary care in the pediatric inflammatory bowel disease
M. López Campos, I. Ros Arnal, T. Cenarro Guerrero, R. García Romero
- 62 Clinical cases in rare diseases**
Clinical case study of Fabry disease
I. Vitoria Miñana, P. Correcher Medina
- 67 Originals articles**
Different fentanyl dosages used for upper gastrointestinal endoscopy (UGE) in spontaneous breathing patients: Effects in propofol requirements and bispectral index scores (BIS)
F.J. Alados-Arboledas, M.P. Millán-Bueno, A.M. Arévalo-Garrido, J. de la Cruz Moreno, M.A. Pérez-Parras
- 74** Hyperfrequentation in a pediatrics hospital emergency department
F. Aleixandre Blanquer, M.A. Rodríguez Gutiérrez, V. Lloret Olcina, J.A. Quesada Rico
- 83 Nutrition and children**
Cereals in infant and toddler feeding
R. Núñez-Ramos, J.M. Moreno-Villares

ONLY AVAILABLE ON LINE

- e44 Education and information in pediatrics**
Bibliometrics and indicators of scientific activity (XIV): Alternative metrics or almetrics. New ways to measure the impact of science
A. Sixto-Costoya, A. Alonso-Arroyo, R. Lucas-Domínguez, J. González de Dios, R. Aleixandre-Benavent
- e53 Pediatric dermatology**
Congenital self-healing histiocytosis: A case report
J. Correa, V. Bistiancic, P. Beltramo, M.A. Acosta, M. Álvarez
- e57 Clinical notes**
Brain calcifications in the early diagnosis of DiGeorge's syndrome without heart disease
M.T. Gutiérrez Perandones, L. Tapia Ceballos
- e60** Autoimmune hypertrophic pachymeningitis. A disease to consider in childhood
M.I. Morales-Casado, N. López Ariztegui, A.L. Juárez Belaunde, J.C. Segundo Rodríguez, C. Marsal Alonso
- e63** Healing of submaxillary adenopathic wound due to nontuberculous mycobacterium
J.M. Rosendo Fernández, J.A. Esperón Güimil, M.T. Loureiro Rodríguez, V.M. Antón Fuentes, J.A. Couceiro Gianzo, A. García Fernández
- e68** Abdominal tuberculosis in children: about a paediatric observation
K. Ait Idir, A.G. Tibouk, M. Moubri, M.A. Benaired, M. Amroune, M. Malika, Y. Inouri, D. Dahlouk
- e73 Literature review**
C. Esteve Cornejo, M.J. Galiano Segovia
- e76 Fifty years ago "Acta Pediátrica Española" published...**
I. Villa Elizaga

Nasalkid[®]

ALERGIA

AYUDA A RESTAURAR LA MUCOSA NASAL

Descongestionante Nasal

Solución salina isotónica con ácido hialurónico,
dexpanntenol y goma xantana.



C.N.: 184733.1

RINITIS ALÉRGICA⁽¹⁾



Este Producto Sanitario cumple
con la legislación vigente.

FERRING
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

(1) Instrucciones de Uso Nasalkid Alergia

NKD/157/2019/ES



Revisión

Originales

Notas clínicas

Hace 50 años...

Cartas al director

FORMACIÓN E INFORMACIÓN EN PEDIATRÍA

Bibliometría e indicadores de actividad científica (XIV): Métricas alternativas o alométricas. Nuevas formas de medir el impacto de la ciencia

A. Sixto-Costoya, et al.

UISYS, Unidad Mixta de Investigación. Universitat de València-CSIC

Las métricas alternativas, o alométricas, constituyen un grupo de métricas que plantean nuevas formas de medir la ciencia, diferentes al recuento tradicional de citas y a la medida de impacto científico de las revistas. En este trabajo se describen las principales características de las alométricas, así como cinco de los recursos más relevantes, conocidos como agregadores alométricos, que permiten rastrear en la web la repercusión social tanto de los investigadores como de los trabajos científicos. Para todos ellos se describen diversos ejemplos del área de pediatría.

Palabras clave: Alométricas, agregadores, impacto social, impacto científico, pediatría

DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Histiocitosis congénita autolimitada: a propósito de un caso

J. Correa, et al.

Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo (Uruguay)

La histiocitosis/reticulohistiocitosis congénita autolimitada es una variante infrecuente de histiocitosis de células de Langerhans presente de forma congénita o neonatal, de etiología desconocida. Los autores describen el caso de un neonato con una lesión localizada en el abdomen, caracterizada por una úlcera de 1 cm, cubierta por una costra amarilla-marrón fibrinoide con un borde bien definido, eritematoso y sobrelevado. El paciente presentaba un excelente estado general, sin otras lesiones ni presencia de adenopatías o visceromegalias.

Palabras clave: Histiocitosis, células de Langerhans, reticulohistiocitosis congénita autolimitada, solitaria

NOTAS CLÍNICAS

Calcificaciones cerebrales en el diagnóstico precoz del síndrome de DiGeorge sin cardiopatía

M.T. Gutiérrez Perandones, et al.

Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga)

Las calcificaciones cerebrales son un hallazgo frecuente y no siempre tienen un significado patológico. Los autores presentan el caso de un varón de 12 años, que ingresa en la unidad de pediatría tras haber presentado 2 crisis tónico-clónicas generalizadas. En el amplio abordaje de las calcificaciones cerebrales, es obligado realizar un estudio del metabolismo del calcio, aun en el caso de que éstas sean asintomáticas y se consideren un hallazgo casual.

Palabras clave: Calcificaciones cerebrales, CATCH-22, síndrome de DiGeorge, espasmos carpopedales, hipocalcemia, hipoparatiroidismo.

Paquimeningitis hipertrófica autoinmune. Una entidad que tener en cuenta en la población pediátrica

M.I. Morales-Casado, et al.

Hospital Virgen de la Salud. Toledo

La paquimeningitis hipertrófica es un proceso poco frecuente en la población general, y mucho menos aún en la población pediátrica. Los autores exponen el caso de una paciente de 13 años, con cefalea y afectación de los pares craneales con dicho diagnóstico, establecido mediante pruebas de imagen, y coexistencia de anticuerpos antineutrófilo citoplasmático con patrón mieloperoxidasa, con todo el estudio de extensión negativo

Palabras clave: Paquimeningitis, autoinmunidad, cefalea, anticuerpos.

Cicatrización de una lesión adenopática submaxilar por micobacteria no tuberculosa

J.M. Rosendo Fernández, et al.

Xerencia de Xestión Integrada de Pontevedra e O Salnés (XXIPS). Pontevedra

En nuestro país se está produciendo un aumento en la identificación de determinadas especies de micobacterias no tuberculosas, como *Mycobacterium lentiflavum*. Los autores presentan el caso de un lactante con lesión submaxilar derecha. Tras la realización de pruebas analíticas, radiológicas y anatomopatológicas se llegó al diagnóstico de sialoadenitis submaxilar derecha sobreinfectada.

Palabras clave: Micobacteria no tuberculosa, atención de enfermería, heridas y lesiones, tuberculosis ganglionar.

Tuberculosis abdominal en la edad pediátrica: a propósito de un caso

K. Ait Idir, et al.

Centro Especializado Militar en Consultas. Hussein Dey. Argel

La tuberculosis abdominal es infrecuente en niños. Puede afectar al tracto digestivo del esófago hasta el colon. Se caracteriza por síntomas inespecíficos y es similar a otras enfermedades digestivas inflamatorias. La microbiología, la endoscopia y la histopatología son los pilares de la exploración, aunque algunas veces pueden ser no contributivas, lo que hace difícil el diagnóstico. En este trabajo presentamos el caso de un niño con tuberculosis abdominal. Se detallan los principales hallazgos clínicos y paraclínicos de esta enfermedad y una revisión breve de la literatura.

Palabras clave: Tuberculosis abdominal, granuloma epiteliode, laparoscopia, antituberculosos.

Acta

PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

TU REVISTA DE PEDIATRÍA
AÚN MÁS ACCESIBLE



síguenos en



@actapediatrica



facebook.com/
ActaPediatica

ENTRA EN

www.actapediatrica.com

y regístrate gratuitamente

Protocolo de actuación en atención primaria en la enfermedad inflamatoria intestinal en la edad pediátrica

M. López Campos, I. Ros Arnal, T. Cenarro Guerrero, R. García Romero
Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Servicio de Pediatría.
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Resumen

Dadas las características de la enfermedad inflamatoria intestinal de los pacientes pediátricos y las diferencias clínicas, es muy importante realizar un diagnóstico y tratamiento lo más precoz posible. El retraso en el inicio del tratamiento implica una menor respuesta al mismo y una evolución hacia una mayor gravedad.

El trabajo conjunto desde los centros de salud y los niveles hospitalarios siempre resulta beneficioso para el paciente, a la vez que ayuda y acerca a los profesionales. En la literatura médica no se han documentado muchos protocolos dirigidos al diagnóstico precoz y el manejo de esta patología en pacientes pediátricos en atención primaria en coordinación con la atención hospitalaria.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Enfermedad inflamatoria intestinal, protocolo, atención primaria

Abstract

Title: Protocol of action in primary care in the pediatric inflammatory bowel disease

An early diagnosis and treatment in the pediatric inflammatory bowel disease is essential. Pediatric patients have special age-related features that make them different to de adults.

Delayed beginning treatment implies a lower response and evolution towards a higher severity. A delayed treatment implies lower response and a worse illness outcome.

Coordination between primary health care and tertiary care centers is mandatory to benefit the patients and to get better outcomes. This approach in the pediatric patients is not described in scientific papers.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Inflammatory bowel disease, protocol, primary care

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad inmunológica crónica, de curso no predecible. Incluye tres trastornos de etiología desconocida: la enfermedad de Crohn (EC) (afectación transmural y parcheada de cualquier parte del tubo digestivo y en la que con frecuencia se encuentran granulomas no caseificantes), la colitis ulcerosa (CU) (afectación mucosa del colon retrógrada y continua, en la que no suelen apreciarse granulomas) y la EII no clasificada (en los casos en que es imposible diferenciar entre CU y EC). Estos trastornos se definen según criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos¹.

No se conoce la etiología exacta de la EII, aunque se sospecha una interacción entre los factores genéticos, ambientales, la propia flora intestinal y la respuesta inmune del paciente^{2,3}.

En los países occidentales, las tasas de incidencia para la CU se sitúan en cerca de 2/100.000, y para la EC en 4,5/100.000. La prevalencia global de EII se estima en un 0,4%. Predomina en países industrializados, latitudes nórdicas y áreas urbanas⁴. Aunque la EII aparece en cualquier época de la vida, la mayoría de los casos se presentan en la segunda y tercera décadas. Un 30% de los casos se inician antes de los 20 años –la mayoría en la adolescencia– y sólo un 4% antes de los 5 años.

Fecha de recepción: 28/05/18. Fecha de aceptación: 7/09/18.

Correspondencia: M. López Campos. Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Avda. Isabel La Católica, 1-3. Pl. baja, consulta 6. 50009 Zaragoza. Correo electrónico: monicalopezmd@hotmail.com

De acuerdo con los datos del estudio multicéntrico español SPIRIT-IBD (Incidencia de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal Pediátrica en España), entre los años 1996 y 2009 se ha pasado de 80 nuevos casos detectados al año a 227. En la actualidad, las estimaciones apuntan a 250 nuevos diagnósticos al año de esta enfermedad en niños, lo que representa la cuarta parte del global de EII que se produce en nuestro país. La EII pediátrica (EIIp) agrupa diferentes patologías, pero fundamentalmente la EC y la CU⁴.

Este registro sitúa la media de edad de detección de la EII en los 12 años y apunta a una mayor frecuencia de la EC (55%) respecto a la CU (37%)⁴.

Dadas las características de los pacientes pediátricos y su proceso de desarrollo, junto con las diferencias clínicas de la enfermedad, es de gran importancia realizar un diagnóstico y un tratamiento de la forma más precoz posible^{5,6}. El retraso en el inicio del tratamiento implica una menor respuesta al mismo y una evolución hacia una mayor gravedad.

Un excesivo retraso diagnóstico puede condicionar un peor pronóstico evolutivo de la patología intestinal (extensión de las lesiones, formas estenosantes o penetrantes), de la afectación nutricional y del crecimiento. Todo ello justifica la realización de intervenciones activas para su mejor reconocimiento en los distintos niveles asistenciales. El retraso diagnóstico incluye el tiempo desde la aparición de los síntomas hasta la derivación al especialista, debido a la demora en su detección en el nivel de atención primaria⁷, y también el tiempo posterior hasta la realización de la endoscopia (lista de espera, organización interna, etc.)^{1,5,8,9}.

Debemos mantener la sospecha ante la presencia de síntomas digestivos extraintestinales o atípicos, que pueden preceder o coincidir con el inicio de la enfermedad (cerca del 30% de los pacientes presentará alguno durante su evolución), especialmente en el retraso de talla en la EC (estos pacientes suelen tener una edad ósea y una pubertad retrasadas, con un índice de masa corporal bajo)¹⁰. Cerca del 20% de los menores de 16 años diagnosticados de EC presentan un retraso del crecimiento o una talla baja; en la CU esta proporción es de un 5-10%⁵.

Por estos motivos, se considera que el diagnóstico precoz es un elemento crucial del buen manejo de la EIIp. Posteriormente, una buena comunicación entre el pediatra especialista y el pediatra de atención primaria facilitará el proceso de diagnóstico y tratamiento del paciente.

Por ello, es importante reconocer los síntomas gastrointestinales y extraintestinales que puedan orientar el diagnóstico de la EII. En la historia clínica se deben recoger también los antecedentes familiares de patologías digestivas y EII². Posteriormente, será igual de importante el papel del equipo de atención primaria en el seguimiento de estos pacientes de forma coordinada con los centros de especialidades.

Existen muy pocos artículos que traten este tema en la edad pediátrica, por lo que son necesarias herramientas que ayuden

al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes desde la atención primaria. En otras patologías, como la diabetes mellitus, el autismo, etc., sí se dispone de literatura médica que facilita su abordaje diagnóstico y terapéutico en atención primaria. Nuestra intención es ayudar con este protocolo a la práctica clínica de los profesionales que tienen contacto directo en su consulta con pacientes afectados de EII.

Manifestaciones clínicas que deben hacer sospechar una enfermedad inflamatoria intestinal desde atención primaria

Debemos pensar en la posibilidad de una EII ante síntomas como los referidos en la tabla 1¹⁰, que pueden afectar al sistema digestivo y mostrar otras manifestaciones sistémicas, como fiebre, retraso ponderoestatural, etc. Es importante tener en cuenta que no es imprescindible la presencia de diarrea o rectorragia para el diagnóstico, ya que diferentes escenarios clínicos, como un dolor abdominal recurrente junto con un fallo de medro, una anemia crónica sin causa aparente, una fisura/fístula anal recidivante o un absceso glúteo, pueden ser motivo de investigación de una EII.

Si dividimos la EII en sus dos patologías más frecuentes, CU o EC, podremos encontrar diferentes síntomas que predominan más en una de ellas. Así pues, la CU suele presentarse con diarrea líquida y frecuentemente sanguinolenta o con moco asociada a urgencia, tenesmo, dolor abdominal cólico, fiebre y pérdida de peso¹¹.

Se consideran signos graves los siguientes: fiebre elevada, afectación del estado general, retraso del crecimiento, distensión abdominal, timpanismo y dolor a la palpación abdominal^{12,13}.

En cuanto a la EC, los síntomas más frecuentes son la abdominalgia (a menudo posprandial de tipo cólico, periumbilical o en el cuadrante inferior derecho), la diarrea y el retraso del

TABLA 1	Síntomas presentes en la enfermedad inflamatoria intestinal
	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Rectorragia • Diarrea (diurna y nocturna) • Tenesmo rectal • Moco en heces • Anemia • Fisuras anales o fístulas digestivas • Urgencia defecatoria • Mala ganancia ponderal o retraso del crecimiento • Manifestaciones extraintestinales y sistémicas (fiebre, dolor articular, artritis, pérdida de peso, retraso del crecimiento, osteoporosis...)

crecimiento y desarrollo. Es característica la palpación de un efecto de masa abdominal inflamatoria en la fosa iliaca derecha. El comienzo es con frecuencia insidioso en forma de anorexia, astenia, fiebre intermitente, estancamiento ponderoestatural y manifestaciones articulares, orales o cutáneas¹⁴.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se debe hacer con las enfermedades que cursen con similares síntomas y signos (que incluyan al menos dolor abdominal, diarrea o rectorragias^{5,11,15,16}), como las siguientes: síndrome de intestino irritable, poliposis, hemorroides, colitis infecciosas, gastroenteritis eosinofílica, colitis alérgica, inmunodeficiencias y otras entidades (enfermedad celíaca, hipertiroidismo, púrpura de Schönlein-Henoch, síndrome hemolítico urémico, etc.).

Exploración física del paciente con enfermedad inflamatoria intestinal

La exploración, como siempre, es uno de los pilares más importantes en el abordaje de un paciente. Podemos encontrarnos con pacientes de aspecto adelgazado y dolor abdominal difuso. En caso de rectorragia, es importante realizar una exploración anal, así como valorar la coloración de la piel y la presencia de ictericia, hemangiomas, púrpura, pigmentaciones, etc. Puede haber febrícula, pero otros signos suelen ser indicativos de una enfermedad grave, como la fiebre, el dolor intenso, los signos peritoneales, la taquicardia y la hipotensión. En los pacientes con una afectación leve y no extensa, la exploración puede ser anodina.

En el examen abdominal se debe intentar localizar el dolor, así como los signos de irritación peritoneal, entre otros¹⁵. No debemos olvidar el examen anal y perianal (descartar fisuras y fístulas anales, repliegues cutáneos perianales *skin tag*, típicos de la EC, etc.)¹⁷⁻¹⁹.

Qué hacer si se sospecha una enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica desde atención primaria

Desde nuestra experiencia, ante la ausencia de guías aplicables y en función de la literatura citada previamente, proponemos una pauta de actuación desde atención primaria pediátrica que pueda servir para evitar el retraso diagnóstico, facilitar la actuación del pediatra y darle seguridad en sus actuaciones ante una patología todavía desconocida en los centros de salud.

Atención primaria

- Anamnesis completa y detallada.
- Exploración física exhaustiva.
- Analítica sanguínea que incluya:
 - Hemograma (anemia ferropénica [en el 50% de los pacientes]⁸ o de trastornos crónicos, leucocitosis y trombocitosis).

- Bioquímica (ferropenia e hipoalbuminemia en casos crónicos, como dato de gravedad).
- Coagulación. Debería ser normal para descartar coagulopatías.
- Reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, ferritina). Suelen estar elevados, pero que no lo estén no descarta la enfermedad¹⁴.
- Metabolismo de hierro. Tiende a estar bajo; la ferritina puede estar elevada o normal, al ser un reactante de fase aguda.
- Estudio de heces con coprocultivo, parásitos en heces y toxina *Clostridium difficile*. Deberían ser negativos, para descartar otras patologías.
- Estudio de sangre oculta en heces. Muy sensible pero muy poco específico^{8,19}.
- Si los resultados y la clínica (\pm exploración física) son compatibles, debe derivarse al paciente a un centro especializado lo antes posible²⁰.
- Calprotectina. La calprotectina fecal es muy útil a la hora de discriminar entre una patología orgánica y una funcional. En atención primaria no hay experiencia sobre su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico, dada su menor prevalencia, por lo que debe utilizarse con precaución. Debe tenerse en cuenta que la calprotectina aumenta ante la inflamación intestinal por cualquier causa.

Atención especializada

La endoscopia y la histología se consideran las pruebas de referencia en el diagnóstico de la EII^{1,21}. Los criterios de Oporto revisados en 2014²² se han desarrollado para el diagnóstico de la EIIp y proporcionar directrices hasta la fecha para la definición y el diagnóstico del espectro de esta enfermedad. El proceso diagnóstico completo debería incluir la realización de una colonoscopia completa con ileoscopia, una endoscopia digestiva alta, biopsias múltiples de todos los trayectos explorados y una exploración completa del intestino delgado.

Las alteraciones hematológicas y bioquímicas dependen de la actividad inflamatoria, de los trastornos de absorción y de las pérdidas intestinales. Aunque las pruebas de laboratorio pueden ser normales en presencia de inflamación, su alteración alerta sobre la necesidad de realizar estudios más amplios. Además del diagnóstico, sirven para monitorizar el seguimiento del paciente y detectar efectos adversos de los tratamientos. Por otro lado, se realizarán diversas pruebas de imagen que permitan establecer el diagnóstico y la estadificación de la enfermedad.

Tratamiento en atención especializada

El tratamiento de la EIIp se instaurará siempre desde el centro de atención especializada. Se abarcará un tratamiento farmacológico^{15,23-30}, que puede incluir aminosalicilatos, corticoides, inmunosupresores, terapias biológicas y antibióticos. Asimismo, es importante el soporte nutricional, la vitamina D y el calcio (tabla 2).

TABLA 2	Tratamiento en atención especializada	
	Enfermedad de Crohn ^{31,32}	Colitis ulcerosa ^{31,32}
	Inducción:	
	<ul style="list-style-type: none"> Nutrición enteral exclusiva 6-8 semanas (igual de eficaz que los corticoides, pero con menos efectos secundarios) Corticoides Fármacos biológicos: anticuerpos antifactor de necrosis tumoral α 	<ul style="list-style-type: none"> Corticoides Fármacos biológicos: anticuerpos antifactor de necrosis tumoral α Agentes 5-ASA (aminosalicílico)
	Mantenimiento:	
	<ul style="list-style-type: none"> Tiopurinas (azatioprina/6-mercaptopurina) Metotrexato Fármacos biológicos: anticuerpos antifactor de necrosis tumoral α 	<ul style="list-style-type: none"> Fármacos biológicos: anticuerpos antifactor de necrosis tumoral α Agentes 5-ASA (aminosalicílico)

Si el tratamiento médico no es suficiente, deberá plantearse el tratamiento quirúrgico.

Qué se puede esperar y cuándo consultar

El niño con EII precisa un contacto directo con un profesional de confianza, que sea el referente y coordinador de los distintos especialistas. Hay que tener en cuenta los aspectos preventivos a corto y largo plazo, como la dosis de radiación acumulada, la alteración de la densidad mineral ósea en la EC o el cáncer de colon en la CU³³.

Se deben incluir en la atención los factores psicológicos, sociodemográficos, sociales o familiares. El gastroenterólogo pediátrico y el equipo de atención primaria intentarán identificar en sus consultas los síntomas de los pacientes que pueden precisar psicoterapia, en especial bajo ánimo, baja autoestima, trastornos del sueño, ausencias escolares, retraimiento social, problemas o discusiones familiares frecuentes o alto nivel de estrés^{34,35}.

La información y la educación durante el seguimiento son importantes para facilitar la progresiva autonomía del adolescente en su transición a la vida adulta. Es importante asegurar la adherencia al tratamiento, especialmente durante la adolescencia, facilitándola con los tratamientos más simples y adaptados al paciente³⁶.

Apoyo en formación e información en atención primaria

Tras el diagnóstico de una EII, los pacientes y sus padres van a requerir información sobre una gran variedad de aspectos de la enfermedad, y quizás alguno de ellos lo plantee a su equipo de atención primaria. Los pacientes preguntan por fármacos y

efectos secundarios que pueden ir surgiendo. Todas estas medidas favorecerán el futuro autocuidado del paciente^{33,37}.

Infecciones y enfermedad inflamatoria intestinal

La respuesta a la vacunación es menor en estados de inmunosupresión, por lo que, si es posible, deberíamos vacunar a nuestros pacientes en el momento del diagnóstico; si no es posible, como norma general deberían haber pasado al menos 3 meses desde el fin del tratamiento corticoideo o hacerlo 10-14 días antes de empezar con fármacos inmunosupresores, evitando además llevarlo a cabo en situaciones de desnutrición. No hay que olvidar la contraindicación de administrar vacunas de microorganismos vivos o atenuados a pacientes inmunodeprimidos. Se recomienda la vacunación anual de la gripe a los pacientes pediátricos³⁸.

Tabaco y enfermedad inflamatoria intestinal

El tabaco es un factor ambiental importante en el desarrollo de la EII; ser fumador aumenta el riesgo de EC y disminuye el de CU. Seguir fumando aumenta el riesgo de cirugías, la necesidad de fármacos inmunosupresores, la aparición de recidivas y las recurrencias posquirúrgicas en la EC.

Debemos insistir a los pacientes con EC sobre la importancia de no iniciar el hábito tabáquico (en pacientes adolescentes), o abandonarlo en su caso. En la CU, los riesgos habituales asociados al tabaco son muy superiores a los posibles beneficios^{35,37}.

Alteración de la densidad mineral ósea

La prevalencia de osteoporosis en pacientes con EII es elevada. Es importante identificar mediante la realización de densitometrías óseas a los pacientes con un riesgo elevado de fractura, con el fin de instaurar medidas de prevención.

Se debe identificar a los pacientes con mayores factores de riesgo de osteopenia: pacientes con tratamientos corticoideos, desnutrición, historia personal de fracturas, enfermedad de larga duración, etc.³⁹.

El abandono del tabaco y el alcohol, realizar ejercicio físico y una ingesta adecuada de calcio y vitamina D son medidas efectivas para la prevención de fracturas, por lo que deben recordarse desde los niveles de atención primaria y especializada en las visitas del paciente³⁵.

Tumores y enfermedad inflamatoria intestinal

Existe una lógica preocupación sobre el posible efecto a largo plazo de los fármacos biológicos en el riesgo de desarrollar tumores, al poder bloquear mecanismos que puedan estar implicados en el control de células tumorales.

El empleo de fármacos tiopurínicos (azatioprina, 6-mercaptopurina) se ha relacionado con un aumento del riesgo de linfoma intestinal, especialmente en varones jóvenes, desencadenado por la primoinfección por el virus de Epstein-Barr (VEB) en pacientes sin contacto previo con él³⁹. Aun así, la incidencia global en estos casos es muy baja (3/1.000 pacientes tratados).

TABLA 3

Posibles problemas y soluciones en atención primaria

Problema	Posible causa	Solución	Observaciones
Dolor abdominal	Inicio de brote Pancreatitis (azatioprina) Causas habituales	Si toma azatioprina, valorar amilasa y lipasa Observar otros signos de brote; si persiste, control analítico	Si la exploración física concuerda con pancreatitis, derivar a urgencias Si se sospecha un brote agudo, derivar al paciente a la unidad de gastroenterología pediátrica
Fiebre	Lo más común son infecciones habituales Posible inicio de brote si se acompaña de sintomatología digestiva	Seguir protocolos habituales Si lleva tratamiento inmunosupresor, profilaxis de infecciones graves	En la práctica clínica no se observa un incremento sustancial de las infecciones
Diarrea	Gastroenteritis aguda Inicio de brote	Siempre recoger coprocultivo Si persiste más de 3-5 días o se acompaña de más síntomas, control analítico	Si se sospecha brote agudo, derivar al paciente a la unidad de gastroenterología pediátrica
Cefaleas, náuseas o vómitos	Reacciones adversas a los fármacos Hipertensión arterial secundaria a fármacos	Inicialmente tratar como paciente normal Siempre medir la presión arterial	Si son persistentes, y una vez descartadas otras causas, comunicar al especialista para valorar un cambio de tratamiento
Reacciones alérgicas	Reacción alérgica a fármacos	Se tratarán de forma aguda como cualquier reacción alérgica/anafilaxia Se suspenderá el fármaco causante	Se pondrá en conocimiento del médico especialista de inmediato y se valorará un cambio de tratamiento
Rectorragia	Probable inicio de brote Gastroenteritis	Recoger coprocultivo (con toxina <i>C. difficile</i>)	Contactar con la unidad de gastroenterología

Existe igualmente un riesgo de linfoma hepatoesplénico, sin relación con la primoinfección por el VEB (0,1/1.000 pacientes), que se ha relacionado con el uso concomitante de azatioprina y fármacos biológicos durante más de 2 años³⁹.

En un estudio recientemente publicado, en el que se efectuó un seguimiento de 5 años de media de 2.800 niños en tratamiento con infliximab, no se observó ningún aumento de tumores relacionados con infliximab, mientras que éstos sí aparecieron en relación con el uso de tiopurinas³⁹. Igualmente, en series más pequeñas de seguimiento de los primeros estudios en los que se empleaba adalimumab en niños, no se ha apreciado un aumento de tumores a los 5 años⁴⁰.

Con todos estos datos (aunque lógicamente no se dispone de estudios controlados a largo plazo para evaluar el riesgo en periodos más prolongados), consideramos que el beneficio de los fármacos biológicos cuando están indicados supera muy ampliamente esta ausencia de datos a largo plazo. En cuanto al uso de azatioprina, los riesgos asociados no impiden por el momento su prescripción⁴¹, si bien es cierto que debe monitorizarse a los pacientes, especialmente a los varones sin inmunidad para el VEB.

Motivos de consulta y soluciones

Los niños con EIIp pueden acudir a la consulta de atención primaria por motivos banales o habituales. En la tabla 3 se reco-

gen algunos de estos motivos, las causas que pueden producirlos y las soluciones recomendadas. ■

Bibliografía

1. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis: the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41: 1-7.
2. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2008; 135: 1.114-1.122.
3. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2008; 135: 1.106-1.113.
4. Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E; SPIRIT-IBD Working Group of Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): the SPIRIT Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19: 73-80.
5. Arcos-Machancoses JV, Donat-Aliaga E, Polo-Miquel B, Masip-Simó E, Ribes-Koninckx C, Pereda-Pérez A. Description and study of risk factors for the diagnostic delay of pediatric inflammatory bowel disease. *An Pediatr (Barc).* 2015; 82: 247-254.

6. Logan R. Faecal calprotectin for the diagnosis of inflammatory bowel disease. *BMJ*. 2010; 341: 3.636.
7. Schoepfer AM, Vavricka S, Safroneeva E, Fournier N, Manser C, Frei P, et al. Systematic evaluation of diagnostic delay in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64: 245-247.
8. Romeo Donlo M, Martínez Gómez MJ, Pizarro Pizarro I. Enfermedad inflamatoria intestinal: importancia del diagnóstico precoz. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2014; 16: 49-53.
9. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003; 32: 967-995.
10. Domènech Morral E. Marcadores serológicos en el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122: 138-139.
11. Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Griffiths A, Mack D, Bousvaros A, et al. The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 1.118-1.123.
12. Davis P, Grancher K, Lerer T, Justinich CJ, Markowitz J. Clinical outcome of ulcerative colitis in children. *J Pediatr*. 1996; 129: 81-88.
13. Turner D, Walsh CM, Benchimol EI, Mann EH, Thomas KE, Chow C, et al. Severe paediatric ulcerative colitis: incidence, outcomes and optimal timing for second-line therapy. *Gut*. 2008; 57: 331-338.
14. Medina Benítez E, Prieto Bozano G, Rodríguez Reynoso M, Suárez Cortina L. Protocolos diagnósticos y terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición en pediatría. Asociación Española de Pediatría, 2.ª ed. Madrid: Ergon, 2010.
15. Spray C, Debelle GD, Murphy MS. Current diagnosis, management and morbidity in paediatric inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr*. 2001; 90: 400-405.
16. Shikhare G, Kugathasan S. Inflammatory bowel disease in children. *Current trends*. *J Gastroenterol*. 2010; 45: 673-682.
17. Murphy MS. Management of bloody diarrhoea in children in primary care. *BMJ*. 2008; 336: 1.010-1.015.
18. Day AS, Ledder O, Leach ST, Lemberg DA. Crohn's and colitis in children and adolescents. *World J Gastroenterol*. 2012; 18: 5.862-5.869.
19. Sawczenko A, Sandhu B. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. 2003; 88: 995-1.000.
20. Timmer A, Behrens R, Buderus S, Findeisen A, Hauer A, Keller KM, et al. CEDATA-GPGE Study Group. Childhood onset inflammatory bowel disease: predictors of delayed diagnosis from the CEDATA German-language pediatric inflammatory bowel disease registry. *J Pediatr*. 2011; 158: 467-473.
21. Crandall WV, Margolis PA, Kappelman MD, King EC, Pratt JM, Boyle BM, et al. ImproveCareNow Collaborative. Improved outcomes in a quality improvement collaborative for pediatric inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2012; 129: 1.030-1.041.
22. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, De Ridder L, et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58: 795-806.
23. Gupta SK, Fitzgerald J, Corffie J, Pfeifferkorn M, Mollleston J, Corkins M. Comparison of serological markers of inflammatory bowel disease with clinical diagnosis in children. *Inflamm Bowel Dis*. 2004; 10: 240-244.
24. Hartman C, Berkowitz D, Weiss B, Shaoul R, Levine A, Adiv OE, et al. Nutritional supplementation with polymeric diet enriched with transforming growth factor- β 2 for children with Crohn's disease. *Isr Med Assoc J*. 2008; 10: 503-507.
25. Svolos V, Gerasimidis K, Buchanan E, Curtis L, Garrick V, Hay J, et al. Dietary treatment of Crohn's disease: perceptions of families with children treated by exclusive enteral nutrition, a questionnaire survey. *BMC Gastroenterol*. 2017; 17: 14.
26. Rosh JR, Lerer T, Markowitz J, Goli SR, Mamula P, Noe JD, et al. Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: 3.042-3.049.
27. Punati J, Markowitz J, Lerer T, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A. Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 18: 949-954.
28. Prieto G. Nuevos tratamientos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *An Pediatr Contin*. 2003; 1: 30-32.
29. Kovács M, Müller KE, Papp M, Lakatos PL, Csöndes M, Veres G. New serological markers in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 4.873-4.882.
30. Lahad A, Weiss B. Current therapy of pediatric Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015; 6: 33-42.
31. Kammermeier J, Morris MA, Garrick V, Furman M, Rodrigues A, Russell RK; ESPGHAN IBD Working Group. Management of Crohn's disease. *Arch Dis Child*. 2016; 101(5): 475-480.
32. Fell JM, Muhammed R, Spray C, Crook K, Russell RK; ESPGHAN IBD Working Group. Management of ulcerative colitis. *Arch Dis Child*. 2016; 101(5): 469-474.
33. Medina Benítez E. Estrategias para optimizar el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica en el siglo XXI. *Enfermedad Inflamatoria al Día*. 2013; 11(3).
34. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003; 32: 967-995.
35. Riestra Menéndez S, De Francisco García R, Pérez-Martínez I. Manejo extrahospitalario de la enfermedad inflamatoria intestinal: papel de atención primaria. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2012; 11: 293-300.
36. Bishop J, Lemberg DA, Day A. Managing inflammatory bowel disease in adolescent patients. *Adolesc Health Med Ther*. 2014; 5: 1-13.
37. Nicholas DB, Otley A, Smith C, Avolio J, Munk M, Griffiths AM. Challenges and strategies of children and adolescents with inflammatory bowel disease: a qualitative examination. *Health Qual Life Outcomes*. 2007; 5: 28.
38. Campins M, Cossio Y, Martínez X, Borrueal N. Vaccination of patients with inflammatory bowel disease. *Practical recommendations*. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013; 105: 93-102.
39. Hyams JS, Dubinsky MC, Baldassano RN, Colletti RB, Cucchiara S, Escher J, et al. Infliximab is not associated with increased risk of malignancy or hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017; 152: 1.901-1.914.
40. Faubion WA, Dubinsky M, Ruemmele FM, Escher J, Rosh J, Hyams JS, et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in pediatric patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23: 453-460.
41. Navas López VM. Biológicos, tiopurínicos y riesgo de malignización. ¿Es momento de cambiar nuestra práctica clínica? *Evid Pediatr*. 2017; 13: 60.

Envío de manuscritos

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

1. Los trabajos deberán ser enviados para su publicación a Acta Pediátrica Española, Ediciones Mayo, S.A. Aribau, 168-170, 5.º 08036 Barcelona (actapediatrica@edicionesmayo.es). Los trabajos se remitirán por correo electrónico o en soporte digital, indicando el procesador de textos utilizado.
2. Los trabajos serán evaluados para su publicación siempre en el supuesto de no haber sido ya publicados, aceptados para publicación o simultáneamente sometidos para su evaluación en otra revista. Los originales aceptados quedarán en propiedad de la revista y no podrán ser reimpresos sin permiso de *Acta Pediátrica Española*.
3. La Secretaría acusará recibo de los originales e informará de su aceptación. Asimismo, y cuando lo estime oportuno el Consejo Editorial, serán propuestas modificaciones, debiendo los autores remitir el original corregido en un plazo de 15 días a partir de la recepción del citado informe.

Secciones de la revista

Originales

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

Originales breves (Notas clínicas)

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

Revisiones

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

Editorial

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

Otras secciones

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

Presentación y estructura de los trabajos

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

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

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

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

- **Resumen y palabras clave.** Este apartado no debe exceder de las 250 palabras y debe estar estructurado en subapartados en los que se detallarán el motivo y objetivos del trabajo (introducción), la metodología empleada (pacientes y métodos), los principales resultados obtenidos (resultados) y las conclusiones extraídas de dichos hallazgos. El número de palabras clave estará comprendido entre 3 y 5.
- **Introducción.** Comprende el contexto o antecedentes del estudio, sus principales objetivos. Se aportarán las referencias estrictamente necesarias y no se incluirán datos o conclusiones del estudio realizado.
- **Pacientes y métodos.** En este apartado se aporta la selección y descripción de los individuos experimentales u observados; la información técnica relativa a los procedimientos empleados y los métodos estadísticos utilizados. Se recomienda definir los términos estadísticos, abreviaciones y la mayoría de símbolos, así como especificar el *software* utilizado.

- Resultados. Presentarlos siguiendo una secuencia lógica en el texto, referenciando tablas y figuras, y destacando en primer lugar los hallazgos más importantes. No repetir en el texto los datos aportados en las tablas o ilustraciones.
- Discusión. Destacar los aspectos nuevos e importantes del estudio sin repetir lo ya detallado en los apartados de introducción y resultados.
- Conclusiones. Relacionar las conclusiones con los objetivos del estudio, evitar hacer afirmaciones rotundas y sacar conclusiones que no estén debidamente respaldadas por los datos.

Bibliografía. Las citas bibliográficas se presentarán según el orden de aparición en el texto, correlativamente y en números volados, vayan o no acompañadas del nombre de los autores en el texto. Los títulos de las revistas deben abreviarse conforme al estilo del *Index Medicus* (el listado de abreviaturas puede obtenerse en <http://www.nlm.nih.gov>). Las referencias bibliográficas se presentarán según las normas de Vancouver (disponibles en <http://www.icmje.org>). A continuación se ofrecen algunos ejemplos:

– Artículos de revista

Aizawa Y, Chinusi M, Naitho N, Kusano Y, Kitazawa H, Takahashi K, et al. Catheter ablation with radiofrequency current of ventricular tachycardia originating from the right ventricle. *Am Heart J.* 1993; 125: 1.269-1.275.

– Libro completo

Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology. From cell to bedside*, 2.^a ed. Filadelfia: WB Saunders Company, 1995.

– Capítulo de libro

Klein LS, Miles WM, Mitrani R, Rardon DP, Zipes D. Ablation of ventricular tachycardia in patients with structurally normal hearts. En: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology. From cell to bedside*, 2.^a ed. Filadelfia: WB Saunders Company, 1995; 1.518-1.523.

Ilustraciones. Se podrán publicar en blanco y negro; si se utilizan fotografías de personas identificables, es necesario tener la autorización para su publicación. Las microfotografías deben incluir escala de medidas. Si las ilustraciones son originales sobre papel o transparencia, las fotos tienen que ser de buena calidad, bien contrastadas. No remita fotocopias. Las ilustraciones deben numerarse correlativamente según el orden de aparición en el texto, y en el reverso debe hacerse constar el nombre del primer autor y la orientación de las mismas.

Ilustraciones digitales. Si puede aportar las ilustraciones en formato digital, es recomendable utilizar formato bmp, jpg o tiff a 300 dpi (puntos por pulgada). Si las figuras no son originales, aun cuando cite la procedencia o las modifique, debe obtener permiso de reproducción del autor o de la editorial donde se publicaron originalmente.

Leyendas de las ilustraciones. Mecanografiar las leyendas de las ilustraciones en una página aparte, con los números arábigos correspondientes a las ilustraciones. Cuando se usan símbolos, flechas, números o letras para identificar partes de las figuras, deberán identificarse y explicarse claramente en la leyenda.

Tablas. Se mecanografiarán en hoja aparte, numerándose por orden de aparición en el texto y acompañadas de un breve título. Al pie de la tabla se explicarán las abreviaturas utilizadas, así como otras cuestiones explicativas, fuentes, etc.

Abreviaturas y símbolos. Deben utilizarse los menos posibles, adaptándose a la nomenclatura internacional. Excepto en las unidades de medida, en el resto de casos las abreviaturas deberán ir precedidas del nombre completo entre paréntesis la primera vez que se utilicen en el texto. ■

Caso clínico de enfermedad de Fabry

I. Vitoria Miñana, P. Correcher Medina
Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Resumen

La enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad hereditaria y progresiva de almacenamiento lisosómico que puede comprometer la vida del paciente y cuyo diagnóstico suele dilatarse en el tiempo debido a una inadecuada identificación de las manifestaciones clínicas. Se describe un caso clínico de EF diagnosticado en edad pediátrica, cuyos principales síntomas experimentados durante la infancia eran daño neuropático, problemas gastrointestinales, hipohidrosis e intolerancia al frío y al calor. Tras iniciar terapia enzimática sustitutiva (TES) a los 14 años, el paciente experimentó una mejoría clínica en los diferentes síntomas que padecía, y las concentraciones de liso-GL3 en plasma disminuyeron de manera considerable. Ello sugiere que la TES podría enlentecer la progresión de la enfermedad e incluso favorecen la remisión de algunas manifestaciones clínicas en estos pacientes, con la mejora del pronóstico a largo plazo. Una detección precoz de la enfermedad y un inicio temprano del tratamiento son fundamentales para una mayor efectividad del mismo.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Enfermedad de Fabry, infancia, tratamiento enzimático sustitutivo

Abstract

Title: Clinical case study of Fabry disease

Fabry disease (FD) is a hereditary, progressive lysosomal storage disorder that can threaten the patient's life and diagnosis of which is often slow because of poor identification of the clinical symptoms. A clinical case of FD diagnosed at paediatric age is described here. The main symptoms experienced during childhood were neuropathic damage, gastrointestinal problems, hypohidrosis and intolerance of heat and cold. After starting enzyme replacement therapy (ERT) at 14 years old, the patient experienced a clinical improvement in the different symptoms suffered, and plasma lyso-GL3 levels fell considerably. It suggests that ERT currently could offer the possibility of delaying the progression of the illness and even encourage the emission of some clinical symptoms in these patients, with an improved long-term prognosis. Early detection of the disease and starting treatment early are essential to ensure greater effectiveness.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Fabry disease, infancy, enzyme replacement therapy

Introducción

La enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad hereditaria y progresiva de almacenamiento lisosómico, ligada al cromosoma X, y causada por mutaciones en el gen *GLA*. Estas mutaciones originan una deficiencia de la enzima lisosomal alfa-galactosidasa-A, provocando una acumulación de glucoesfingolípidos en diferentes tipos celulares, y causando complicaciones que pueden ser mortales¹⁻⁴.

El almacenamiento lisosómico de glucoesfingolípidos, que típicamente son globotriaosilceramidas (GL3), y su forma deacetilada, las globotriaosilfosfingosinas (liso-GL3), provoca una cascada de eventos que comienza con una disfunción de los procesos metabólicos básicos en la célula, y progresa en muerte celular, eventos inflamatorios y disfunción progresiva

de los órganos principales^{1,4}. La liso-GL3 es de particular interés, ya que el incremento relativo de los niveles circulantes de esta molécula en los pacientes con EF, en comparación con los controles sanos, es muy superior al incremento de GL3. Por tanto, se ha planteado que la evaluación de la liso-GL3 circulante puede utilizarse para respaldar la patogenicidad de una mutación de *GLA*⁵.

Existen dos fenotipos diferentes de la EF: el fenotipo «clásico», de aparición temprana en la edad pediátrica e implicación multiorgánica, y el fenotipo de aparición tardía, con afectación predominantemente cardíaca². Todos los varones desarrollan la enfermedad, mientras que en las mujeres la inactivación aleatoria del cromosoma X origina un espectro de fenotipos que varían entre asintomáticos y trastornos tan graves como en los varones⁵. La incidencia es de 1/22.750 y

Correspondencia: I. Vitoria Miñana. Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Universitario La Fe. Avda. de Fernando Abril Martorell, 126. 46026 Valencia. Correo electrónico: vitoria_isi@gva.es

1/1.390 varones en los fenotipos clásico y tardío, respectivamente².

En el fenotipo clásico, los primeros síntomas en aparecer son el daño neuropático crónico y los episodios de dolor severos, que empiezan típicamente durante la infancia². Otras manifestaciones tempranas comunes son la hipohidrosis, la intolerancia al frío o al calor, los angioqueratomas, los trastornos gastrointestinales (hinchazón, diarrea, dolor abdominal) y las opacidades asintomáticas características de la córnea^{1,2,4,6}. Las complicaciones orgánicas sintomáticas renales, cardíacas o del sistema nervioso central, así como la pérdida de audición, aparecen normalmente en la edad joven adulta, acortando la esperanza de vida^{2,5}.

El amplio intervalo que suele haber entre la aparición de los síntomas de la EF y un diagnóstico correcto se debe a una inadecuada identificación de las manifestaciones clínicas. A pesar de que la terapia enzimática sustitutiva (TES) ha demostrado ser eficaz y segura, podría ser aún más efectiva si se administrara en etapas más tempranas de la enfermedad⁷. El diagnóstico de la EF suele incluir los siguientes pasos: sospecha diagnóstica, demostración del defecto enzimático, demostración del defecto genético, evaluación de la carga de la enfermedad, evaluación de la gravedad de los signos y síntomas y estudio familiar. La demostración de unos niveles muy bajos de alfa-galactosidasa constituye la base para el diagnóstico de la EF en varones. Sin embargo, en mujeres, una actividad enzimática normal no excluye dicha enfermedad. Una actividad inferior al 1% de lo normal es diagnóstica de EF. Una actividad superior, normalmente entre el 1 y el 10%, puede observarse también en varones con enfermedad de comienzo tardío. El diagnóstico deberá confirmarse genéticamente. El enfoque estándar inicial es la secuenciación de los exones y de los límites intron-exones. Si se apreciara normalidad genética, pero la actividad

enzimática fuera muy baja, deberían realizarse pruebas genéticas suplementarias para excluir grandes deleciones o defectos genéticos más complejos⁵.

Caso clínico

Se describe retrospectivamente el caso clínico de un varón de 16 años con EF, diagnosticado al mes de vida debido a los antecedentes familiares, y remitido al hospital a la edad de 14 años. Es un paciente con antecedentes familiares de EF por parte materna (figura 1). El abuelo, diagnosticado de EF, falleció a los 56 años, sin haber recibido TES. La madre, con EF, está en tratamiento con agalsidasa beta desde 2012; los estudios cardiológico y oftalmológico resultaron normales, y presenta albuminuria. El padre, fallecido a los 48 años, tenía infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y había sido operado de colesteatoma.

No presenta antecedentes personales de interés (embarazo controlado y sin incidencias; parto hospitalario vaginal y eutócico; peso de 2.800 g y 48 cm de longitud al nacer; lactancia artificial y alimentación complementaria sin incidencias; calendario vacunal correcto; desarrollo psicomotor normal; buen rendimiento escolar y relaciones normales con sus compañeros). Dados los antecedentes familiares reseñados, se le realizó el diagnóstico de EF al mes de vida por medición de la actividad enzimática de alfa-galactosidasa-A (no detectable) y estudio genético del gen *GLA*, donde se encontró una mutación en hemizigosis relacionada con la enfermedad: c.155G>A (p.Cys52Tyr).

A los 14 años de edad, el paciente fue remitido para valorar el inicio de TES (la primera visita se realizó el 14 de enero de 2016). Según la historia clínica, en los años anteriores el pa-

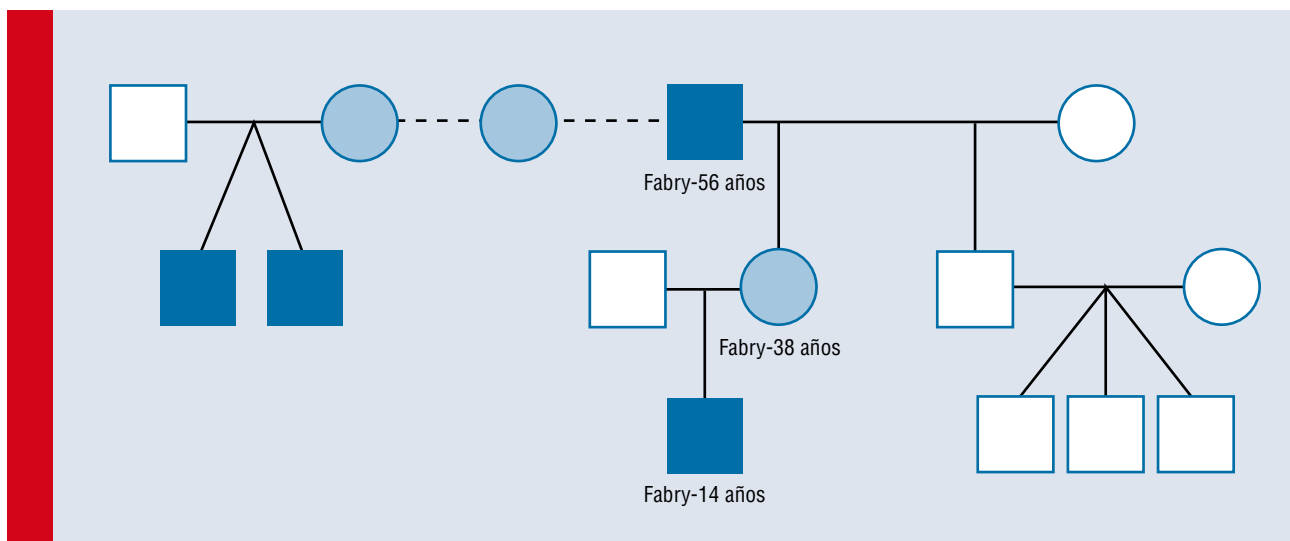


Figura 1. Genealogía familiar del paciente

ciente había experimentado diversos síntomas relacionados con la enfermedad. Tuvo varios episodios de neuropatía dolorosa (acroparestesias de manos y pies); a los 4-5 años refería que se le dormían las manos, y a los 7-8 años refería la aparición de dolor en las manos y los pies (como pinchazos), todos los meses, aunque no todos los días. Estos episodios eran más frecuentes en verano; el dolor no se irradiaba y se asociaba a una sensación de hormigueo. Iba a natación, pero dejó de ir porque notaba que se le dormían las piernas.

Desde los 2 años refiere deposiciones líquidas (4-5 al día) que le duran 1-2 días, de periodicidad mensual y que suelen acompañarse de dolor abdominal periumbilical. Además, presenta episodios de dolor abdominal periumbilical de tipo cólico de una duración menor de 5 minutos, varios días al mes, sin relación horaria ni acompañado de deposiciones blandas. También padece hipohidrosis; desde pequeño sus padres han notado que apenas suda y muestra intolerancia al calor. Con el calor, sobre todo en verano, presenta cefalea, rubefacción facial y cansancio. Padece fiebres sin motivo explicable en los primeros años de vida, y desde los 7-8 años suele tener febrícula en verano. Sólo realiza ejercicio físico en el colegio, pues se cansa mucho.

Además, el paciente realiza un seguimiento en consultas de infectología tras haberle sido diagnosticado a los 3 años de edad una infección por el VIH, en el contexto de adenopatías cervicales con anemia; durante el seguimiento apareció además una infección por el virus herpes zóster. Recibe terapia antirretroviral y tiene un buen control de la enfermedad. La última carga viral fue de VIH-1 <20 copias/mL.

Los datos obtenidos de la exploración física realizada al paciente tras la remisión al hospital se muestran en la tabla 1.

Tras realizar una valoración del dolor mediante la escala visual analógica (EVA), el dolor que el paciente refiere se clasifica como leve-moderado (grado 2-4).

Para la valoración de la calidad de vida se utilizaron dos cuestionarios. En el cuestionario Child Health Questionnaire (CHQ-PF50), los datos que la madre destacaba como más preocupantes, por afectar a la calidad de vida de su hijo, eran el bienestar emocional y la capacidad de aprendizaje. En el cuestionario Pediatric Quality of Life (13-18 años), los datos más destacables eran sentirse cansado, no poder hacer lo mismo que los otros niños y dificultad para dormir. Los resultados de las exploraciones complementarias realizadas se muestran en la tabla 2.

Desde octubre de 2016, el paciente es tratado con agalsidasa beta 1 vez cada 2 semanas en hospital de día, administrándole el fármaco i.v. en una dosis de 1 mg/kg/día.

Pasado 1 año, las concentraciones de liso-GL3 en plasma eran de 12 ng/mL (valores normales [VN] <5), y pasados 2 años de 9,6 ng/mL (VN <5). Al año del inicio de la TES, se normaliza el filtrado glomerular persistiendo la ausencia de microalbuminuria.

TABLA 1

Parámetros y valoraciones correspondientes de la exploración física realizada al paciente tras la remisión al hospital

Parámetro	Valoración
Peso	40,8 kg (P16; -1, 01 DE)
Talla	160,5 cm (P38; -0,31 DE)
Índice de masa corporal	15,84 (P14; -1,06 DE)
Presión arterial	110/68 mmHg (P75/P75 de talla)
Estado general	Bueno
Dificultad respiratoria	No
Auscultación cardiopulmonar	Normal
Abdomen	Blando, depresible, sin masas ni megalias
Neurológico	Tono y reflejos normales
Piel	Manchas hipocrómicas en la región lateroposterior derecha del tórax, relacionadas con cicatriz de herpes zóster. No presenta otras manchas cutáneas ni angioqueratomas. Piel seca generalizada
Pubertad	Estadio II de Tanner
DE: desviación estándar.	

En cuanto a la evolución clínica, el paciente ha presentado una mejoría del dolor abdominal y no padece episodios diarreicos. Además, ha experimentado una mejoría del dolor en las manos, una mejor tolerancia al frío y al calor, y un menor cansancio al caminar o nadar.

Discusión

La EF puede estar causada por más de 800-900 defectos diferentes del gen *GLA*^{5,8}. Los defectos más comunes son las mutaciones puntuales, que originan sustituciones de aminoácidos o bloqueos de los codones. Sin embargo, también pueden producirse delecciones mayores, o defectos genéticos más complejos, como los mosaicismos. La mayoría de estas mutaciones son propias y específicas de familias individuales, y existe una gran variabilidad inter/intrafamiliar en cuanto a las manifestaciones clínicas⁹. El defecto genético da lugar a una baja actividad de la alfa-galactosidasa-A intralisosomal, que en la EF clásica se estima normalmente en <1% de la actividad enzimática normal. Se puede encontrar una mayor actividad enzimática en la EF de comienzo tardío. En las mujeres, la inactivación aleatoria del cromosoma X puede dar lugar a una actividad enzimática general normal. Sin embargo, las células femeninas individuales pueden mostrar una ausencia enzimática completa⁵.

TABLA 2

Exploraciones complementarias	
Parámetro	Valoración
Marcadores de actividad EF: • GL3 en plasma • Liso-GL3 en plasma • GL3 en orina	8,7 µg/mL (VN <7) 39,9 ng/mL* (VN <5) 767 µg/mmol creatinina (VN <81)
ECG	Ritmo sinusal. Conducción AV normal. Trazado normal
Ecocardiografía	Retorno venoso sistémico y pulmonar normal, sin cortocircuitos. Válvulas AV y sigmoideas normales. Ambos ventrículos de tamaño y función normales. Arco aórtico izquierdo normal. VD: 15 mm. VI (D): 50 mm. VI (S): 34 mm. Septo: 20 mm
Estudio Holter	Ritmo sinusal auricular durante todo el registro. Frecuencia cardíaca media de 62 lpm, con mínima de 32 lpm, correspondiente a bradicardia sinusal nocturna, y máxima de 135 lpm, correspondiente a taquicardia sinusal. No aparecen pausas significativas ni arritmias. No refiere síntomas
Ecografía abdominal	No se aprecia hepatoesplenomegalia. Buena diferenciación corticomedular renal, sin hallazgos patológicos significativos
RM cerebral	Sistema ventricular y espacios pericerebrales de carácter normal. En el parénquima cerebral, cerebeloso y el tronco encefálico no se observan alteraciones morfológicas o cambios de señal
Oftalmología	Agudeza visual de 0,9. En el ojo izquierdo se observan depósitos epiteliales en forma de una única línea (inicio de córnea <i>verticillata</i>)
Nefrología: • FG • Proteinuria • Microalbuminuria	90 mL/min/1,73 m ² (cistatina C) (VN >100) 7-10 mg/m ² /h (VN <4) <0,3 mg/dL
Biopsia renal (junio de 2016)	Microscopía óptica: • Glomérulos. En todos ellos se observa una expansión leve del mesangio, a expensas de unas células con citoplasma espumoso. Las luces capilares son patentes, y se observa de forma aislada la presencia de polimorfonucleares, sin trombos. La cápsula de Bowman es lisa, regular y no presenta engrosamiento. No se observan focos de esclerosis, sinequias ni extracapilaridad • Arteriolas. Sin alteraciones histológicas significativas • Intersticio y túbulos. No hay infiltrado inflamatorio, fibrosis ni edema intersticial. En los túbulos, sobre todo en los distales, se observan células del epitelio tubular con citoplasma espumoso. No se asocia a cambios atróficos ni a alteración de la membrana basal Microscopía electrónica: • Existencia de numerosos cuerpos densos laminares, que a menudo presentan una configuración laminar concéntrica, dibujando figuras pseudomiélicas. Estos depósitos densos se sitúan fundamentalmente en los podocitos de los glomérulos, pero son también visibles en las células endoteliales de capilares alojados en el intersticio renal, en el epitelio tubular y también en las propias células endoteliales glomerulares
AV: auriculoventricular; ECG: electrocardiograma; EF: enfermedad de Fabry; FG: filtrado glomerular; RM: resonancia magnética; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; VN: valores normales. *Al inicio del tratamiento.	

Es necesaria una correcta comprensión de la patogenia para establecer un diagnóstico correcto y un tratamiento óptimo⁵. El diagnóstico de la EF es complicado. De hecho, el tiempo medio que transcurre entre la aparición de los síntomas y el momento del diagnóstico es de unos 20 años⁵. El proceso de detección y diagnóstico podría agilizarse significativamente teniendo una historia clínica y familiar detallada, y prestando especial atención a la posible presencia de síntomas no específicos⁹.

La aparición a principios del siglo XXI de la TES revolucionó el tratamiento de la EF⁵; antes las opciones terapéuticas se limitaban básicamente al uso de la carbamazepina y la fenitoína para aliviar los síntomas de dolor neuropático¹⁰.

Conceptualmente, las manifestaciones de la EF proceden del desarrollo secuencial de tres trastornos relacionados,

aunque en último término independientes, cada uno de los cuales requiere un enfoque terapéutico específico. El primero de ellos es la deficiencia enzimática, que se trata actualmente mediante TES. El segundo es el daño tisular, que requiere enfoques terapéuticos adyuvantes específicos además de la TES, a fin de minimizar los síntomas y prevenir la progresión no específica del daño tisular. El tercero es el fallo orgánico, que puede requerir una terapia de sustitución renal, como diálisis o trasplante renal, o trasplante cardíaco, además de la TES⁵.

La TES ofrece actualmente la posibilidad de enlentecer la progresión de la enfermedad, e incluso la remisión de algunas manifestaciones clínicas en estos pacientes, con la mejora del pronóstico a largo plazo¹¹. Es una terapia generalmente bien tolerada, cuyos efectos adversos más comunes son los

relacionados con la terapia de infusión¹². A pesar de que ha demostrado ser eficaz y segura, la TES podría ser aún más efectiva si se administrara en etapas más tempranas de la enfermedad^{2,7}. El impacto de la terapia depende directamente tanto de factores intrínsecos del propio paciente y de la enfermedad, como del momento de iniciación del tratamiento³.

Dado que la EF puede causar daños en diferentes órganos del cuerpo humano, la aproximación terapéutica para cada paciente debería ser multidisciplinaria e individualizada, integrada en un plan médico adecuado a las necesidades del paciente³.

Conclusiones

Se presenta un caso clínico de EF diagnosticado en la edad pediátrica (al primer mes de vida), que, tras iniciar TES a los 14 años, en la dosis recomendada, experimentó una mejoría clínica en los diferentes síntomas que padecía. Pasados 2 años desde el inicio de la terapia, las concentraciones de liso-Gl3 en plasma habían disminuido de 39,9 a 9,6 ng/mL.

La evolución clínica y analítica de este caso sugiere que implementar la TES durante la edad pediátrica podría no sólo mejorar el estado físico y la calidad de vida del paciente, sino además prevenir la evolución de la enfermedad hacia daños orgánicos mayores. Por ello, es de vital importancia realizar un estrecho seguimiento del paciente.

Agradecimientos

Eladio Ruiz (Cardiología Infantil), Eva López (Infectología), Elena Román (Nefrología Infantil), Lucía Monfort (Neuropediatría-Hospital Clínico de Valencia), Juan Aviñó (Oftalmología) e Isabel González (Reumatología Infantil). ■■■

Bibliografía

1. Laney DA, Peck DS, Atherton AM, Manwaring LP, Christensen KM, Shankar SP, et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. *Genet Med*. 2015; 17: 323-330.
2. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Molt Genet Metab*. 2018; 123: 416-427.
3. Wanner C, Arad M, Baron R, Burlina A, Elliot PM, Feldt-Rasmussen U, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Molt Genet Metab*. 2018; 124: 189-203.
4. Spada M, Baron R, Elliot PM, Falissard B, Hilz MJ, Monserrat L, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in paediatric patients with Fabry disease: a systematic literature review by a European panel of experts. *Molt Genet Metab*. 2019; 126: 212-223.
5. Ortiz A, Sánchez-Niño MD. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Fabry. *Med Clin (Barc)*. 2017; 148: 132-138.
6. Zar-Kessler C, Karaa A, Sims KB, Clarke V, Kuo B. Understanding the gastrointestinal manifestations of Fabry disease: promoting prompt diagnosis. *Ther Adv Gastroenterol*. 2016; 9: 626-634.
7. Marchesoni CL, Roa N, Pardal AM, Neumann P, Cáceres G, Martínez P, et al. Misdiagnosis in Fabry disease. *J Pediatr*. 2010; 156: 828-831.
8. Cairns T, Müntze J, Gernert J, Spingler L, Nordbeck P, Wanner C. Hot topics in Fabry disease. *Postgrad Med J*. 2018; 94: 709-713.
9. Ellaway C. Paediatric Fabry disease. *Transl Pediatr*. 2016; 5: 37-42.
10. McDermot J, McDermot KD. Neuropathic pain in Anderson-Fabry disease: pathology and therapeutic options. *Eur J Pharmacol*. 2001; 429: 121-125.
11. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis*. 2015; 10: 36.
12. Keating GM, Simpson D. Agalsidase beta: a review of its use in the management of Fabry disease. *Drugs*. 2007; 67: 435-455.

Diferentes dosis de fentanilo para realizar endoscopias digestivas altas en respiración espontánea: efectos en las necesidades de propofol y en el valor del índice bispectral

F.J. Alados-Arboledas¹, M.P. Millán-Bueno², A.M. Arévalo-Garrido³, J. de la Cruz Moreno¹, M.A. Pérez-Parras³

¹Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. UGC de Pediatría. ²UGC de Anestesiología y Reanimación.

³Sección de Gastroenterología Pediátrica. UGC de Pediatría. Complejo Hospitalario de Jaén

Resumen

Introducción: Para realizar una endoscopia digestiva alta (EDA), una combinación farmacológica muy empleada es la analgosedación intravenosa con hipnóticos y opioides. El objetivo de esta revisión es analizar la evolución en nuestro hospital de dicha técnica durante el periodo 2011-2017.

Pacientes y método: Estudio retrospectivo de serie de casos de pacientes entre 1 y 14 años de edad que precisaron EDA diagnóstica. El protocolo de sedación se realizó con fentanilo y propofol. Se estudiaron tres dosis diferentes de fentanilo (1, 1,5 y 2 µg/kg). El objetivo fue valorar el efecto de incrementar la dosis de fentanilo sobre las necesidades de propofol y el índice bispectral (BIS).

Resultados: De los 155 pacientes incluidos, 61 se asignaron al grupo F1, 28 al F1.5 y 66 al F2. Los tres grupos no fueron homogéneos respecto a la edad y el peso, aunque sí respecto a la distribución por sexos. La dosis de propofol fue significativamente menor en los grupos F1.5 y F2 en comparación con el F1. El valor del BIS fue significativamente mayor en el grupo F2 que en el F1, pero no respecto al F1.5.

Conclusiones: Cuando se efectúa una analgosedación con fentanilo y propofol en una EDA, los pacientes que reciben una dosis mayor de fentanilo (1,5 µg/kg) precisan menos propofol y tienen un grado de sedación (medido por BIS) menor. El aumento de fentanilo a 2 µg/kg no parece tener ventajas respecto a la dosis de 1,5 µg/kg.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Analgosedación, propofol, endoscopia digestiva alta, fentanilo, índice bispectral

Abstract

Title: Different fentanyl dosages used for upper gastrointestinal endoscopy (UGE) in spontaneous breathing patients: Effects in propofol requirements and bispectral index scores (BIS)

Introduction: Intravenous analgosedation with a combination of both hypnotics and opioids is often used for upper gastrointestinal endoscopy.

Patients and method: Case reports retrospective study of children aged 1 to 14 yr who required diagnostic UGE. Intravenous analgosedation protocol was accomplished with fentanyl plus propofol. Three different fentanyl doses are compared: 1, 1.5 and 2 µg/kg. The objective was to assess the effect that different fentanyl dosages produce in propofol requirements and BIS level for effective sedation in UGE. The main variables were propofol total dose adjusted to body weight and effective BIS level at execution of UGE.

Results: 155 patients met the inclusion criteria. F1 group, 61 patients; F1.5, 28, and F2, 66. They were not homogeneous regarding age nor weight; sex distribution was homogeneous instead. Propofol total dose was significant lower in both F1.5 and F2 compared to the F1 group. BIS was significant higher in F2 group relating to F1 group, but there wasn't significant difference between F2 and F1.5 groups.

Conclusions: When an analgosedation protocol for UGE in spontaneous breathing pediatric patients is accomplished with a combination of fentanyl and propofol, lesser amount of propofol is needed with 1.5 µg/kg fentanyl dose (in comparison with 1 µg/kg) and less sedation level (measured by BIS) is necessary. Higher fentanyl dose (2 µg/kg) does not seem to have advantages respect to 1.5 µg/kg.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Analgosedation, propofol, upper gastrointestinal endoscopy, fentanyl, bispectral index

Introducción

La endoscopia digestiva alta (EDA) en el paciente pediátrico se suele realizar con sedación profunda y con monitorización adecuada, en el ámbito de la unidad de cuidados intensivos pediátrica (UCIP) o en quirófano^{1,2}. Existen distintos enfoques farmacológicos, aunque la vía intravenosa (i.v.) es la más empleada por los médicos no anestesiólogos¹⁻³. Dicha técnica asocia fármacos hipnóticos y analgésicos. De las diferentes combinaciones, la de propofol con fentanilo reúne unas características que la hacen preferible a otras: el propofol produce una hipnosis muy confortable para el paciente, sin alucinaciones, y su vida media relativamente corta lo hace muy útil en procedimientos de corta duración³⁻⁷. El fentanilo permite disminuir la dosis necesaria de propofol para la realización de procedimientos invasivos y mejora el grado de confort del paciente⁸⁻¹¹. Habitualmente, el fentanilo se administra en bolo en dosis única (1 µg/kg) y posteriormente se induce la hipnosis con propofol (bolo de 1-2 mg/kg) y una perfusión de 4-10 mg/kg/h¹⁻⁷, aunque en algunos trabajos también se ha administrado fentanilo en dosis de 2 µg/kg⁷.

En nuestra UCIP, desde 2005 se realizan EDA diagnósticas. Se ha introducido la monitorización del índice bispectral (BIS) desde 2011 y se dispone de gafas nasales para monitorización de dióxido de carbono espirado desde 2015.

El objetivo de este trabajo es valorar cómo afecta el aumento de la dosis de fentanilo a las necesidades de propofol para la realización de la EDA, y si existen diferencias en el grado de sedación medido por BIS que precisan los pacientes.

Pacientes y método

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de casos. Los pacientes sometidos a EDA diagnóstica durante el periodo comprendido entre noviembre de 2011 y marzo de 2017 se agruparon en tres cohortes según la dosis de fentanilo i.v. administrada. Las cohortes se denominaron F1, F1.5 y F2, según si la dosis recibida era de 1, 1,5 o 2 µg/kg, respectivamente. El grupo F1 había sido publicado anteriormente¹². Tras una revisión de la literatura, se decidió aumentar la dosis de fentanilo de forma gradual, inicialmente a 1,5 µg/kg (cohorte F1.5) y posteriormente a 2 µg/kg (cohorte F2), concretamente desde septiembre de 2014 hasta agosto de 2015 a 1,5 µg/kg, y desde septiembre de 2015 hasta la finalización en marzo de 2017 a 2 µg/kg.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y de Ensayos Clínicos e Investigación del hospital, según los principios de la declaración de Helsinki. Se obtuvo la autorización de los padres de los individuos participantes.

Se tomó como referencia la población pediátrica (niños menores de 14 años) de la provincia de Jaén.

La población diana del estudio debía cumplir los siguientes criterios de selección:

1. Criterios de inclusión: edad mayor de 12 meses y menor de 180 meses, y necesidad de realización de EDA; las patologías médicas incluidas fueron, entre otras, la sospecha de enfermedad celiaca y la dispepsia.
2. Criterios de exclusión: estar cursando un proceso febril en el momento de realizar la EDA, cuadro de infección de las vías respiratorias en la semana previa, presencia de sibilancias el mismo día, crisis asmática la semana previa, pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, pacientes con clasificación de riesgo anestésico ASA III o IV, endoscopia digestiva alta realizada para extracción de cuerpo extraño o por ingesta de cáustico.

Método

El organigrama de trabajo fue el siguiente:

1. Información a los padres/representantes legales del procedimiento invasivo que se iba a realizar y petición de los consentimientos informados para su realización y para la sedación. Información sobre el periodo de ayuno necesario (*nil per os*).
2. Solicitud de estudio analítico (hemograma, bioquímica básica y coagulación).
3. Ingreso programado en ayunas en el área de hospital de día. Exploración física y nueva entrevista con los padres/tutores (para descartar un proceso intercurrente de las vías respiratorias y por si deseaban aclarar algún tipo de duda).
4. Canalización de un acceso venoso en dicha área. Se ofrecía a los padres la permanencia junto al niño para dicho procedimiento.
5. Traslado a la UCIP. Ingreso en el box de técnicas. Los padres permanecían con el menor en todo momento hasta que ya estaba sedado e inconsciente, y posteriormente se les acompañaba a la sala de espera.
6. Monitorización no invasiva (Monitor Siemens SC 7000, Draeger Medical Systems, Estados Unidos) de frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial no invasiva y pulsioximetría transcutánea.
7. Administración de midazolam i.v. a criterio del médico de la UCIP en dosis ansiolítica (0,03-0,05 mg/kg).
8. Colocación del sensor del sistema de monitorización BIS® (Monitor BIS Vista, unidad de procesamiento BIS x4, sensores BIS Pediatric, Aspect Medical Systems, Estados Unidos) y su medición continua.
9. Medida inicial del nivel de sedación de la escala de Ramsay.
10. Aplicación de oxigenoterapia en gafas nasales a 1-2 L por minuto a criterio del pediatra de la UCIP.
11. Administración de los fármacos anestésicos siguiendo este protocolo de analgosedación:
 - Fentanilo, bolo de 1 µg/kg, infundido en 20-30 segundos.
 - En las cohortes F1.5 y F2 se administraba la dosis adicional (de 0,5 o 1 µg/kg) a los 3-5 minutos de la primera dosis de fentanilo.

- A los 2-3 minutos de haber completado la dosis de fentanilo, se administraba propofol, en bolo 1,5-2 mg/kg en 3 minutos.
 - Se continuaba con una perfusión continua de propofol a 4-5 mg/kg/h.
 - Si no se obtenía un nivel de Ramsay de 6, se administraban bolos adicionales de propofol de 0,5-1 mg/kg y/o aumento del ritmo de perfusión hasta 6-7 mg/kg/h, según la respuesta del paciente, para conseguir una sedación adecuada, definida como un nivel 6 de la escala de Ramsay.
12. Introducción del endoscopio y realización de la EDA.
 13. El valor del BIS en el que se podía realizar la introducción del endoscopio sin rechazo por parte del paciente se denominó BIS efectivo (BISe). Durante la realización de la EDA se ajustaba la dosis de propofol según el valor del BISe (se trataba de mantenerlo en ± 5 unidades respecto al BISe) con bolos adicionales de 0,5 mg/kg y ajustes de la perfusión continua de $\pm 0,5$ mg/kg/h. Además, si se observaba una superficialización de la sedación desde el punto de vista clínico (movimientos del paciente), también se administraban bolos adicionales de propofol a 0,5 mg/kg.
 14. Suspensión de la administración del propofol al extraer el endoscopio.
 15. Monitorización hasta que el paciente estaba completamente despierto.
 16. Traslado de nuevo al área de hospitalización de día. Monitorización durante al menos 2-3 horas. Exploración física previa al alta.
 17. Alta domiciliaria. Se daban instrucciones verbales de vigilancia.

Las dosis se calcularon con los datos del sistema de administración Perfusor compact (Braun, Alemania). Durante el procedimiento se realizó una vigilancia de los efectos adversos y las posibles complicaciones, como hipotensión arterial (definida como cifra de presión arterial menor del percentil 10 para su edad o peso), desaturación $<90\%$ por pulsioximetría, apnea (definida como ausencia de movimiento respiratorio >10 s), estridor inspiratorio, tos, reflejo nauseoso y emesis. Los pacientes de la cohorte F2 tuvieron también monitorizada de forma adicional la capnografía en gafas nasales (LifeSense®, Nonin Medical, Estados Unidos).

Las variables de estudio se catalogaron en dos categorías:

1. Dependientes: administración de midazolam; dosis total de propofol administrada, indexada por peso del paciente (expresada en mg/kg); dosis total de propofol administrada, indexada por peso del paciente y tiempo de administración (expresada en mg/kg/min); dosis de fentanilo indexada por peso del paciente (expresada en $\mu\text{g}/\text{kg}$); tiempo de inducción de sedación (tiempo desde el inicio de la administración de la sedación hasta el inicio efectivo de la EDA), expresado en minutos; tiempo total (suma del tiempo de inducción y tiempo del procedimiento), expresado en minutos; tiempo de despertar (periodo desde la finalización del procedimiento invasivo hasta obtener un valor de Ramsay de 2-3), medido en minutos; índice BISe (cuyo valor oscila entre 0-100) y BIS medido durante todo el procedimiento.
2. Independientes: edad, sexo, peso del paciente y tiempo (duración) de la EDA, medido en minutos.

TABLA 1

Valores de las variables de estudio en los diferentes grupos

	Grupo F1	Grupo F1.5	Grupo F2
Edad (meses)	95,9 \pm 45,86	122,8 \pm 39,15	114,2 \pm 46,51
Peso (kg)	30,5 \pm 14,67	39,8 \pm 17,16	35,3 \pm 16,71
Sexo (% de varones)	40	39	48
Tiempo de inducción (min)	11,0 (3)	15,0 (2)	15,0 (5,5)
Tiempo de procedimiento (min)	9,5 (6)	12,1 (5)	12,5 (6)
Tiempo de despertar (min)	11 (6)	11 (4,7)	11 (5,5)
BISe	56,45 \pm 4,55	58,6 \pm 3,11	59,28 \pm 4,43
Propofol (mg/kg)	4,86 \pm 1,21	4,14 \pm 1,08	4,31 \pm 1,69
Propofol (mg/kg/min)	0,25 \pm 0,07	0,15 \pm 0,05	0,17 \pm 0,13
Fentanilo ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	1 \pm 0,05	1,49 \pm 0,1	1,91 \pm 0,18
Midazolam (%)	19,7	25	50,8

Valores expresados como media \pm desviación estándar. En las variables tiempo-dependientes se expresan como mediana y rango intercuartil 25-75. BISe: índice bispectral efectivo.

TABLA 2

Resultado del test de comparaciones múltiples de las variables de estudio entre los diferentes grupos de pacientes

Comparaciones múltiples	Peso	Edad	Propofol (mg/kg)	Propofol (mg/kg/min)	BISe
F1-F1.5	0,037	0,020	0,025	0,000	0,053
F1-F2	0,291	0,032	0,002	0,000	0,001
F1.5-F2	0,640	1,000	1,000	1,000	0,540

BISe: índice biespectral efectivo.

Análisis estadístico

Para comparar las variables antropométricas (peso, edad y sexo) se usaron los siguientes test, respectivamente: ANOVA, Kruskal-Wallis y χ^2 ; además, se aplicó el test de comparaciones múltiples de Bonferroni para comparar el peso de los tres grupos entre sí. Para el resto de las variables se usó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis (dosis de fentanilo y propofol, tiempos de procedimiento, inducción y despertar). Como se indica en el apartado siguiente, se aplicó también el modelo de regresión lineal múltiple al comparar los tres grupos (F1, F1.5 y F2) entre sí.

Resultados

Se seleccionaron 155 pacientes, distribuidos de la siguiente manera: 61 en el grupo F1, 28 en el grupo F1.5 y 66 en el grupo F2. En todos se consiguió completar la EDA.

No hubo diferencias respecto a la distribución por sexos, aunque sí para la edad y el peso. Concretamente, hubo diferencias en el peso al comparar entre sí los grupos F1 y F1.5. Respecto a la edad, los pacientes del grupo F1 tenían una edad significativamente menor que los del grupo F1.5 y F2 (tablas 1 y 2).

En cuanto al uso de midazolam como ansiolítico, se observaron diferencias significativas. Como puede apreciarse en la tabla 1, más del 50% de los pacientes del grupo F2 lo recibieron en comparación con los de los grupos F1 y F1.5. Sin embargo, el análisis estadístico mediante modelo lineal general para evaluar la posible influencia de midazolam con la dosis administrada de propofol concluyó que el midazolam era una variable no significativa.

La dosis de propofol, tanto la ajustada al peso como la ajustada al peso e indexada por tiempo, fue significativamente menor en los grupos F1.5 y F2, en comparación con el F1. No había diferencias entre los grupos F1.5 y F2. Como los tres grupos no eran homogéneos respecto a la edad y el peso, se realizó un modelo de regresión lineal múltiple, que concluyó que la edad no influía en la dosis de propofol (tabla 2 y figura 1).

Hubo diferencias respecto a la duración de la EDA, que fue menor en el grupo F1 que en los otros grupos. No hubo

diferencias significativas en el tiempo de despertar, aunque sí en el de inducción; concretamente los grupos F1.5 y F2 tuvieron un tiempo de inducción mayor respecto al grupo F1. El valor del BISe fue significativamente mayor en el grupo F2 que en el F1, pero no respecto al F1.5 (figura 2).

Al analizar la dosis de propofol indexado por tiempo, el porcentaje de variabilidad explicado por el modelo para esta variable dependiente era del 31,7%. En el caso de la variable propofol total expresado en mg/kg, la variabilidad explicada por el modelo era aún menor: 24%.

Los efectos adversos aparecieron en un 3,9% de los pacientes. No se pudo aplicar test estadísticos (χ^2) para valorar si había diferencias significativas, pues en el grupo F1.5 no hubo ninguna complicación. En el grupo F1, 2 pacientes (2/61) tuvieron estridor inspiratorio que no precisó manejo instrumental de la vía aérea. En el grupo F2 se produjeron 3 complicaciones (3/66), también de estridor inspiratorio. En el grupo F2 no se registró ningún evento de hipoventilación.

Discusión

El presente estudio pone de manifiesto que hay pocos trabajos que comparen cómo en un régimen de analgosedación con fentanilo y propofol para realizar una EDA, el incremento de la dosis del primer fármaco disminuye las necesidades del segundo sin afectar a la seguridad del paciente.

Cuando se realiza una técnica de analgosedación i.v. en respiración espontánea para procedimientos invasivos usando fentanilo, éste se administra habitualmente en dosis de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^{1-9,12,13}. Se decidió variar el protocolo de analgosedación incrementando la dosis de fentanilo y valorar sus efectos; tras revisar la literatura al respecto, este aumento se realizó de forma progresiva. Para poder evaluar el grado de sedación, se estimó más conveniente la medición del BIS, ya que es una herramienta útil en la monitorización anestésica en el paciente pediátrico^{14,15}. Es probable que debido a esta monitorización, a pesar de usar una dosis mayor de fentanilo, el número de efectos adversos respiratorios haya sido menor, en comparación con los datos de otros estudios; así, en el metaanálisis de Biber et al., con casi 8.000 EDA, surgieron complicaciones hasta en un 4,8% de

los casos (la mayoría relacionadas con la vía respiratoria)¹⁶. Otro factor que puede haber contribuido a la escasa presencia de fenómenos adversos respiratorios es la administración «en escalera»: inicialmente fentanilo, y tras un tiempo de impregnación, propofol a ritmo lento¹⁷.

Aunque se sugiere que la dosis de fentanilo para realizar EDA puede ser de 1-2 µg/kg⁷, existen pocos estudios en los que el fentanilo se use en dosis de 2 µg/kg. Uno es el de Bedirli et al.¹⁸, en cuyos pacientes se empleó una dosis media de propofol de 1,8-2,3 mg/kg (según el rango de edad de

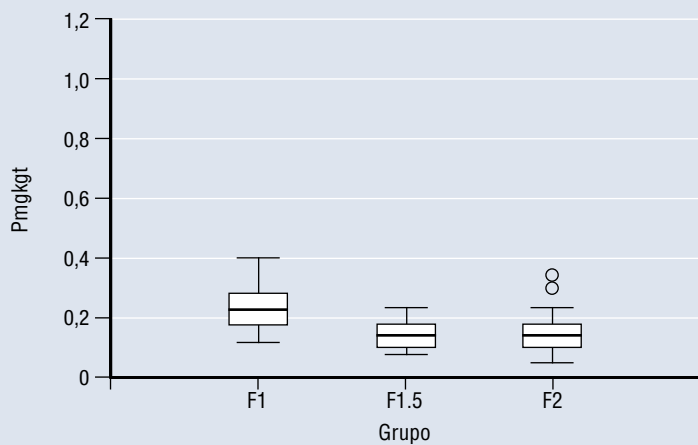
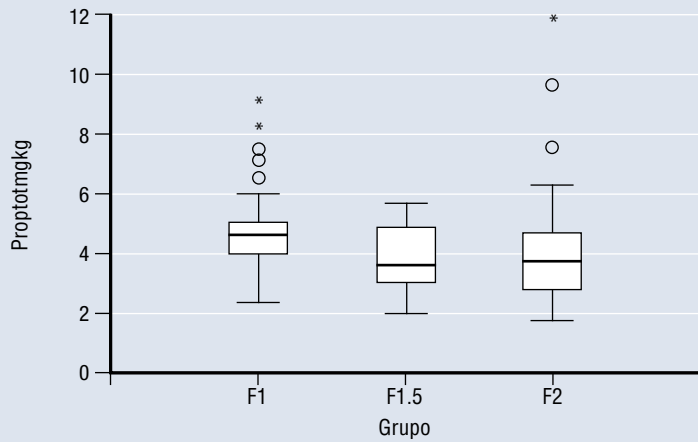


Figura 1. Gráfico de valores de las variables «dosis total de propofol según el peso» (Proptotmgkg) y «dosis total de propofol según el peso indexado por tiempo de procedimiento» (Pmgkg)

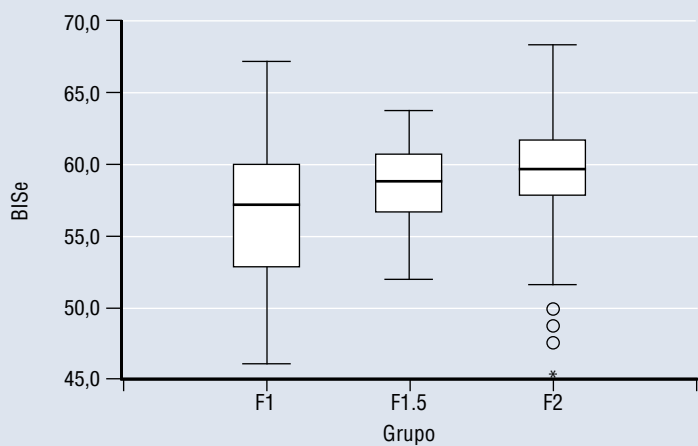


Figura 2. Gráfico comparativo de los niveles de índice biespectral efectivo (BISe) entre los diferentes grupos de sedación

los niños). Esa dosis más baja de propofol, comparada con nuestros hallazgos, podría deberse a que los autores no profundizaran tanto el plano anestésico como en nuestra serie; de hecho, en su trabajo no indican el grado de sedación que tenían sus pacientes durante la EDA. A este respecto, una de las variables que analizan estos autores es el grado de satisfacción del endoscopista respecto a la «facilidad» para realizar la EDA, valorada en tres grados: fácil, adecuado e imposible. Según sus datos, en 9 de los 40 pacientes que recibieron fentanilo más propofol, el grado de facilidad fue «adecuado». Cabe la posibilidad de que estos 9 pacientes (22%) tuvieran un estado anestésico menos profundo. Otro aspecto en el que estos datos difieren de los nuestros son las complicaciones respiratorias menores: en el mencionado estudio se encuentra un elevado porcentaje de desaturaciones en el grupo de pacientes que reciben fentanilo frente a tramadol (más de un 10%). Una posible explicación de ello es que, antes del fentanilo, los pacientes ya habían recibido una dosis de propofol (1 mg/kg), y los autores no indican cuánto tiempo después de administrar el propofol se iniciaba la administración de fentanilo, por lo que podría deberse a una inducción anestésica demasiado rápida.

El hallazgo de que al aumentar la dosis de fentanilo se precisa un valor del BIS menos profundo para la realización de la EDA podría suponer que con una mayor dosis de este agente (esto es, mayor analgesia) el grado de sedación necesario no es tan profundo, lo que concuerda con el hecho de que los grupos F1.5 y F2 precisen menos propofol.

Respecto a la poca variabilidad observada en las variables analizadas sobre la cantidad de propofol, cabe considerar que hay otras que pueden influir en la necesidad de este agente anestésico. Otros autores encuentran que puede haber mucha diferencia respecto a las concentraciones plasmáticas de propofol en pacientes pediátricos, aun con dosificaciones similares^{19,20}. Pero aparte de esta variabilidad intersujetos, existe una variabilidad intrasujeto durante el mismo acto anestésico²⁰. Es evidente que hay variables genéticas que influyen en la farmacocinética y farmacodinámica del propofol²¹, y no sabemos hasta qué grado puede haber influido esta variabilidad en los resultados obtenidos.

Limitaciones del estudio

La primera limitación de este estudio es su diseño retrospectivo, por lo que el grado de evidencia científica no es tan potente como el que se hubiera obtenido en un estudio prospectivo.

Otra limitación es el hecho de que los grupos no sean homogéneos en edad.

La variable «tiempo de administración» se medía desde el inicio de administrar fentanilo, y no desde que se iniciaba el propofol; por ello, la dosis de propofol indexado por tiempo no mide sólo el tiempo de administración de propofol, sino

todo el tiempo de administración de analgosedación. Esta limitación es probable que sea mayor en las cohortes F1.5 y F2, ya que desde que se administra la primera dosis de fentanilo hasta que se inicia el propofol puede haber una diferencia de hasta 3-5 minutos.

Sólo se realizó una monitorización mediante capnografía en la cohorte F2, por lo que no se pudo comprobar si en las otras dos cohortes hubo o no hipoventilación.

Conclusiones

Los pacientes que en un régimen de analgosedación i.v. con propofol y fentanilo para EDA en respiración espontánea reciben fentanilo a 1,5 µg/kg precisan menos propofol y tienen un grado de sedación (medido por BIS) más bajo que los que reciben fentanilo a 1 µg/kg. La dosis de 2 µg/kg de fentanilo no parece tener ventajas respecto a la de 1,5 µg/kg.

Agradecimientos

Al personal de enfermería del Área de Hospital de Día y de la UCIP del Complejo Hospitalario de Jaén. A Carmen Rosa, de FIBAO, por su ayuda en el tratamiento estadístico de los datos. ■■■

Bibliografía

1. Campbell K, Torres L, Stayer S. Anesthesia and sedation outside the operating room. *Anesthesiol Clin*. 2014; 32(1): 25-43.
2. Pacheco GS, Ferayorni A. Pediatric procedural sedation and analgesia. *Emerg Med Clin North Am*. 2013; 31(3): 831-852.
3. Van Beek EJ, Leroy PL. Safe and effective procedural sedation for gastrointestinal endoscopy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54(2): 171-185.
4. Milius EM, Papademetriou TR, Heitlinger LA. Retrospective review of propofol dosing for procedural sedation in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012; 17(3): 246-251.
5. Rajasekaran S, Hackbarth RM, Davis AT, Kopec JS, Cloney DL, Fitzgerald RK, et al. The safety of propofol sedation for elective nonintubated esophagogastroduodenoscopy in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(6): e261-e269.
6. Chandar R, Jagadisan B, Vasudevan A. Propofol-ketamine and propofol-fentanyl combinations for nonanesthetist-administered sedation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(6): 762-768.
7. Orel R, Breclj J, Dias JA, Romano C, Barros F, Thomson M, et al. Review on sedation for gastrointestinal tract endoscopy in children by non-anesthesiologists. *World J Gastrointest Endosc*. 2015; 7(9): 895-911.
8. Elitsur Y, Blankenship P, Lawrence Z. Propofol sedation for endoscopic procedures in children. *Endoscopy*. 2000; 32(10): 788-791.
9. Hollman GA, Schultz MM, Eickhoff JC, Christenson DK. Propofol-fentanyl versus propofol alone for lumbar puncture sedation in children with acute hematologic malignancies: propofol dosing and adverse events. *Pediatr Crit Care Med*. 2008; 9(6): 616-622.

- Cechvala MM, Christenson D, Eickhoff JC, Hollman GA. Sedative preference of families for lumbar punctures in children with acute leukemia: propofol alone or propofol and fentanyl. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008; 30(2): 142-147.
- Goyagi T, Tanaka M, Nishikawa T. Fentanyl decreases propofol requirement for laryngeal mask airway insertion. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003; 47(6): 771-774.
- Alados-Arboledas FJ, Millán-Bueno MP, Expósito-Montes JF, Arévalo-Garrido A, Pérez-Parras A, De la Cruz-Moreno J. Is there an appropriate bispectral index for upper gastrointestinal endoscopy in spontaneous breathing in the pediatric patient? *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2015; 62(3): 133-139.
- Alados-Arboledas FJ, Millán-Bueno P, Expósito-Montes JF, De la Cruz-Moreno J, Pérez-Parras A, Arévalo-Garrido A. Safety and efficacy of continuous infusion propofol for diagnostic upper gastrointestinal endoscopy in spontaneous breathing. *An Pediatr (Barc).* 2011; 75(2): 124-128.
- Gamble C, Gamble J, Seal R, Wright RB, Ali S. Bispectral analysis during procedural sedation in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2012; 28(10): 1.003-1.008.
- Tschiedel E, Müller O, Schara U, Felderhoff-Müser U, Dohna-Schwake C. Sedation monitoring during open muscle biopsy in children by comfort score and bispectral index: a prospective analysis. *Paediatr Anaesth.* 2015; 25(3): 265-271.
- Biber JL, Allareddy V, Allareddy V, Gallagher SM, Couloures KG, Speicher DG, et al. Prevalence and predictors of adverse events during procedural sedation anesthesia-outside the operating room for esophagogastroduodenoscopy and colonoscopy in children: age is an independent predictor of outcomes. *Pediatr Crit Care Med.* 2015; 16(8): e251-e259.
- Ansermino JM, Magruder W, Dosani M. Spontaneous respiration during intravenous anesthesia in children. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009; 22: 383-387.
- Bedirli N, Egritas O, Cosarcan K, Bozkirli F. A comparison of fentanyl with tramadol during propofol-based deep sedation for pediatric upper endoscopy. *Paediatr Anaesth.* 2012; 22(2): 150-155.
- Rigby-Jones AE, Sneyd JR. Propofol and children: what we know and what we do not know. *Paediatr Anaesth.* 2011; 21(3): 247-254.
- Bartkowska-Sniatkowska A, Bienert A, Wiczling P, Owczarek M, Rosada-Kurasińska J, Grzeškowiak M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in children undergoing different types of surgeries. *Pharmacol Rep.* 2014; 66(5): 821-829.
- Khan MS, Zetterlund EL, Gréen H, Oscarsson A, Zackrisson AL, Svanborg E, et al. Pharmacogenetics, plasma concentrations, clinical signs and EEG during propofol treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014; 115(6): 565-570.

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)

Hiperfrecuentación en un servicio de urgencias pediátricas de un hospital general universitario

F. Aleixandre Blanquer¹, M.A. Rodríguez Gutiérrez¹, V. Lloret Olcina¹, J.A. Quesada Rico²
¹Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Elda. Elda (Alicante). ²Investigador bioestadístico. Departamento de Medicina Clínica. Facultad de Medicina. Universidad Miguel Hernández. Elche (Alicante)

Resumen

Objetivo: Medir la magnitud de la hiperfrecuentación en un servicio de urgencias pediátricas de un hospital general universitario público de primer nivel y las características de los niños hiperfrecuentadores (HF).

Método: Estudio prospectivo, descriptivo y no experimental. Se cuantifica el número de visitas durante 12 meses. Se define como HF al niño con un número de consultas al año $\geq 85\%$. De cada uno se recogieron las variables demográficas y sociales para un análisis multivariante.

Resultados: Se reclutaron 406 niños; 49 (12,1%) eran HF y generaron el 36,6% de todas las consultas en urgencias. Estos niños consultaron 4,21 veces más que los niños no HF e ingresaron 3,08 veces más. Se registraron más niños HF entre los menores de 3 años. Los niños con enfermedades crónicas no fueron más HF.

Conclusión: En las urgencias pediátricas hospitalarias, al igual que en atención primaria, un pequeño porcentaje de pacientes consumen un gran número de recursos.

Abstract

Title: Hyperfrequentation in a pediatrics hospital emergency department

Objective: To measure the magnitude of hyperfrequent users in a pediatric hospital emergency department of a general department hospital and the characteristics of children who are frequent users.

Method: Prospective, descriptive, non-experimental study. The number of visits over 12 months is quantified. Hyperfrequent users are defined as these children with a number of consultations/year $\geq 85\%$. From each child demographic and social variables were collected for a multivariate analysis.

Results: 406 children were recruited; 49 (12.1%) were hyperfrequent users and generated 36.6% of all emergency room consultations. These children consulted 4.21 times more than non-hyperfrequent users and were hospitalized 3.08 times more. Children under 3 years of age were more hyperfrequent utilizers. We not found that children with chronic diseases were hyperfrequent utilizers.

Conclusion: In pediatric hospital emergencies, as in primary care, a small percentage of patients consume a large amount of resources.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Palabras clave

Servicio de urgencias hospitalarias, factores de riesgo, enfermedad aguda, epidemiología

Keywords

Emergency service, hospital, risk factors, acute disease, epidemiology

Introducción

La demanda sanitaria es un problema que genera gran preocupación, dado que la hiperfrecuentación o los pacientes hiperfrecuentadores (HF) suponen un gasto inadecuado de recursos que puede alcanzar una gran magnitud. En el ámbito de la atención primaria, y menos en la atención urgente hospitalaria¹, se han realizado diversos estudios para intentar cuantificar este problema sanitario.

El crecimiento de las visitas a los servicios de urgencias hospitalarias (SUH), junto con la constatación de que un importante número de éstas corresponden a patologías no urgentes, crea la necesidad de estudiar sus características para intentar reducir las consultas inadecuadas y su masificación¹⁻⁴. Por lo que se refiere a la edad pediátrica, un pequeño porcentaje de niños acapara un gran número de visitas a las consultas de atención primaria y a los SUH^{1,2,5,6}.

Fecha de recepción: 18/09/17. Fecha de aceptación: 23/03/18.

Correspondencia: F. Aleixandre Blanquer. Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Elda. Ctra. de Elda a Sax, s/n. 03600 Elda (Alicante). Correo electrónico: faleixandre@gmail.com

En Estados Unidos el 25% de todas las consultas a los SUH corresponde a población pediátrica; 80.000 niños los visitan cada día, lo que significa que el 20% de todos los niños norteamericanos acuden al menos 1 vez al año⁷. En Reino Unido las visitas a los SUH han aumentado un 25% en la última década, y hasta un 8% de éstas corresponden a visitantes frecuentes con ≥ 4 visitas al año⁹.

La urgencia se define como «la situación en que, en opinión del paciente, su familia o quienquiera que tome la decisión, se requiere una atención inmediata». Esta definición engloba las «seudourgencias» y contrasta con el concepto profesional de urgencia médica como «enfermedad o accidente que requiere tratamiento médico por el riesgo vital inherente a la misma», de modo que se enfrenta a la idea de los padres y familiares y excluye hasta dos tercios de las urgencias atendidas. Este aumento progresivo de las pseudourgencias masifica el SUH y lo transforma en la primera fuente de cuidados³.

Por otro lado, la definición de niño HF no está establecida ni aceptada de forma universal, por lo que se emplea de forma arbitraria. Ante la realidad de un 18% de niños HF⁸ en un centro de salud de nuestro departamento (definido como el que realizaba un número de visitas $>p85$, o superior a la media + 1 desviación estándar [DE]), nos plantemos conocer la magnitud de la hiperfrecuentación en los menores de 15 años que acuden a nuestro servicio de urgencias hospitalarias pediátricas (SUHP).

Material y método

Estudio observacional, longitudinal, prospectivo y analítico, realizado en el SUHP del Hospital General Universitario (HGU) de Elda. Nuestro hospital es exclusivamente público, de primer nivel, y atiende a una población de 190.000 personas (según datos de 2014), de las que 29.000 son menores de 15 años. Se eligió secuencialmente a los niños que acudieron a urgencias desde el 22 de noviembre de 2013 al 13 de abril de 2014, hasta conseguir el tamaño muestral previamente calculado. En los criterios de inclusión en el estudio se tuvo en cuenta que los niños fueran menores de 15 años y que administrativamente su atención sanitaria correspondiera a nuestro hospital. Tras conseguir el consentimiento informado, se entregó a los padres las preguntas contenidas en el anexo 1. Al cabo de 1 año desde la visita inicial se contabilizó el número de visitas posteriores y sus diagnósticos. Para el cálculo del objetivo principal (porcentaje de niños HF), se estimó un tamaño muestral de 384 pacientes, asumiendo una proporción de 0,5 con una precisión del 5% y un intervalo de confianza (IC) del 95%. La hiperfrecuentación (variable principal o dependiente) se definió como el número total de consultas/año superior a la media + 1 DE ($>p85\%$) de todos los pacientes incluidos. Se contabilizó el número de ingresos de cada niño durante el año. Como variables independientes se obtuvieron las siguientes (anexo 1): día de la semana, enviado con informe médico escrito, sexo del paciente, poseer seguro médico privado, trabajo de la madre y del padre (fuera de casa, sólo en casa, en paro),

ANEXO 1

Variables independientes

- Día de la semana de la primera visita: L M Mi J V S D
- Enviado con informe médico: No/Sí
- Sexo: Mujer/Varón
- ¿Tiene también pediatra en el seguro de sanidad privada?: No/Sí
- Trabajo de la madre: fuera de casa, sólo en casa, en paro
- Trabajo del padre: fuera de casa, sólo en casa, en paro
- Estudios de la madre: sin estudios, EGB/ESO, bachillerato o más
- Estudios del padre: sin estudios, EGB/ESO, bachillerato o más
- Edad del niño/a: _____ años
- Edad de la madre: _____ años
- Edad del padre: _____ años
- Enviado por: *motu proprio*, médico de familia, pediatra
- Centro de salud: Elda, Petrel, Villena, Sax, Novelda, otros
- ¿El niño tiene alguna enfermedad crónica? No/Sí
- Número de hermanos: 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6
- Posición en la fratría: 1.º 2.º 3.º o más

estudios de la madre y del padre (sin estudios, EGB/ESO, bachillerato o superior), edad del niño, edad del padre y de la madre, decisión de derivación (*motu proprio*, enviado por médico de familia, pediatra), centro de salud, existencia de enfermedad crónica, número de hermanos y posición del niño en la fratría. Se ha realizado un análisis descriptivo de todas las variables mediante el cálculo de número y porcentaje para las cualitativas; para las cuantitativas se han calculado estadísticos, como el valor mínimo, máximo, medio y DE. La incidencia de HF según las variables explicativas se ha obtenido mediante tablas de doble entrada para las cualitativas, aplicando el test de la χ^2 , y el cálculo de medias para las cuantitativas aplicando el test de la t de Student. Para evaluar la magnitud de la asociación entre las variables explicativas y existencia de HF, se han ajustado modelos logísticos a cada variable, estimando la *Odds ratio* (OR) de éxito, junto con un IC del 95%. Se ha construido un modelo multivariante, mediante un proceso de selección de variables manual por pasos hacia atrás, basado en el criterio AIC (Akaike Information Criterion). Se presentan indicadores de bondad de ajuste del modelo e indicadores predictivos. Por último, se han calculado puntos de corte de probabilidad para un modelo predictivo, junto con indicadores pronóstico, como la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos y las razones de verosimilitud. Los análisis se han realizado con el programa estadístico SPSS v.18 y el programa R v3.2.5. El trabajo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HGU de Elda en septiembre de 2015.

Resultados

Se incluyeron 406 niños. La variable principal «consultas/año» tuvo una moda de 1, una mediana de 2, un rango de 23 (1-24) y

TABLA 1

Número de consultas e ingresos en 1 año de seguimiento. Niños HF y no HF								
	Visitas al SUHP (1 año)	Niños	Consultas	Ingresos	Acumulado Niños	Acumulado Ingresos	Acumulado Consultas	
No HF	1	187	187	34	187	34	187	
	2	89	178	22	276	56	365	
	3	45	135	22	321	78	500	
	4	36	144	12	357	90	644	
HF	5	13	65	4	370	94	709	
	6	13	78	10	383	104	787	
	7	9	63	6	392	110	850	
	8	3	24	3	395	113	874	
	9	3	27	0	398	113	901	
	10	2	20	3	400	116	921	
	12	1	12	4	401	120	933	
	13	2	26	5	403	125	959	
	16	1	16	4	404	129	975	
	17	1	17	8	405	137	992	
	24	1	24	1	406	138	1.016	
			406	1.016	138			

HF: hiperfrecuentadores; SUHP: servicio de urgencias hospitalarias pediátricas.

TABLA 2

Edad (años)	HF					No HF				
	n	%	Consultas	Consultas/año	Ingresos	n	%	Consultas	Consultas/año	Ingresos
0-3	37	61	265	7,2		209	59	365	1,7	
>3-9	7	29	56	8		109	30	195	1,8	
>9-15	5	11	51	10,2		39	11	84	2,1	
0-15	49	12,1	372	7,6	90	357	87,9	644	1,8	48

HF: hiperfrecuentadores.

un p85% de 4. Se definió niño HF como aquel que realizaba ≥ 5 consultas/año. Hubo 49 (12,1%) niños HF, sin diferencias por sexos (11,5% mujeres y 12,6% varones). Hubo más niños HF en los menores de 3 años que en el resto (N par $\chi^2= 18,22$; $p < 0,0001$). Los niños HF consultaron 4,21 veces más e ingresaron 3,88 veces más que los no HF. Los niños HF, como grupo, ingresan más veces que los niños no HF ($p < 0,001$). Un 46% de los niños HF acabaron ingresando, y 13 de los 14 niños (93%) que ingresaron 3 o más veces eran HF (tablas 1 y 2).

En la tabla 3 se observa el perfil de los niños HF respecto de los niños no HF (χ^2). La incidencia de HF es significativamente mayor en las madres en paro y que trabajan en casa que en las que trabajan fuera de casa. La incidencia de HF aumenta significativamente cuando los estudios de la madre son menores. Los centros de salud con más niños HF son los de Villena, Sax y Petrel.

En la tabla 4 se muestran las comparaciones de las variables numéricas entre niños HF y no HF, mediante la prueba de la t de Student. En los niños HF la edad media de la madre y del padre es significativamente inferior que en los niños no HF, mientras que la posición media en la fratría es más elevada (menor edad del niño), casi significativa.

Para valorar la magnitud de las asociaciones con la HF, se calculó la OR con un IC del 95%, estimado por modelos logísticos según las variables explicativas con un ajuste simple (tabla 5). Las madres en paro tienen un riesgo 2,9 veces superior de HF que las que trabajan fuera de casa. Las madres sin estudios o con estudios básicos tienen un riesgo 3,01 y 2,01 superior de HF que las madres con estudios superiores. Los niños procedentes del Centro de Salud de Villena tienen un riesgo 4,4 veces superior de HF que los que vienen de Elda.

TABLA 3

Niños, ingresos y variables no cuantitativas según los niños HF

		Total (%)	No HF		HF		p
Niños/as		406	357	87,9%	49	12,1%	
Ingresos		138	90	65,2%	48	34,8%	0,001
Día de la semana	Lunes	58 (14,3)	55	94,8%	3	5,2%	0,764
	Martes	72 (17,7)	63	87,5%	9	12,5%	
	Miércoles	40 (9,9)	34	85%	6	15%	
	Jueves	77 (19)	67	87%	10	13%	
	Viernes	66 (16,3)	57	86,4%	9	13,6%	
	Sábado	42 (10,3)	36	85,7%	6	14,3%	
	Domingo	51 (12,6)	45	88,2%	6	11,8%	
Informe médico	No informe médico	303 (74,6)	262	86,5%	41	13,5%	0,121
	Sí informe médico	103 (25,4)	95	92,2%	8	7,8%	
Sexo	Mujer	208 (51,2)	184	88,5%	24	11,5%	0,737
	Varón	198 (48,8)	173	87,4%	25	12,6%	
Seguro privado	No	325 (80)	288	88,6%	37	11,4%	0,397
	Sí	81 (20)	69	85,2%	12	14,8%	
Trabajo de la madre	Fuera de casa	199 (49,6)	184	92,5%	15	7,5%	0,008*
	Sólo en casa	82 (20,4)	71	86,6%	11	13,4%	
	Paro	120 (29,9)	97	80,8%	23	19,2%	
Trabajo del padre	Fuera de casa	304 (76,6)	270	88,8%	34	11,2%	0,073
	Sólo en casa	13 (3,3)	13	100%	0	0%	
	Paro	80 (20,2)	65	81,3%	15	18,8%	
Estudios de la madre	Sin estudios	45 (11,1)	36	80%	9	20%	0,030*
	EGB/ESO	187 (46,2)	160	85,6%	27	14,4%	
	Bachillerato o más	173 (42,7)	160	92,5%	13	7,5%	
Estudios del padre	Sin estudios	55 (13,8)	47	85,5%	8	14,5%	0,546
	EGB/ESO	212 (53)	184	86,8%	28	13,2%	
	Bachillerato o más	133 (33,3)	120	90,2%	13	9,8%	
Enviado por...	<i>Motu proprio</i>	278 (68,5)	240	86,3%	38	13,7%	0,251
	MFyC	39 (9,6)	37	94,9%	2	5,1%	
	Pediatra	89 (21,9)	80	89,9%	9	10,1%	
Centro de salud	Elda	117 (28,8)	107	91,5%	10	8,5%	<0,001*
	Petrel	93 (22,9)	81	87,1%	12	12,9%	
	Villena	55 (13,5)	39	70,9%	16	29,1%	
	Sax	30 (7,4)	24	80%	6	20%	
	Novelda	52 (12,8)	51	98,1%	1	1,9%	
	Otros	59 (14,5)	55	93,2%	4	6,8%	
Enfermo crónico	No	359 (88,4)	318	88,6%	41	11,4%	0,268
	Sí	47 (11,6)	39	83%	8	17,0%	

HF: hiperfrecuentadores; p <0,05.

En el análisis multivariante (tabla 6) los factores que explican la HF son el centro de salud de procedencia, la posición del niño en la fratría y la edad de la madre. El modelo se ajusta

bien a los datos y posee una capacidad predictiva aceptable, con una χ^2 de 36,71, un valor de p <0,001 y un área ROC de 0,7595 (IC del 95%: 0,6909-0,8282).

TABLA 4

Variables cuantitativas analizadas

		<i>n</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>p</i>
Edad del niño	No HF	357	0,1	14	4,1	3,5	0,146
	HF	49	0	13	3,3	3,7	
Edad de la madre	No HF	357	16	52	34,7	6,2	0,012*
	HF	49	17	52	31,6	8,0	
Edad del padre	No HF	354	19	63	37,8	6,9	0,039*
	HF	49	21	61	35,6	8,5	
Número de hermanos	No HF	357	1	6	1,8	0,8	0,339
	HF	49	1	5	1,9	0,9	
Posición en la fratría	No HF	356	1	5	1,5	0,7	0,057
	HF	49	1	5	1,7	0,9	

DE: desviación estándar; HF: hiperfrecuentadores, $p < 0,05$.

Discusión y conclusiones

En nuestro SUHP, un 12,1% de los niños son HF (≥ 5 consultas/año). Estos 49 niños HF generaron el 36,6% de las consultas anuales y acudieron 4 veces más al SUHP que los niños no HF. En un extenso trabajo madrileño y con una definición diferente de HF (≥ 10 visitas/año), un 0,6% de niños fueron considerados HF, generaron el 3,93% de las consultas al SUHP y acudieron 6,74 veces más que los niños no HF¹.

En adultos y en un periodo dado, el número de consultas al SHUP sigue una distribución de Poisson, lo que obliga a establecer lapsos de tiempo concretos (1, 6, 12 meses) y un punto de corte muy variable (>3 consultas/mes, o $>3-20$, ≥ 4 , $10-20$ consultas/año) que diferencie el uso normal del excesivo^{1,9-11}. Nosotros realizamos un seguimiento prolongado de 12 meses.

En el ámbito de la pediatría, la definición de HF no está unánimemente establecida. Por esta razón, y para facilitar las comparaciones, utilizamos la misma definición de niños HF que en atención primaria de nuestro departamento sanitario, y obtuvimos cifras muy semejantes de HF y consumo de recursos en los dos ámbitos asistenciales, si bien los niños HF respecto de los no HF acuden más veces al SUHP (4,2 veces) que a las consultas atención primaria (2,5 veces)⁸.

Otros trabajos han mostrado el hiperconsumo de recursos de los niños HF en diversos países y zonas geográficas: Gran Bretaña⁴, Honolulu¹², Chicago⁷, España^{1-3,6,13,14}, Boston¹⁵... El número de asistencias puede ser elevado, de hasta 13-35 consultas/año.

En diferentes trabajos los niños que repiten consulta por el mismo motivo en 1 semana suponen un número importante de los atendidos en SUHP¹³, y también aumenta el número de revisitas en los siguientes 30 días en el grupo de niños HF respecto de los no HF (32,5 frente al 9,8%)¹⁵; algunos autores incluso refieren un 60% de niños HF que retornaron al SHUP en los siguientes 3 días⁴.

En nuestro trabajo, los niños HF ingresaron más frecuentemente que los niños no HF. Y aunque las frecuencias de ingresos son muy variables según las series (tabla 7), otros trabajos han encontrado igualmente que los niños que repiten consulta en una misma semana doblan la tasa de ingresos¹³, y los niños con más consultas/año también ingresan más frecuentemente (17 frente al 11%)⁷. En nuestra serie un único niño con hemofilia y frecuentes epistaxis causó 8 ingresos/año.

Los procesos agudos son la causa más frecuente de consulta en los SHUP, independientemente del nivel de frecuentación. Los diagnósticos más repetidos son: infección respiratoria superior (15,5%), asma (8,6%) y gastroenteritis no bacteriana (5,9%)¹⁵. Los resultados de nuestra serie fueron semejantes a los de otra española, con predominio de procesos respiratorios (34,6%), infecciosos (24,2%) y febriles¹ (tabla 8).

Una gran mayoría de los niños en los diversos trabajos acuden al SHUP por decisión propia. En nuestra experiencia el 67% lo hicieron *motu proprio* y sólo el 33% fueron derivados por un profesional sanitario, coincidiendo con otros que ofrecen cifras de autorreferencia del 97,2%¹. En el mejor de los casos, en otra serie se observó que el 46% de los pacientes que acudieron al SHUP fueron remitidos por el médico general, el 11% por el pediatra y el 7% por el médico de familia¹⁶.

En numerosos estudios se ha mostrado que estas visitas son seudourgencias desde el punto de vista médico (procesos banales no urgentes o poco urgentes), con cifras del 69%² o el 80,4%¹, que hasta en un 32,3% de los casos sólo precisan antitérmicos, y sin necesidad de exploraciones complementarias en un 54,5%^{1,15}. Casi la mitad de los progenitores que usan los SUHP para estas seudourgencias son madres primerizas con escasa confianza y experiencia en la crianza¹⁵.

A priori cabría suponer que los niños con enfermedades crónicas serían más frecuentadores de los SHUP, pero en numerosas ocasiones la mayoría de las consultas las realizan niños sin este tipo de enfermedades: 60%³, 86% de niños HF no crónicos¹,

TABLA 5

Odds ratio		OR	IC del 95%	p
Día de la semana (primera visita)	Lunes	1		
	Martes	2,62	(0,68-10,16)	0,164
	Miércoles	3,24	(0,76-13,80)	0,113
	Jueves	2,74	(0,72-10,44)	0,141
	Viernes	2,89	(0,74-11,26)	0,125
	Sábado	3,06	(0,72-13)	0,131
	Domingo	2,44	(0,58-10,33)	0,224
Acude	<i>Motu proprio</i>	1		
	Referido (DUE, médico, otros)	1,93	(0,93-3,99)	0,078
Informe médico	Sí informe médico	1		
	No informe médico	1,86	(0,84-4,11)	0,126
Sexo del niño	Mujer	1		
	Varón	1,11	(0,61-2,01)	0,737
Seguro privado	No	1		
	Sí	1,35	(0,67-2,73)	0,398
Trabajo de la madre	Fuera de casa	1		
	Sólo en casa	1,90	(0,83-4,34)	0,127
	Paro	2,91	(1,45-5,83)	0,003*
Trabajo del padre	Fuera de casa	1		
	Sólo en casa	–	–	–
	Paro	–	–	–
Estudios de la madre	Bachillerato o más	1		
	EGB/ESO	2,01	(1,03-4,17)	0,040*
	Sin estudios	3,01	(1,22-7,75)	0,017*
Estudios del padre	Bachillerato o más	1		
	EGB/ESO	1,40	(0,70-2,82)	0,339
	Sin estudios	1,57	(0,61-4,03)	0,348
Enviado por...	<i>Motu proprio</i>	1		
	Médico de familia	0,48	(0,09-2,33)	0,364
	Pediatra	1,41	(0,65-3,04)	0,384
Centro de salud	Elda	1		
	Petrel	1,59	(0,65-3,85)	0,309
	Villena	4,39	(1,84-10,49)	0,001*
	Sax	2,67	(0,89-8,07)	0,081
	Novelda	0,21	(0,03-1,68)	0,142
	Otros	0,78	(0,23-2,59)	0,683
Enfermo crónico	No enfermo crónico	1		
	Enfermo crónico	1,59	(0,7-3,64)	0,271
Hora		1,01	(0,95-1,07)	0,798
Edad del niño		0,93	(0,85-1,03)	0,148
Edad de la madre		0,93	(0,89-0,97)	0,002*
Edad del padre		0,96	(0,91-0,99)	0,040*
Número de hijos		1,19	(0,83-1,69)	0,339
Posición en la fratría		1,41	(0,99-2,03)	0,060

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; p <0,05.

71%⁷, 77%⁴. No obstante, entre los que realizaron más de 4 consultas/año sí que hubo más niños con enfermedades crónicas (40 frente al 26%) y la gravedad de las consultas se asocia con un mayor retorno al SUHP (17 frente al 11%)⁷.

En Gran Bretaña los niños menores de 5 años con enfermedades crónicas ingresaban más veces, con un riesgo relativo de 2,36 (26 frente al 11%), aunque sin diferencias en la estancia media⁴, y otros estudios muestran que ingresan 2 veces más¹⁷. En nuestro estudio, al igual que otros, no encontramos efecto de la presencia de enfermedad crónica³.

En nuestro trabajo existe un riesgo significativo mayor de ser niño HF si la madre se encuentra en paro (OR= 2,9), no tiene estudios (OR= 3,01) o son básicos (2,01), a menor edad de la madre (OR= 0,93), a menor edad del padre (OR= 0,93) y si se procede del Centro de Salud de Villena (OR= 4,04). En nuestro análisis multivariante tienen más riesgo de ser HF los niños del Centro de Salud de Villena (sin poder precisar una causa para ello), los más jóvenes (posición más alta en la fratria) y con menor edad de la madre (cada año de edad materna reduce un 7% el riesgo de HF). De acuerdo con estas variables explicati-

TABLA 6

Modelo multivariante

Labels	OR	IC del 95%	p
CS Elda	1		
CS Petrel	1,483	(0,601-3,658)	0,392
CS Villena	4,014	(1,630-9,887)	0,003*
CS Sax	1,767	(0,543-5,748)	0,344
CS Novelda	0,210	(0,026-1,700)	0,144
Otros CS	0,730	(0,216-2,468)	0,613
Posición primera	1		
Posición segunda	2,140	(1,066-4,295)	0,032*
Posición tercera o más	3,848	(1,27-11,659)	0,017*
Edad de la madre	0,930	(0,884-0,977)	0,004*

CS: centro de salud; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; p < 0,05.

TABLA 8

Motivo de consulta de los pacientes

Grupo diagnóstico	%
1 Respiratorio	19,6
2 Infeccioso/fiebre	20,4
3 Digestivo	9,7
4 ORL	4,1
5 Cirugía/traumatismo	19,6
6 Dermatológico	2,6
7 Neurológico	5,9
8 Genitourinario	7,7
9 Otros	9,4
10 Desconocido	0
11 Endocrinología/DM	1
	100

TABLA 7

Revisión bibliográfica de artículos sobre HF

	Ciudad	Niños	Seguimiento (meses)	Definición de HF (consultas/tiempo)	% HF/ % consultas HF	Ratio consultas HF/no HF	% Ingresos HF
Tapia, 2004	Elda	349	3	>7 c/3 meses	14,9/36,5	2,5	–
Aleixandre, 2017	Elda	406	12	>5 c/12 meses	12,1/36,6	4,2	46
Sansa, 1996	Sabadell	304	1	≥5 c/mes	25,9	–	–
Orueta, 2000	Bilbao		72	≥6 c/año	16,4	2,55	–
Mintegui, 2000	Baracaldo	233	7 días	≥1 c/semana	13,4	2,12	6
Oterino, 2003	Mieres	600	24	≥3 c/año	20,2/61,1	1,54	–
		423	24	≥3 c/año	28,8/63	1,70	
Martos, 2007	Sabadell	NC	12	≥12 c/año	0,039/–	–	–
Neuman, 2014	Boston	1.896.547	12	≥4 c/año	8,1/24	1,96	–
Alpern, 2014	Chicago	695.188	12	≥4 c/año	4/13	4,12	17
Blair, 2017	Londres	10.169	12	≥4 c/año	6,4/20,1	3,66	–
Rivas, 2017	Madrid	92.253	12	≥10 c/año	0,6/3,9	–	5,3

HF: hiperfrecuentadores.

% HF: porcentaje de niños HF según nuestra definición (≥5 visitas/12 meses).

% Consultas HF: número de consultas realizadas en el servicio de urgencias pediátricas por los niños HF (≥5 visitas/12 meses).

Ratio consultas HF/no HF: relación entre el número de consultas/año de los niños HF respecto de los niños no HF.

% Ingresos HF: porcentaje de niños hiperfrecuentadores que acabaron ingresando en el hospital.

vas, nuestro modelo permitiría clasificar de forma correcta, con un 75% de probabilidad, a un niño como HF o no HF.

Varios autores también han buscado con diversa metodología variables que explicaran la HF de estos niños, y han encontrado las siguientes: edad de la madre <25 años, nivel sociocultural³, grado de privación social³, edad del niño <1 año^{1,18} y <2 años¹. El enfoque más semejante al nuestro encontró los siguientes factores predictores de HF: edad <7 años, acudir por iniciativa propia, inicio de los síntomas 1-4 días antes, y acudir en el turno de noche (22:00 a 7:00 h)¹⁶. En otros la HF se asoció con menor edad, etnia no blanca y seguro público, de modo que tener <1 año mostró una OR de 1,16 (IC del 95%: 1,83-2,13) para la recurrencia de las consultas en el SHUP⁷.

Pensamos que una de las fortalezas de nuestro trabajo reside en su carácter prospectivo con un seguimiento de 1 año (periodo que engloba todas las estaciones y su diversa patología), evitando sesgos de recuerdo y de selección al haber introducido un número elevado de niños que acudieron al SUHP¹. Como limitación del estudio, cabe señalar que no hemos explorado el valor de otras variables explicativas relacionadas con los horarios, días laborables o festivos, distancias geográficas desde los centros de salud y sus recursos materiales y profesionales, disponibilidad de los servicios sanitarios para el público, nivel de triaje o complejidad de la patología atendida.

Como conclusión fundamental, hemos demostrado que, en nuestro departamento, tanto en atención primaria como hospitalaria, existe una gran desproporción en el uso de los recursos sanitarios por parte de un número relativamente pequeño de pacientes. Algunos autores sostienen que la HF en los SUHP se podría utilizar como marcador de un escaso acceso a los servicios sanitarios o bien como un indicador de recursos y conocimientos sanitarios limitados⁷. Necesitamos realizar en nuestro ámbito otros trabajos que respondan estas importantes cuestiones pendientes. ■

Bibliografía

- Rivas García A, Manrique Martín G, Butragueño Laiseca L, et al. Hiperfrecuentadores. ¿Quiénes son? ¿Por qué consultan? *An Pediatr (Barc)*. 2017; 86: 67-75.
- Oterino de la Fuente D, Peiró Moreno S. Utilización de los servicios de urgencias hospitalarios por niños menores de dos años. *An Pediatr*. 2003; 58: 23-28.
- Pérez Sánchez A, Begara de la Fuente M, Núñez Fuster J, Navarro González J. Consultas reiterativas en la urgencia hospitalaria pediátrica. *An Esp Pediatr*. 1996; 44: 321-325.
- Blair M, Poots AJ, Lim V, Hiles S, Greenfield G, Crehan C, et al. Preschool children who are frequent attenders in emergency departments: an observational study of associated demographics and clinical characteristics. *Arch Dis Child*. 2018; 103(1): 19-23.
- Elorza Arizmendi JFJ. Las urgencias pediátricas que acuden a los centros hospitalarios. *An Esp Pediatr*. 1998; 49: 650.
- Sansa Pérez LI, Orús Escolà T, Juncosa Font S, Barredo Hernández M, Travería Casanova J. Frecuentación de los servicios de urgencias hospitalarios: motivaciones y características de las urgencias pediátricas procedentes de un área básica de salud. *An Esp Pediatr*. 1996; 44: 97-104.
- Alpern ER, Clark AE, Alessandrini EA, Gorelick MH, Kittick M, Stanley RM, et al. Recurrent and high-frequency use of the emergency department by pediatric patients. *Acad Emerg Med*. 2014; 21: 365-373.
- Tapia Collado C, Gil Guillén V, Orozco Beltrán D. Hiperfrecuentación en las consultas de pediatría de atención primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2004; 6: 547-557.
- Pines JM, Asplin BR, Kaji AM, Lowe RA, Magid DJ, Raven M, et al. Frequent users of emergency department services: gaps in knowledge and a proposed research agenda. *Acad Emerg Med*. 2011; 18: e64-e69.
- LaCalle E, Rabin E. Frequent users of emergency departments: the myths, the data, and the policy implications. *Ann Emerg Med*. 2010; 56: 42-48.
- Sarría Santamera A, Timoner Aguilar J, Sandín Vázquez M. Frecuentación en atención primaria. Un replanteamiento conceptual. *Aten Primaria*. 2005; 36: 471-472.
- Yamamoto LG, Zimmerman KR, Butts RJ, Anaya C, Lee P, Miller NC, et al. Characteristics of frequent pediatric emergency department users. *Pediatr Emerg Care*. 1995; 11: 340-346.
- Mintegui S, Benito Fernández J, Vázquez Ronco MA, Ortiz Andrés A, Capapé Zache S, Fernández Landaluze A. Los niños que repiten consulta en urgencias de pediatría. *An Esp Pediatr*. 2000; 52: 542-547.
- Orueta JF, López-De-Munain J. ¿Es necesario que algunos pacientes nos visiten tan a menudo?: factores asociados con la utilización en pediatría de atención primaria. *Gac Sanit*. 2000; 14: 195-202.
- Neuman MI, Alpern ER, Hall M. Characteristics of recurrent utilization in pediatric emergency departments. *Pediatrics*. 2014; 134: e1.025-e1.031.
- Lapeña S, Reguero S, García Rabanal M, Gutiérrez M, Abdallah I. Estudio epidemiológico de las urgencias pediátricas en un hospital general. Factores implicados en una demanda inadecuada. *An Esp Pediatr*. 1996; 44: 121-125.
- Wijlaars LP, Hardelid P, Woodman J, Allister J, Cheung R, Gilbert R. Who comes back with what: a retrospective database study on reasons for emergency readmission to hospital in children and young people in England. *Arch Dis Child*. 2016; 101: 714-718.
- Martos Martínez A, Nadal Miquel D, Pérez Chico M, Ramírez González A. Características bio-psico-sociales de los hiperfrecuentadores del servicio de urgencias de la corporación sanitaria Parc Taulí, del año 2007. Unidad de Trabajo Social. Corporación Sanitaria Parc Taulí de Sabadell (Barcelona). Disponible en: <http://docplayer.es/13751944-Characterísticas-bio-psico-sociales-de-los-hiperfrecuentadores-del-servicio-de-urgencias-de-la-corporacion-sanitaria-parc-tauli-del-ano-2007.html>



Hero Baby Pedialac

**0% AZÚCARES AÑADIDOS
NI PRODUCIDOS**

Los cereales infantiles con menos azúcares del mercado*

Expertos europeos en nutrición pediátrica recomiendan **evitar los azúcares añadidos y libres en la dieta de los lactantes y niños pequeños¹**.

**PIONEROS EN EL USO DE
GRANO COMPLETO**

Desde el 2014: > 50% cereal como grano completo

Recomendaciones científicas procedentes de organismos internacionales **recomiendan el uso de cereales de grano completo (cereal integral)** ya en la etapa infantil (lactantes y niños de corta edad), debido a los **numerosos beneficios sobre la salud que se asocian a su consumo²**.

**GARANTIZAMOS
LA AUSENCIA DE ALÉRGENOS**

Hero Baby Pedialac garantiza la ausencia de 4 de los alérgenos más comunes en los primeros años de vida del bebé³



* Comparativa realizada en la referencia de 8 cereales de los principales fabricantes de cereal infantil con ventas >500 K€ (HMR_MAT_2018)
Referencias científicas:
 1. Fewtrell, M.; Bronsky, J.; Campoy, C.; Domellöf, M.; Embleton, N.; Fidler Mis, N.; Hojsak, I.; Hulst, J. M.; Indrio, F.; Lapillonne, A.; et al. Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2017, 64, 119–132. 2. Klerks M., Bernal M.J., Roman S., Bodenslab S., Gil A., Sanchez-Siles L.M. Infant Cereals: Current Status, Challenges, and Future Opportunities for Whole Grains. Nutrients 2019, 11, 473. 3. Macías E.M. Alergia a los alimentos. Pediatr Integral 2018; XXII (2): 87–93.
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 los profesionales de la salud cualificados en Medicina, Farmacia y en la asistencia materna o infantil.

REVISIÓN

Los cereales en la alimentación del lactante y el niño pequeño

R. Núñez-Ramos¹, J.M. Moreno-Villares²

¹Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre.

²Departamento de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra. Madrid

Resumen

Durante los primeros 6 meses de vida, el lactante se puede alimentar exclusivamente con leche materna o, en su defecto, con una fórmula infantil, que cubre totalmente sus necesidades nutricionales. Sin embargo, el aumento de los requerimientos nutricionales a partir de esta edad, así como la maduración neurológica, digestiva y renal, hacen necesaria la diversificación de la dieta del lactante. Atendiendo a estas razones, así como a otras de tipo sociocultural, los cereales constituyen una fuente nutricional de gran interés en esta etapa, que con frecuencia es el primer alimento distinto a la leche materna o fórmula que se introduce en su alimentación. Representan una importante fuente de energía por su contenido en hidratos de carbono, y también aportan, aunque en menor cantidad, proteínas de bajo valor biológico, minerales, ácidos grasos esenciales y vitaminas.

En este trabajo se revisan los principales aspectos relacionados con su origen, uso, composición y regulación, así como su papel en la adquisición de unos hábitos de alimentación saludables en la infancia.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Cereales, alimentación complementaria, hidratos de carbono, gluten

Razón de la alimentación complementaria

El objetivo principal de la alimentación complementaria (AC) es aportar los nutrientes que, a partir de una determinada edad, no pueden cubrirse sólo con la leche materna. Entre estos nutrientes destacan el hierro, la vitamina D o algunos ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL)¹.

El término AC hace más bien referencia al periodo en el que se introducen de forma gradual alimentos diferentes de la leche materna (o, en su defecto, de una fórmula infantil), y

Abstract

Title: Cereals in infant and toddler feeding

Infants can be exclusively breast fed or formula fed for the first 6 months of life and their nutritional requirements are completely fulfilled. However, the increase of nutritional requirements as well as neurological, digestive and renal function maturation from 6 months of age onwards, makes necessary the diversification of infant feeding. According to these factors, and considering sociocultural aspects, cereals have always been a nutritional source of interest during complementary feeding. They have frequently been the first food different from milk to be introduced during this period. Cereals represent a main source of energy due to their content in carbohydrates, but also provide low biological value protein, minerals, essential fatty acids and vitamins. In this article, main aspects related to their origin, use, composition and regulations are reviewed, as well as its importance in healthy nutritional habits acquisition in infancy.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Cereals, complementary feeding, carbohydrates, gluten

no a un listado de alimentos introducidos a una edad determinada. El comienzo de ese periodo se sitúa en torno a los 6 meses (nunca antes de los 4) y finaliza con la incorporación a la comida familiar a lo largo del segundo año de vida.

Además de los factores puramente nutricionales (aporte de nutrientes) y madurativos (maduración de los sistemas digestivo y renal, desarrollo psicomotor, cambio en el patrón deglutorio, etc.), existen otros condicionantes socioculturales que influyen en el modo de realizar esa introducción. Estos aspectos se han desarrollado de forma detallada en los documentos recientes elaborados por la Sociedad Europea

Fecha de recepción: 14/01/19. Fecha de aceptación: 4/02/19.

Correspondencia: R. Núñez-Ramos. Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Avda. Córdoba, s/n. 28041 Madrid. Correo electrónico: nunezramos.raquel@gmail.com

de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil (ES-PGHAN)² y la Asociación Española de Pediatría (AEP)³. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado distintos documentos encaminados a dar orientaciones sobre la AC, tanto en lactantes amamantados como en los que reciben una fórmula infantil, que se pueden descargar de su página web (https://www.who.int/nutrition/topics/complementary_feeding/en/). En todos ellos se recoge que la idoneidad de la AC no sólo va a depender del uso de alimentos seguros, administrados de una forma segura y en el momento adecuado, sino también de su disponibilidad y de las costumbres alimentarias de los cuidadores. De esta forma, podríamos afirmar que no hay un único modelo de AC, sino múltiples, y que el abordaje de la AC debe ser individualizado. Las guías citadas anteriormente no pueden ser nada más que orientaciones para las familias. Así, por ejemplo, mientras que la AC en países de rentas bajas se basa fundamentalmente en materias primas locales y preparados caseros⁴, en los países más desarrollados se consume una variedad mayor de productos, tanto de materias primas como de productos diseñados para ese grupo de edad^{5,6}.

Situación actual de la alimentación en lactantes y niños pequeños en Europa

Aunque como promedio la situación nutricional de los lactantes y niños europeos es aceptable y el riesgo de deficiencias es bajo para la mayoría, los datos publicados en la literatura son escasos o presentan resultados discordantes.

Por ese motivo, y a petición de la Comisión Europea, el Panel sobre Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) recogió en 2013 la situación de la alimentación de los lactantes y niños pequeños en Europa (entre 6 y 36 meses). Los hallazgos más llamativos de esa revisión fueron que las ingestas de energía, proteínas, sal y potasio estaban por encima de las recomendaciones en la mayoría de los países europeos, mientras que las de fibra eran bajas. Las ingestas dietéticas de ácido alfa-linolénico, ácido docosahexaenoico (DHA), hierro, vitamina D y yodo (en algunos países) eran también bajas, especialmente en algunos subgrupos de población⁵. Estos datos se han refrendado con estudios posteriores realizados en Reino Unido⁷ o España⁸, y para el hierro en varios países de Europa⁹.

Los cereales en la alimentación infantil

Características generales de los cereales

Los cereales utilizados en la alimentación humana pertenecen al grupo de las gramíneas, y están constituidos fundamentalmente por el trigo, la cebada, el arroz, el maíz, la ave-

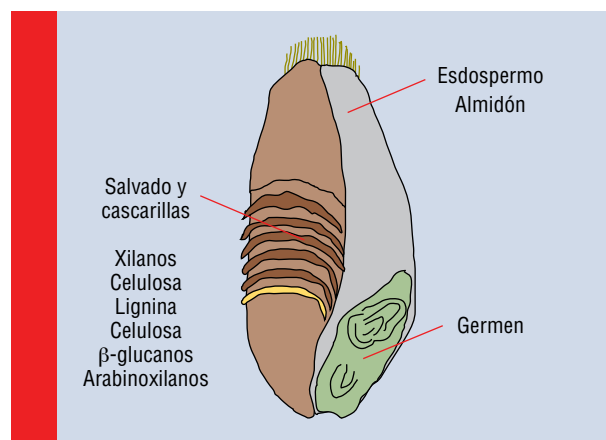


Figura 1. Estructura anatómica del grano del cereal

Cereal	Composición de los cereales (g/100 g)			
	Hidratos de carbono digeribles	Proteínas	Lípidos	Fibra
Trigo	56,9	12,7	2,2	12,6
Arroz	74,3	6,4	2,4	3,5
Maíz	62,4	8,7	4,3	11
Avena	60,1	12,4	6,4	10,3
Centeno	58,9	8,2	1,5	14,6
Cebada	56,1	10,6	1,6	17,3
Sorgo	59,3	8,3	3,1	13,8
Mijo	66,3	5,8	4,6	8,5

Tomada de: Gil Á, ed. Tratado de nutrición¹⁰.

na, el centeno, el mijo, el sorgo y el triticale (híbrido de trigo y centeno). Más recientemente se ha universalizado el uso de otras especies vegetales, cuyas semillas tienen un aspecto semejante al de los cereales, como la quinoa, el amaranto y el trigo sarraceno o alforfón. Los cereales son la principal fuente de hidratos de carbono y fibra de la dieta, y proporcionan alrededor de un 20% del aporte proteico, si bien de un valor biológico bajo.

La estructura de los cereales es muy similar: una envoltura externa (pericarpio), compuesta de fibra insoluble, y la semilla, que, a su vez, está formada por las cubiertas de semilla, el endospermo y el germen (figura 1). El salvado está formado por la envoltura externa del fruto (pericarpio), por las cubiertas de la semilla y por una capa de fibra soluble e insoluble del endospermo, denominada capa de aleurona. El endospermo es rico en almidón y proteínas, mientras que el germen lo es en proteínas y lípidos. La harina se obtiene después del proceso de triturado y tamizado, y está constituida de almidón y proteínas. Los avances tecnológicos han posibilitado utilizar harinas de grano completo/harinas integrales, con buena palatabilidad. El grano completo nos ofrece todas las venta-

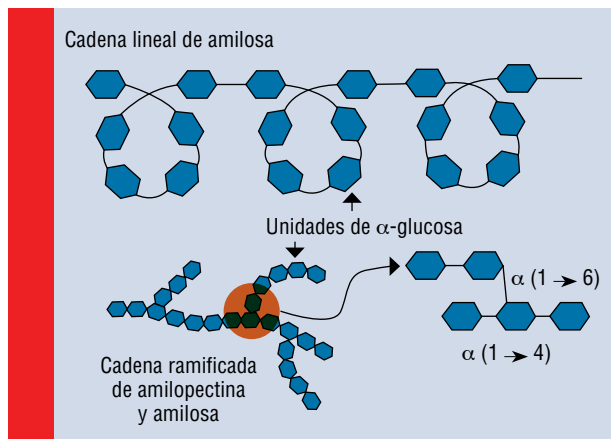


Figura 2. Estructura química de los polisacáridos presentes en los cereales

jas de consumirlo aprovechando cada una de sus tres partes: salvado, endospermo y germen.

En general, todos los cereales tienen una composición similar (tabla 1), que se describe a continuación:

- **Hidratos de carbono.** El almidón es el hidrato de carbono más importante de todos los cereales, un polisacárido ramificado formado por una mezcla de dos polímeros, amilosa y amilopectina (figura 2). Los gránulos de almidón se hidratan cuando se suspenden en agua; si la temperatura del agua es superior a 60 °C, se producen una rotura del gránulo y la gelatinización de la muestra (aumento de su viscosidad). El contenido en azúcares y oligosacáridos de los cereales es bajo (1-3%), de los cuales la sacarosa es el más abundante (1%). Además, los cereales contienen otros polisacáridos que no son hidrolizados por las enzimas digestivas y que forman parte de la fibra dietética.
- **Proteínas.** El contenido proteico varía entre los distintos cereales, pero no es superior al 14%. Contienen todos los aminoácidos esenciales, pero presentan deficiencias en algunos de ellos (p. ej., la lisina es deficiente en todos ellos y el maíz es deficiente en triptófano). El principal componente proteico lo constituyen las proteínas insolubles, las prolaminas y las glutelinas.
- **Lípidos.** En general los cereales tienen un contenido bajo en lípidos (1-6%), de los que la mayoría son insaturados (el linoleico es el mayoritario, en un 40-60%).
- **Micronutrientes.** Los cereales constituyen una buena fuente de vitaminas del grupo B y también de ácido fólico. Además contienen minerales, sobre todo fósforo y potasio, aunque, al igual que en las vitaminas, se encuentran sobre todo en el salvado, por lo que el contenido final dependerá mucho del grado de extracción durante su procesamiento.

Requerimientos de hidratos de carbono en el lactante y el niño pequeño

La Comisión conjunta de expertos de la OMS/FAO sobre los hidratos de carbono en la alimentación humana recomendó

TABLA 2

Ingestas dietéticas de referencia (DRI): ingestas recomendadas de hidratos de carbono

Rango de edad	Hidratos de carbono (g/día)	Fibra (g/día)
Lactantes:		
0-6 meses	60*	ND
7-12 meses	95*	ND
Niños:		
1-3 años	130	19*

En negrita aparecen las ingestas dietéticas recomendadas, y sin negrita, seguidas de un asterisco, las ingestas adecuadas. ND: no disponible¹⁶. Fuente: Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies, 2002¹⁷.

que una dieta óptima debía contener, al menos, el 55% de la energía de una variedad de fuentes de hidratos de carbono para todas las edades, excepto para los menores de 2 años, ya que los lípidos no deben restringirse por debajo de esa edad¹¹. Actualizaciones posteriores de esa recomendación han señalado que el consumo de hidratos de carbono debe constituir el 55-75% de la energía total y los azúcares <10% de esa energía^{12,13}. Más recientemente, la OMS recomienda reducir la ingesta de azúcares libres a <10% de la ingesta energética diaria (recomendación fuerte), y sugiere que disminuirla a <5% podría tener beneficios adicionales para la reducción de la caries, tanto en niños como en adultos¹⁴.

Sin embargo, los datos para establecer recomendaciones en lactantes y niños pequeños son muy escasos. En los lactantes podría proponerse una cantidad mínima del 40% de acuerdo con el contenido en hidratos de carbono de la leche humana, y la lactosa es el principal hidrato de carbono digerible. La cantidad de hidratos de carbono aumentaría progresivamente desde los 6 meses hasta los 2 años, aunque la lactosa debería seguir constituyendo el principal¹⁵. Las recomendaciones a partir de los 2 años podrían ser similares a las del resto de grupos de edad.

Pese a esta escasez de datos sobre los requerimientos de hidratos de carbono del lactante y el niño pequeño, las recomendaciones más aceptadas continúan siendo las *dietary reference intakes* (DRI) detalladas en la tabla 2.

Aunque no existen recomendaciones oficiales sobre la ingesta recomendada de azúcares libres en los niños <2 años, algunas sociedades científicas, como la ESPGHAN¹⁷, sugieren que la ingesta debería ser incluso inferior al 5% en los lactantes y niños pequeños, o incluso evitarse, como señala la Asociación Americana del Corazón (AHA)¹⁸.

Absorción de hidratos de carbono en lactantes y niños pequeños

Mientras que la absorción de lactosa (el azúcar de la leche materna y de la mayoría de las fórmulas infantiles) es buena desde el nacimiento, parece que la de fructosa puede ser

inicialmente baja en los niños muy pequeños, lo que implicaría que una carga excesiva de fructosa en lactantes podría ocasionar síntomas secundarios a malabsorción (malestar abdominal y diarrea). Los oligosacáridos prebióticos, ya sea los presentes en la leche materna o los ingeridos en la alimentación complementaria, no se absorben en el aparato digestivo y llegan al colon, donde sufren fermentación y ejercen efectos beneficiosos para el organismo.

Por su parte, el almidón (presente en los cereales) se digiere por la acción de la α -amilasa pancreática y las enzimas del borde en cepillo, glucoamilasa y maltasa (α -glucosidasa) (figura 3). El inicio del consumo de alimentos que contienen almidón ocurre entre los 6 y los 9 meses, con el inicio de la alimentación complementaria, y se hace a través de los cereales, las verduras y las frutas¹⁹.

De la digestión y absorción del almidón procede una gran parte de la glucosa de la dieta, importante para el crecimiento y el desarrollo de los lactantes y de los niños pequeños. Los lactantes carecen de una cantidad suficiente de α -amilasa pancreática, pero presentan una cantidad de maltasa similar a la de los individuos adultos, lo que les permite digerir el almidón a glucosa²⁰. También digieren bien las dextrinomaltosas, productos de la hidrólisis parcial del almidón²¹. Aunque la capacidad de digerir el almidón en los lactantes es inferior a la de niños más mayores, existe una gran variabilidad individual²². Además, el proceso de fermentación colónica es muy eficiente en lactantes; eso significa que existe una recuperación energética eficiente del almidón que escapa a la digestión²³.

Productos infantiles a base de cereales. Legislación

Es probable que el uso de cereales en la alimentación infantil se remonte a la aparición de la agricultura en el Neolítico, alrededor de 7.000 años a. C. Hay descripciones en los escritos de Galeno, pero el uso más extendido comienza en el siglo XVIII y se extiende en el siglo XIX. Los términos *pap*, *panada*, *porridge* y *gruel* describían distintas texturas de preparados semisólidos para lactantes que se basaban, sobre todo, en pan empapado en agua caliente o leche, y se administraban como una emulsión o una pasta cremosa. En castellano, el término «papilla» se acuña alrededor del año 1400 como diminutivo de comida («papa»). Durante el siglo XIX se popularizó el uso de productos infantiles y comenzaron a aparecer marcas comerciales. Muchos de estos productos tenían como componente principal harinas de cereales, que cocinados con agua durante periodos prolongados convertían parte del almidón en dextrinas solubles²⁴.

A mediados del siglo XIX, con el desarrollo de la química orgánica moderna, von Liebig diseñó el primer preparado infantil de la era moderna, que patentó y comercializó. Consistía en harina de trigo, leche de vaca y harina de malta cocinado con un poco de bicarbonato sódico. El desarrollo de los primeros preparados infantiles se basaba esencialmente en

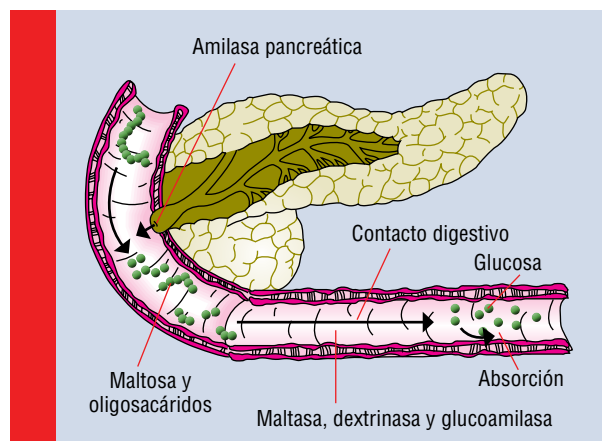


Figura 3. Enzimas implicadas en la digestión de los hidratos de carbono

hidratos de carbono que se añadían a la leche. El uso de almidón o almidones modificados se convirtieron así en piezas clave en el desarrollo de la alimentación infantil²⁵. El primer producto para lactantes que ya contenía vitaminas y minerales fue una galleta de trigo desarrollada por investigadores de la Universidad de Toronto en 1930²⁶. El primer cereal instantáneo para lactantes precocinado y enriquecido con vitaminas y minerales se comercializó en Estados Unidos en 1933 y se denominó Pablum, derivado del latín *pabulum* (comida).

La composición de los preparados conocidos como cereales para el lactante está regulada por el Real Decreto 490/1998, de 27 de marzo, por el que se aprueba la Reglamentación Técnico-Sanitaria específica de los alimentos elaborados a base de cereales y alimentos infantiles para lactantes y niños de corta edad²⁷, y por la directiva 2006/125/CE de la Comisión de 5 de diciembre de 2006²⁸. Los citados documentos señalan que los alimentos a base de cereales se prepararan básicamente a partir de uno o varios cereales o raíces feculentas, previamente triturados. Es cierto que, aunque se especifican algunos aspectos sobre su composición nutricional, estas recomendaciones son incompletas o han quedado desfasadas según las recomendaciones de las sociedades científicas y las tendencias de consumo, por lo que resulta conveniente realizar algunas consideraciones adicionales²⁹. Así, nos encontramos en los cereales infantiles harinas integrales o de grano completo, harinas con endospermo y salvado o harinas refinadas, en que sólo se añade el endospermo.

Cereales infantiles. Aspectos prácticos

• **¿Pueden resultar un grupo de alimentos de interés para el lactante?** Sí, ya que los cereales infantiles son ricos en hidratos de carbono y energía, y también aportan, aunque en menor cantidad, proteínas, minerales, ácidos grasos esenciales y vitaminas, en especial del complejo B, como la tiamina, y están fortificados en hierro³⁰.

- **¿Qué tipos de cereales encontramos y cuáles emplear?** Existen cereales sin gluten, compuestos de arroz, maíz, soja y tapioca, y otros con mayor variedad, que contienen gluten en cantidades variables. El uso de cereales infantiles, o bien de alimentos basados en cereales, difiere mucho según la tradición y los usos socioculturales en cada país. Tradicionalmente han constituido en España el primer alimento distinto de la leche introducido en la dieta del lactante, y lo continúa siendo en la actualidad, como ocurre en otros países de nuestro entorno^{31,32}. Los cereales infantiles pueden diferenciarse también como refinados o con grano completo. Cada vez existen más datos que abogan por favorecer el consumo de cereales integrales, también en edades tempranas.
- **¿Cuál es el momento adecuado para la introducción del gluten?** No existe un acuerdo específico sobre el momento ideal de la introducción del gluten en la dieta, a la vista de la falta de evidencia de que su introducción precoz mientras se está con lactancia materna prevenga la aparición de la enfermedad celiaca. La recomendación actual es introducir el gluten entre los 4 y los 11 meses de edad, idealmente alrededor del sexto mes, y en pequeñas cantidades al inicio^{33,34}.
- **¿Qué debemos vigilar en su composición?** Por su reciente actualidad, destacamos, entre otros aspectos, la calidad de los hidratos de carbono digeribles. Como se ha resaltado previamente, es recomendable limitar (<5% del aporte calórico total) o evitar el consumo de azúcares libres en la alimentación de los lactantes y de los niños pequeños por sus consecuencias negativas para la salud, fundamentalmente el desarrollo de caries dental, su relación probable con una ganancia excesiva de peso y su influencia en las preferencias alimentarias. El gusto es un determinante fundamental en el desarrollo de las mismas, de modo que a la preferencia innata por el sabor dulce se une el hecho de que los sabores dulces son muy apreciados por los niños pequeños, lo que condiciona su preferencia por los alimentos (proceso de aprendizaje sabor-nutriente)^{35,36}. De esta recomendación se excluyen la lactosa de la leche y derivados lácteos, y los azúcares presentes de forma natural en las frutas y verduras.
Algunas voces críticas se han levantado señalando el elevado contenido en azúcares de algunos cereales infantiles, su grado de hidrólisis y, por tanto, la aparición de azúcares libres durante su producción o su sabor dulce. Los cereales infantiles no deben contener azúcares añadidos, y hay que limitar, en la medida de lo posible, la cantidad de azúcares libres producidos por medio de la hidrólisis enzimática y/o térmica.
- **¿Son seguros?** Sí, los cereales infantiles están libres de pesticidas y plaguicidas, al ser muy precisas las indicaciones a este respecto en su composición, que estará muy por debajo del contenido en los productos naturales de consumo ordinario^{37,38}. El arroz puede contener arsénico inorgánico, por lo que parece interesante limitar su consumo en niños pequeños y combinarlo con otros cereales³⁹.

- **¿Tienen espacio entre las nuevas tendencias de AC?**

En los últimos años va cogiendo fuerza como método de introducción de la AC el *baby-led weaning* (BLW), procedente de países de habla inglesa. Es una forma de ofrecer la AC que permite al bebé «dirigir» el proceso desde el principio. Los padres deciden qué ofrecen, pero el bebé coge por sí mismo la comida que se pone a su alcance, decidiendo qué elige comer y cuánta cantidad. Los partidarios extremos de este método de alimentación dejan poco espacio, o ninguno, para los alimentos triturados y para las papillas. Sin embargo, muchos padres optan por un BLW mixto, en el que combinan dejar que el bebé experimente por sí mismo con la comida, a la vez que le ofrecen algún puré o papilla en algunas tomas^{40,41}. Este método permite combinar la idoneidad de los alimentos, al tiempo que favorece la adquisición de las habilidades oromotoras de los lactantes, y del cual podrían participar la mayoría, sino todos, los lactantes.

Áreas de interés y mejora

El consumo de cereales integrales ha demostrado ser beneficioso para la salud en individuos adultos y en niños mayores de 2 años^{42,43}. Aunque no existen recomendaciones sobre la ingesta de fibra antes de los 2 años, se recomienda una introducción progresiva de alimentos que contengan fibra, a partir de los 6 meses. La mayoría de los cereales infantiles están hechos con harinas refinadas. A pesar de la idea tradicional de que los productos con fibra tienen menos aceptabilidad cuando se comparan con productos a base de cereales refinados, la exposición repetida a nuevos alimentos en lactantes y niños pequeños lleva a una aceptación mejor de los mismos, que podría hacer recomendable la introducción gradual de cereales con grano completo en los productos diseñados para lactantes. A esto contribuye, sin duda, el desarrollo de nuevos procesos tecnológicos que mejoran las propiedades sensoriales de los productos integrales⁴⁴.

Un estudio español reciente mostró que un cereal infantil con un 30% de cereal integral presentaba tasas de aceptación similares a las de los cereales convencionales, tanto en la valoración realizada por los padres como en la aceptación de los lactantes⁴⁵. La incorporación de cereales de grano completo constituye una buena oportunidad para mejorar la alimentación de los lactantes y niños pequeños, en especial en lo referente a los aportes de fibra⁴⁶.

Como se señalaba en la introducción, algunos lactantes y niños pequeños europeos están en riesgo de deficiencia de algunos micronutrientes. Por sus características, los cereales son alimentos que pueden enriquecerse con algunos de ellos, como las vitaminas D y E y el ácido fólico. El hierro es probablemente uno de los nutrientes de mayor interés, por la prevalencia de su deficiencia, incluso en países de rentas altas, y por su impacto en el desarrollo neurológico y el comportamiento. Los cereales infantiles fortificados con hierro constituyen la principal fuente de hierro

no-hemo en los lactantes entre 6 y 12 meses. En el estudio FITS norteamericano se encontró que las ingestas de hierro eran superiores en los lactantes y niños pequeños que consumían cereales enriquecidos con hierro, cuando se comparaban con los no consumidores⁴⁷. La biodisponibilidad del hierro en los cereales infantiles va a depender, en gran medida, de la sal utilizada. Sería deseable que en el etiquetado de estos preparados para lactantes y niños pequeños figurara qué sal de hierro se utiliza.

Un paso obligado también es la claridad del etiquetado, de forma que permita al consumidor una interpretación más correcta del contenido del alimento⁴⁸.

En resumen, los cereales infantiles han constituido —y lo continúan siendo actualmente— el primer alimento que se introduce en la dieta del lactante distinto de la leche materna o las fórmulas infantiles. Los alimentos a base de cereales constituyen la fuente principal de hidratos de carbono en la dieta de los lactantes mayores y de los niños pequeños. La forma de consumo depende, en gran medida, de la disponibilidad de los alimentos y de la tradición cultural. Los cereales infantiles son una categoría de productos a base de cereales cuya composición está regulada por ley (Directiva 2006/125/CE de la Comisión de 5 de diciembre de 2006, relativa a los alimentos elaborados a base de cereales) y, a tenor de las recomendaciones de las Agencias internacionales, los cereales infantiles —como el resto de los productos para este grupo de edad— no deben contener azúcares añadidos y deben limitarse, en la mayor medida posible, los azúcares libres producidos por medio de la hidrólisis. Los avances tecnológicos favorecen que los cereales infantiles puedan estar enriquecidos en nutrientes, fundamentalmente el hierro, de gran interés en esta etapa de la vida. Es probable que el empleo de cereales integrales o de grano completo pueda tener beneficios para la salud. ■

Bibliografía

- Dalmau Serra J, Moreno Villares JM. Alimentación complementaria: puesta al día. *Pediatr Integral*. 2017; 21: 47.e1-47.e4.
- Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, et al. Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64(1): 119-132.
- Comité de Lactancia Materna y Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría (AEP). Recomendaciones de la AEP sobre la alimentación complementaria. Publicado en línea. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/recomendaciones_aep_sobre_alimentacio_n_complementaria_nov2018_v3_final.pdf
- Abeshu MA, Lelisa A, Geleta B. Complementary feeding: review of recommendations, feeding practices, and adequacy of home-made complementary food preparations in developing countries. Lessons from Ethiopia. *Front Nutr*. 2016; 3: 41.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. *EFSA J*. 2013; 11: 3.408.
- Demmer E, Cifelli CJ, Houchins JA, Fulgoni VL. The pattern of complementary foods in American infants and children aged 0-5 years old. A cross-sectional analysis of data from the NHANES 2011-2014. *Nutrients*. 2018; 10: 827.
- Gibson S, Sidnell A. Nutrient adequacy and imbalance among young children aged 1-3 years in the UK. *Nutr Bull*. 2014; 39: 172-180.
- Dalmau J, Peña-Quintana L, Moráis A, Martínez MJ, Soler B. Análisis cuantitativo de la ingesta de nutrientes en niños menores de 3 años. Estudio ALSALMA. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 82: 255-266.
- Eussen S, Alles M, Uijterschout L, Brus F, Van der Horst-Graat J. Iron intake and status of children aged 6-36 months in Europe: a systematic review. *Ann Nutr Metab*. 2015; 66: 80-92.
- García-Villanova Ruiz B, Guerra Hernández EJ. Cereales y productos derivados. Composición y calidad nutritiva de los alimentos. En: Gil Á, ed. *Tratado de nutrición*. Madrid: Editorial Panamericana, 2010; 97-138.
- Food Agriculture Organization. Carbohydrates in human nutrition. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. Roma: Food and Agriculture Organization of the United Nations, 1998.
- Nishida C, Martínez NF. FAO/WHO scientific update on carbohydrates in human nutrition: introduction. *Eur J Clin Nutr*. 2007; 61: 1S-4S.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific opinion on dietary reference values for carbohydrate and dietary fibre. *EFSA J*. 2010; 9: 14-62.
- World Health Organization (WHO). Guideline: sugars Intake for adults and children. Ginebra: WHO, 2015.
- Stephen A, Alles M, De Graaf C, Fleith M, Hadjilucas E, Isaacs E, et al. The role and requirements of digestible dietary carbohydrates in infants and toddlers. *Eur J Clin Nutr*. 2012; 66: 765-779.
- Fidler Mis N, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton ND, et al. Sugar in infants, children and adolescents: a position paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 65: 681-696.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes: energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. Washington, National Academies Press, 2002/2005.
- Vos MB, Kaar JL, Welsh JA, Van Horn LV, Feig DI, Anderson CAM, et al. Added sugars and cardiovascular disease risk in children: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135: e1017-e1034.
- Quann E, Carvalho R. Starch consumption patterns in infants and young children. *JPGN*. 2018; 66 Supl 3: 39-41.
- Lin AHM, Nichols BL. The digestion of complementary feeding starches in the young child. *Starch-Starke*. 2017; 69: 7-8.
- Lin AH. Structure and digestion of common complementary food starches. *JPGN*. 2018; 66: 35S-38S.
- Shulman RJ. Starch malabsorption in infants. *JPGN*. 2018; 66 Supl 3: 65-67.
- Christian MT, Amarri S, Franchini F, Preston T, Morrison DJ, Dodson B, et al. Modeling 13C breath curves to determine site and extent of starch digestion and fermentation in infants. *JPGN*. 2002; 34: 158-164.
- Radbill SX. Infant feeding through the ages. *Clin Pediatr*. 1991; 20: 613-621.

25. Greer FR. Use of starch and modified starches in infant feeding: a historical perspective, *JPGN*. 2018; 66: 30S-34S.
26. Tisdall F, Drake TGH, Summerfeldt P, Brown A. A new whole wheat irradiated biscuit, containing vitamins and mineral elements. *Can Med Assoc J*. 1930; 22: 166-170.
27. Real Decreto 490/1998, de 27 de marzo, por el que se aprueba la Reglamentación Técnico-Sanitaria específica de los alimentos elaborados a base de cereales y alimentos infantiles para lactantes y niños de corta edad. *BOE* de martes 7 de abril de 1998, págs. 11638-43.
28. Directiva 2006/125/CE de la Comisión de 5 de diciembre de 2006 relativa a los alimentos elaborados a base de cereales y alimentos infantiles para lactantes y niños de corta edad. *Diario Oficial de la Unión Europea*, L 339/16 de 6.12.2006, págs. 16-34.
29. Gil Hernández A, Uauy Dagach R, Dalmau Serra J; Comité de Nutrición de la AEP. Bases for adequate complementary feeding in infants and young children. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65: 481-495.
30. Varea Calderón V, Dalmau Serra J, Lama More R, Leis Trabazo R. Papel de los cereales en la alimentación infantil. *Acta Pediatr Esp*. 2013; 71: 91-98.
31. Caroli M, Mele RM, Tomaselli MA, Cammisa M, Longo F, Attolini E. Complementary feeding patterns in Europe with a special focus on Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012; 22: 813-818.
32. Siega-Riz AM, Deming DM, Reidy KC, Fox MK, Condon E, Briefel RR. Food consumption patterns of infants and toddlers: where are we now? *J Am Diet Assoc*. 2010; 110: 38S-51S.
33. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellöf M, et al. Gluten introduction and the risk of coeliac disease: a position paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62: 507-513.
34. Ribes Koninckx C, Dalmau Serra J, Moreno Villares JM, Díaz Martín JJ, Castillejo de Villasante G, Polanco Allue I. The introduction of gluten into the infant diet. Expert group recommendations. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 83: 355.e1-7.
35. Birch LL. Development of food preferences. *Annu Rev Nutr*. 1999; 19: 41-62.
36. Eermans A, Baeyens F, Van den Berg O. Food likes and their relative importance in human eating behavior: review and preliminary suggestions for health promotion. *Health Educ Res*. 2001; 16: 443-456.
37. Directiva 1999/39/CE de la Comisión de 6 de mayo de 1999, por la que se modifica la Directiva 96/5/CE, relativa a los alimentos elaborados a base de cereales y alimentos infantiles para lactantes y niños de corta edad. *Diario Oficial de la Unión Europea* L124/8, de 18 de mayo de 1999; págs. 8-10.
38. Compra segura en internet. Guía práctica. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición, 2017. Disponible en: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/noticias_y_actualizaciones/temas_de_interes/informe_anual_residuos.htm
39. Karagas MR, Punshon T, Sayarath V, Jackson BP, Folt CL, Cottingham KL. Association of rice and rice-product consumption with arsenic exposure early in life. *JAMA Pediatr*. 2016 1; 170: 609-616.
40. D'Auria E, Bergamini M, Staiano A, Banderali G, Pendezza E, Penagini F, et al. Baby-led weaning: what a systematic review of the literature adds on. *Ital J Pediatr*. 2018; 44: 49.
41. Daniels L, Taylor RW, Williams SM, Gibson RS, Fleming EA, Wheeler BJ, et al. Impact of a modified version of baby-led weaning on iron intake and status: a randomized controlled trial. *BMJ Open*. 2018; 8: e019036.
42. Ferruzzi MG, Jonnalagadda SS, Liu S, Marquart L, McKeown N, Reicks M, et al. Developing a standard definition of whole-grain foods for dietary recommendations: summary report of a multidisciplinary expert roundtable discussion. *Adv Nutr*. 2014; 5: 164-176.
43. World Health Organization (WHO). Global strategy on diet, physical activity and health worldwide strategy about feeding regimen, physical activity and health. Washington, DC: WHO, 2004.
44. Potanen K, Sozer N, Della Valle G. How can technology help to deliver more of grain in cereal foods for a healthy diet? *J Cereal Sci*. 2014; 59: 327-336.
45. Haro-Vicente JF, Bernal-Cava MJ, López-Fernández A, Ros-Berruzo G, Bodenstab S, Sánchez-Siles LM. Sensory acceptability of infant cereals with whole grain in infants and young children. *Nutrients*. 2017; 9(1) [pii: E65].
46. Klerks M, Bernal MJ, Román S, Bodenstab S, Gil A, Sánchez-Siles LM. Infants cereals: current status, challenges, and future opportunities for whole grains. *Nutrients*. 2019; 11(2) [pii: E473].
47. Finn K, Callen C, Bhatia J, Reidy K, Bechard LJ, Carvalho R. Importance of dietary sources of iron in infants and toddlers: lessons from the FITS Study. *Nutrients*. 2017; 9(7) [pii: E733].
48. Chien TY, Chien YW, Chang JS, Chen YC. Influence of mothers' nutrition knowledge and attitudes on their purchase intention for infant cereal with no added sugar claim. *Nutrients*. 2018; 10: 435E.

AULA PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

SECCIÓN NUTRICIÓN INFANTIL

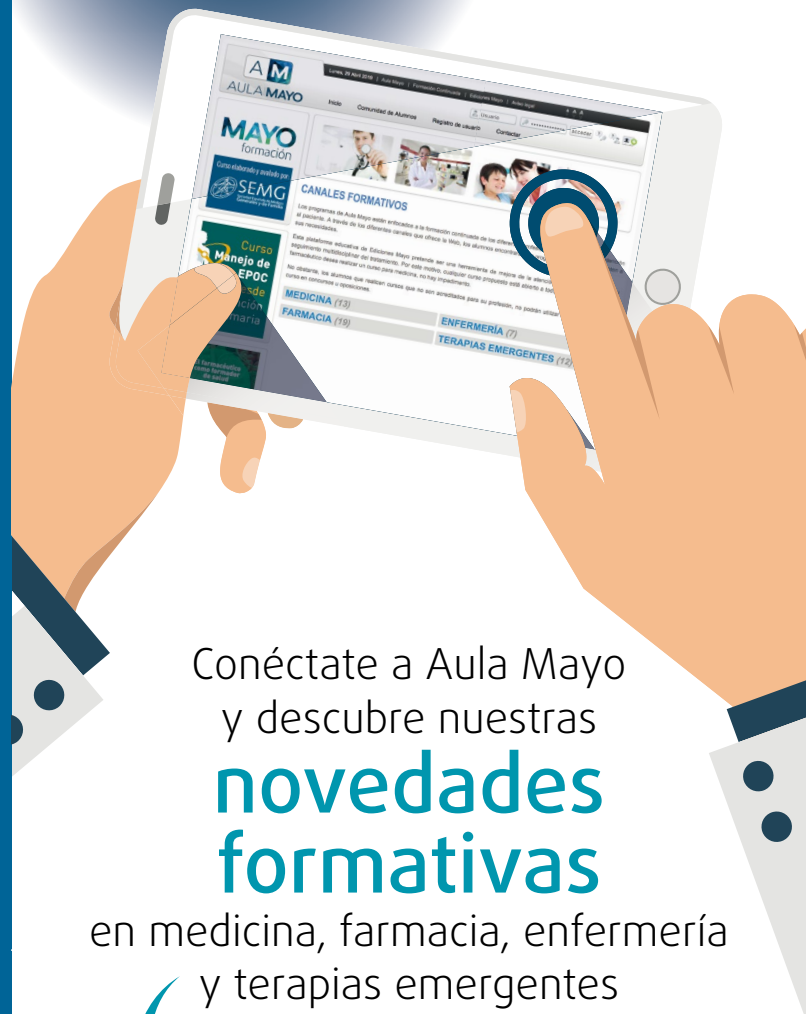
Patrocinada por



MAYO

¿Quieres estar
al día en Formación
Continuada a distancia?

Ya son
+55.000
alumnos



Conéctate a Aula Mayo
y descubre nuestras
**novedades
formativas**

en medicina, farmacia, enfermería
y terapias emergentes



AULA MAYO

Aula Mayo acredita tu formación

www.aulamayo.com



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Nimenrix polvo y disolvente para solución inyectable en jeringa precargada. Vacuna conjugada frente a meningococo de los grupos A, C, W-135 e Y. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Tras la reconstitución, 1 dosis (0,5 ml) contiene:

Polisacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo A ¹	5 microgramos
Polisacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo C ¹	5 microgramos
Polisacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo W-135 ¹	5 microgramos
Polisacárido de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo Y ¹	5 microgramos

¹Conjugado con toxoide tetánico como proteína transportadora
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA: Polvo y disolvente para solución inyectable. El polvo o pasta es de color blanco. El disolvente es transparente e incoloro. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Nimenrix está indicado para la inmunización activa de personas a partir de 6 semanas de edad frente a enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* de los grupos A, C, W-135 e Y. **4.2 Posología y forma de administración:** Posología: Nimenrix debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales. **Primovacunación:** Lactantes desde las 6 semanas y menos de 6 meses de edad: se deben administrar dos dosis, cada una de 0,5 ml, con un intervalo de 2 meses entre dosis. Lactantes desde los 6 meses de edad, niños, adolescentes y adultos: se debe administrar una única dosis de 0,5 ml. Se puede considerar apropiada una dosis primaria adicional de Nimenrix para algunas personas (ver sección 4.4). **Dosis de refuerzo:** Después de completar el ciclo primario de vacunación en lactantes entre 6 semanas y menos de 12 meses de edad, se debe administrar una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad con un intervalo de al menos 2 meses después de la última vacunación con Nimenrix (ver sección 5.1). En personas de 12 meses de edad y mayores vacunadas previamente, Nimenrix puede ser administrada como dosis de refuerzo si han recibido vacunación primaria con una vacuna antimeningocócica conjugada o polisacárida simple (ver secciones 4.4 y 5.1). **Forma de administración:** La inmunización debe realizarse únicamente mediante una inyección intramuscular. En lactantes, el lugar de inyección recomendado es la cara anterolateral del muslo. En personas de más de 1 año de edad, el lugar de inyección recomendado es la cara anterolateral del muslo o el músculo deltoides (ver secciones 4.4 y 4.5). Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

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:** Nimenrix no debe administrarse por vía intravascular, intradérmica o subcutánea bajo ninguna circunstancia. Antes de la vacunación, se considera una buena práctica clínica realizar una revisión de la historia clínica (en particular respecto a las vacunaciones anteriores y a la posible aparición de reacciones adversas) y una exploración física. Se debe disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común de aparición de una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. **Enfermedad concomitante:** Se debe posponer la administración de Nimenrix en sujetos que padezcan enfermedades febriles agudas graves. Una infección leve, como un resfriado, no debería retrasar la vacunación. **Síncope:** Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, este puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico-clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento. **Trombocitopenia y trastornos de la coagulación:** Nimenrix se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia u otros trastornos de la coagulación, ya que puede producirse una hemorragia tras la administración intramuscular en estos sujetos. **Inmunodeficiencia:** Cabe la posibilidad de que en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o que padecen una inmunodeficiencia no se genere una respuesta inmune protectora. Personas con deficiencias congénitas en el complemento (por ejemplo, deficiencias en C5 o C3) y personas que estén recibiendo tratamientos que inhiban la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades invasivas causadas por *Neisseria meningitidis* de los grupos A, C, W-135 e Y, incluso si desarrollan anticuerpos tras la vacunación con Nimenrix. **Protección frente a la enfermedad meningocócica:** Nimenrix únicamente confiere protección frente a *Neisseria meningitidis* de los grupos A, C, W-135 e Y. La vacuna no protege frente a *Neisseria meningitidis* de otros grupos. Puede que no se genere una respuesta inmune protectora en todos los vacunados. **Efecto de la vacunación previa con la vacuna antimeningocócica polisacárida no conjugada:** Los sujetos vacunados con Nimenrix entre 30 y 42 meses después de haber recibido una vacuna antimeningocócica polisacárida no conjugada, tuvieron unos Títulos Medios Geométricos (GMT en inglés), determinada mediante el test de actividad bactericida en suero con complemento de conejo (ABSc), inferior a la de los sujetos que no habían sido vacunados con ninguna vacuna antimeningocócica en los 10 años anteriores (ver sección 5.1). Se desconoce la relevancia clínica de este resultado. **Efecto de la vacunación previa con vacuna que contenga toxoide tetánico:** Se evaluó la seguridad e inmunogenicidad de Nimenrix cuando se administró de forma secuencial o simultánea con una vacuna que contenía los toxoides diftérico y tetánico, pertussis acelular, poliovirus inactivados (1, 2 y 3), antígeno de superficie de la hepatitis B y polirribosil-ribitol-fosfato de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado con el toxoide tetánico (DTPa-VHB-IPV/Hib) durante el segundo año de vida. La administración de Nimenrix un mes después de la vacuna DTPa-VHB-IPV/Hib dio lugar a GMTs de ABSc inferiores, frente a los grupos A, C y W-135 en comparación con la administración conjunta (ver sección 4.5). Se desconoce la relevancia clínica de este resultado.

Respuesta inmune en lactantes de 6 meses a menos de 12 meses: En el test de la actividad bactericida en suero con complemento humano (ABSh), una única dosis administrada a los 6 meses de edad se asoció con títulos inferiores frente a los serogrupos W-135 e Y en comparación con tres dosis administradas a los 2, 4 y 6 meses (ver sección 5.1). Se desconoce la relevancia clínica de este resultado. En los lactantes desde los 6 meses y menos de 12 meses con riesgo aumentado de enfermedad meningocócica invasiva debido a la exposición a los serogrupos W-135 e Y, se podría considerar la administración de una segunda dosis primaria de Nimenrix tras un intervalo de 2 meses. **Respuesta inmune en niños de 12-14 meses:** Los niños de 12-14 meses presentaron respuestas ABSc similares frente a los grupos A, C, W-135 e Y un mes después de una dosis de Nimenrix o un mes después de dos dosis de Nimenrix administradas con un intervalo de dos meses. En el test de ABSh, una única dosis se relacionó con títulos inferiores frente a los grupos W-135 e Y en comparación con dos dosis de Nimenrix administradas con un intervalo de dos meses. Se observaron respuestas similares frente a los grupos A y C después de una o dos dosis (ver sección 5.1). Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados. Se puede considerar la administración de una segunda dosis de Nimenrix, tras un intervalo de dos meses a niños que tengan un riesgo aumentado de enfermedad meningocócica invasiva debido a la exposición a los grupos W-135 e Y. Respecto a la disminución de anticuerpos frente al grupo A o grupo C tras la primera dosis de Nimenrix en niños de 12-23 meses, ver el apartado "Persistencia de los títulos de anticuerpos bactericidas séricos". **Persistencia de los títulos de anticuerpos bactericidas séricos:** Tras la administración de Nimenrix se produce una disminución de los títulos de anticuerpos bactericidas séricos frente al grupo A cuando se utilizaba ABSh (ver sección 5.1). Se desconoce la relevancia clínica de la disminución de los títulos de anticuerpos ABSh frente al grupo A. Sin embargo, se puede considerar la administración de una dosis de refuerzo a sujetos que tengan un riesgo aumentado de exposición al grupo A y que previamente hayan recibido una dosis de Nimenrix hace aproximadamente más de un año. Se ha observado una disminución en los títulos de anticuerpos con el paso del tiempo para los grupos A, C, W-135 e Y. Se desconoce la relevancia clínica de la disminución de los títulos de anticuerpos. Se puede considerar una dosis de refuerzo en sujetos vacunados entre los 12-23 meses que permanezcan en elevado riesgo de exposición a la enfermedad meningocócica producida por los grupos A, C, W-135 o Y (ver sección 5.1). **Efecto de Nimenrix sobre las concentraciones de anticuerpos antitetánicos:** A pesar de que se observó un incremento de la concentración de anticuerpos anti-toxoide tetánico (TT) tras la vacunación con Nimenrix, Nimenrix no es un sustituto de la inmunización antitetánica. La administración de Nimenrix al mismo tiempo o un mes antes que una vacuna que contiene TT durante el segundo año de vida no perjudica la respuesta a TT o afecta su seguridad de forma significativa. No se dispone de datos más allá de los 2 años de edad. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** En lactantes, Nimenrix se puede administrar simultáneamente con las vacunas combinadas DTPa-VHB-IPV/Hib y con la vacuna conjugada antineumocócica 10-valente. A partir de 1 año de edad o más, Nimenrix se puede administrar simultáneamente con cualquiera de las siguientes vacunas: vacunas de la hepatitis A (VHA) y de la hepatitis B (VHB), vacuna de sarampión, rubeola y parotiditis (SRP, triple vírica), vacuna sarampión, rubeola, parotiditis y varicela (SRPV), vacuna conjugada antineumocócica 10-valente o vacuna antigripal estacional no adyuvada. En el segundo año de vida, Nimenrix también se puede administrar simultáneamente con las vacunas combinadas de difteria, tétanos y pertussis acelular (DTPa), incluyendo combinaciones de vacunas DTPa con hepatitis B, polio inactivada o *Haemophilus influenzae* tipo b (VHB, IPV o Hib) tales como la vacuna DTPa-VHB-IPV/Hib y la vacuna conjugada antineumocócica 13-valente. En personas de entre 9 y 25 años, Nimenrix se puede administrar simultáneamente con la vacuna recombinante bivalente (tipos 16 y 18) del virus del papiloma humano (VPH2). Siempre que sea posible, Nimenrix y una vacuna que contenga TT, como la vacuna DTPa-VHB-IPV/Hib, se debe administrar simultáneamente o Nimenrix se debe administrar al menos un mes antes de la vacuna que contenga TT. Un mes después de la administración simultánea con una vacuna conjugada antineumocócica 10-valente, se observaron Concentraciones Medias Geométricas de anticuerpos (GMCs) y GMTs del ensayo de anticuerpos opsonofagocíticos (OPA) menores para un serotipo neumocócico (18C conjugado con toxoide tetánico como proteína transportadora). Se desconoce la relevancia clínica de este resultado. La administración simultánea no tuvo efecto sobre las respuestas inmunes contra ninguno de los otros nueve serotipos neumocócicos. Un mes después de la administración simultánea con una vacuna combinada adsorbida de toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y pertussis acelular (Tdp) en sujetos de entre 9 y 25 años, se observaron GMCs menores de cada antígeno pertúsico (toxoide pertúsico [TP], hemaglutinina filamentososa [HAF] y pertactina [PRN]). Más del 98% de los sujetos presentaron concentraciones de anti-TP, HAF o PRN por encima de los umbrales de corte del ensayo. Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados. La administración simultánea no tuvo ningún efecto sobre las respuestas inmunes de Nimenrix o los antígenos del tétanos o la difteria incluidos en la vacuna Tdp. Si Nimenrix se va a administrar al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre deberán administrarse en distintos lugares de inyección. Es posible que en pacientes que reciben terapia inmunosupresora, no se genere una respuesta adecuada. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:** Embarazo: La experiencia respecto al uso de Nimenrix en mujeres embarazadas es limitada. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Nimenrix sólo debe administrarse durante el embarazo cuando sea claramente necesario y los posibles beneficios superen los riesgos potenciales para el feto. **Lactancia:** Se desconoce si Nimenrix se excreta en la leche materna. Nimenrix sólo debe administrarse durante la lactancia cuando los posibles beneficios superen los riesgos potenciales. **Fertilidad:** Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales, directos o indirectos, sobre la fertilidad. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios acerca de los efectos de Nimenrix sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 "Reacciones adversas" pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad:** La seguridad de Nimenrix, incluida en la tabla a continuación, se basa en el conjunto de datos de dos ensayos clínicos como sigue: Un análisis agrupado de datos de 9.621 sujetos a los que se les administró una única dosis de Nimenrix. Este total incluyó 3.079 niños (de 12 meses a 23 meses), 909 niños entre 2 y 5 años, 990 niños entre 6 y 10 años, 2.317 adolescentes (entre 11 y 17 años) y 2.326 adultos (entre 18 y 55 años). Datos de un estudio en lactantes de 6 a 12 semanas de edad en el momento de la primera dosis (ensayo MenACWY-TT-083), en el que 1.052 sujetos recibieron al menos una dosis de una serie primaria de 2 o 3 dosis de Nimenrix y 1.008 recibieron una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad aproximadamente. Los datos de seguridad también se han evaluado en un estudio independiente, en el que se administró una única dosis de Nimenrix a 274 personas de 56 años de edad y mayores.

Reacciones adversas locales y generales: En los grupos de edad de 6-12 semanas y 12-14 meses que recibieron 2 dosis de Nimenrix administradas con un intervalo de dos meses, la primera y segunda dosis se relacionaron con una reactividad local y sistémica similar. El perfil de reacciones adversas locales y generales de una dosis de refuerzo de Nimenrix administrada a sujetos de 12 meses a 30 años de edad después de la primovacunación con Nimenrix u otras vacunas meningocócicas polisacáridas conjugadas o no conjugadas, fue similar al perfil de reacciones adversas locales y generales observado después de la primovacunación con Nimenrix, excepto en los síntomas gastrointestinales (incluida la diarrea, los vómitos y las náuseas), que fueron muy frecuentes entre los sujetos de 6 años de edad y mayores. **Tabla de reacciones adversas:**

Las reacciones adversas notificadas se listan de acuerdo con la siguiente categoría de frecuencias	
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)

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas notificadas en los ensayos en sujetos de edades comprendidas entre las 6 semanas y los 55 años de edad y la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas notificadas en personas mayores de 55 años fueron similares a las observadas en adultos jóvenes.

Las reacciones adversas notificadas se listan de acuerdo con la siguiente categoría de frecuencias	
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)

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas notificadas en los ensayos en sujetos de edades comprendidas entre las 6 semanas y los 55 años de edad y la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas notificadas en personas mayores de 55 años fueron similares a las observadas en adultos jóvenes.

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos		
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad
	Poco frecuentes	Insomnio. Llanto incontinente
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Adormecimiento. Cefalea
	Poco frecuentes	Hipoestesia. Mareo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea. Vómitos. Náuseas*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Prurito. Erupción**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Mialgia. Dolor en la extremidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fiebre. Inflamación en el lugar de inyección. Dolor en el lugar de inyección. Enrojecimiento en el lugar de inyección. Fatiga
	Frecuentes	Hematoma en el lugar de inyección*
	Poco frecuentes	Malestar general. Induración en el lugar de inyección. Prurito en el lugar de inyección. Calor en el lugar de inyección. Anestesia en el lugar de inyección
	Frecuencia no conocida***	Hinchazón extensa de la extremidad en el lugar de inyección, frecuentemente asociado con eritema, algunas veces afectando a la articulación adyacente o hinchazón en toda la extremidad donde se administra la vacuna

*Las náuseas y los hematomas en el lugar de inyección se presentaron con poca frecuencia en lactantes.**Las erupciones se presentaron con frecuencia en lactantes.***RAM identificadas durante la experiencia poscomercialización.

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 Sobre dosis: No se ha notificado ningún caso de sobre dosis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 5.1 Propiedades farmacodinámicas:** Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas meningocócicas, código ATC: J07AH08. **Mecanismo de acción:** Los anticuerpos meningocócicos anticapsulares protegen frente a las enfermedades meningocócicas a través de la actividad bactericida mediada por el complemento. Nimenrix induce la producción de anticuerpos bactericidas frente a polisacáridos capsulares de los grupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*, que se determina mediante ensayos que utilizan ABSc o ABSH. **Inmunogenicidad en lactantes:** Se han realizado dos estudios clínicos en lactantes, MenACWY-TT-083 y MenACWY-TT-087. En MenACWY-TT-083, la primera dosis se administró a las 6-12 semanas de edad, la segunda dosis se administró después de un intervalo de 2 meses y la tercera dosis (de refuerzo) se administró a la edad de 12 meses aproximadamente. La vacuna DTPa-VHB-IPW/Hib y una vacuna antineumocócica 10-valente se administraron simultáneamente. Nimenrix indujo una respuesta de anticuerpos bactericidas frente a los cuatro grupos meningocócicos. La respuesta frente al grupo C no fue inferior a la inducida por las vacunas autorizadas MenC-CRM y MenC-TT, en términos de porcentajes con títulos de ABSc ≥ 8 un mes después de la segunda dosis. Ver Tabla 2.

Tabla 2: Respuestas de anticuerpos bactericidas (ABSc* y ABSH**) en lactantes después de dos dosis administradas con 2 meses de diferencia y después de una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad (estudio MenACWY-TT-083)								
Grupo meningocócico	Grupo de vacuna		ABSc*			ABSH**		
			N	≥ 8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix	Tras dosis 2 ⁽¹⁾	456	97,4% (95,4; 98,6)	203 (182; 227)	202	96,5% (93,0; 98,6)	157 (131; 188)
		Tras dosis de refuerzo ⁽¹⁾	462	99,6% (98,4; 99,9)	1.561 (1.412; 1.725)	214	99,5% (97,4; 100)	1.007 (836; 1.214)
C	Nimenrix	Tras dosis 2 ⁽¹⁾	456	98,7% (97,2; 99,5)	612 (540; 693)	218	98,6% (96,0; 99,7)	1.308 (1.052; 1.627)
		Tras dosis de refuerzo ⁽¹⁾	463	99,8% (98,8; 100)	1.177 (1.059; 1.308)	221	99,5% (97,5; 100)	4.992 (4.086; 6.100)
	Vacuna MenC-CRM	Tras dosis 2 ⁽¹⁾	455	99,6% (98,4; 99,9)	958 (850; 1.079)	202	100% (98,2; 100)	3.188 (2.646; 3.841)
		Tras dosis de refuerzo ⁽¹⁾	446	98,4% (96,8; 99,4)	1.051 (920; 1.202)	216	100% (98,3; 100)	5.438 (4.412; 6.702)
W	Nimenrix	Tras dosis 2 ⁽¹⁾	455	99,1% (97,8; 99,8)	1.605 (1.383; 1.862)	217	100% (98,3; 100)	753 (644; 882)
		Tras dosis de refuerzo ⁽¹⁾	462	99,8% (98,8; 100)	2.777 (2.485; 3.104)	218	100% (98,3; 100)	5.123 (4.504; 5.826)
Y	Nimenrix	Tras dosis 2 ⁽¹⁾	456	98,2% (96,6; 99,2)	483 (419; 558)	214	97,7% (94,6; 99,2)	328 (276; 390)
		Tras dosis de refuerzo ⁽¹⁾	462	99,4% (99,1; 99,9)	881 (787; 986)	217	100% (98,3; 100)	2.954 (2.498; 3.493)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte principal por protocolo (PP) para la inmunogenicidad. *Determinación de ABSc realizada en los laboratorios del "Public Health England", Reino Unido. **ABSH determinado en los laboratorios GSK. ⁽¹⁾Muestras de sangre tomadas entre 21 y 48 días después de la vacunación. Los datos de MenACWY-TT-083 corroboran la extrapolación de los datos de inmunogenicidad y la posología a lactantes de 12 semanas a menos de 6 meses de edad. En MenACWY-TT-087, los lactantes recibieron una única dosis primaria a los 6 meses, seguida de una dosis de refuerzo a los 15-18 meses (la vacuna DTPa-VPI/Hib y la vacuna antineumocócica conjugada 10-valente se administraron simultáneamente en ambos puntos temporales de vacunación) o tres dosis primarias a los 2, 4 y 6 meses seguidas de una dosis de refuerzo a los 15-18 meses. Una única dosis primaria administrada a los 6 meses de edad indujo respuestas ABSc robustas frente a los serogrupos A, C, W-135 e Y, determinadas por el porcentaje de personas con títulos de ABSc ≥ 8 , que fueron comparables a las respuestas después de la última dosis de una serie primaria de tres dosis. Una dosis de refuerzo indujo respuestas robustas, comparables entre los dos grupos de administración, frente a los cuatro grupos demeningococo. Las respuestas de anticuerpos bactericidas en lactantes de 6 meses de edad determinadas un mes después de una dosis primaria única, antes de una dosis de refuerzo y un mes después de una dosis de refuerzo se incluyen en la Tabla 3.

Tabla 3: Respuestas de anticuerpos bactericidas (ABSc* y ABSH**) en lactantes después de una dosis administrada a los 6 meses de edad y después de una dosis de refuerzo a los 15-18 meses de edad (estudio MenACWY-TT-087)							
Grupo meningocócico		ABSc*			ABSH**		
		N	≥ 8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Tras dosis 1 ⁽¹⁾	163	98,80% (95,6; 99,9)	1.332,9 (1.035,2; 1.716,2)	59	98,30% (90,9; 100)	271 (206; 355)
	Antes de dosis de refuerzo	131	81,70% (74; 87,9)	125,3 (84,4; 186,1)	71	66,20% (54; 77)	21 (14; 32)
	Tras dosis de refuerzo ⁽¹⁾	139	99,30% (96,1; 100)	2.762,3 (2.310,3; 3.302,8)	83	100% (95,7; 100)	1.416 (1.140; 1.758)

Tabla 3: Respuestas de anticuerpos bactericidas (ABSc* y ABSh) en lactantes después de una dosis administrada a los 6 meses de edad y después de una dosis de refuerzo a los 15-18 meses de edad (estudio MenACWY-TT-087)**

Grupo meningocócico		ABSc*			ABSh**		
		N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
C	Tras dosis 1 ⁽¹⁾	163	99,40% (96,6; 100)	591,6 (482,3; 725,8)	66	100% (94,6; 100)	523 (382; 717)
	Antes de dosis de refuerzo	131	65,60% (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	96,20% (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	Tras dosis de refuerzo ⁽¹⁾	139	99,30% (96,1; 100)	2.525,2 (2.102,1; 3.033,3)	92	100% (96,1; 100)	13.360 (10.953; 16.296)
W	Tras dosis 1 ⁽¹⁾	163	93,90% (89; 97)	1.255,9 (917; 1.720)	47	87,20% (74,3; 95,2)	137 (78; 238)
	Antes de dosis de refuerzo	131	77,90% (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	100% (93,3; 100)	429 (328; 559)
	Tras dosis de refuerzo ⁽¹⁾	139	100% (97,4; 100)	3.144,7 (2.636,9; 3.750,4)	59	100% (93,9; 100)	9.016 (7.045; 11.537)
Y	Tras dosis 1 ⁽¹⁾	163	98,80% (95,6; 99,9)	1.469,9 (1.186,5; 1.821)	52	92,30% (81,5; 97,9)	195 (118; 323)
	Antes de dosis de refuerzo	131	88,50% (81,8; 93,4)	106,4 (76,4; 148,1)	61	98,40% (91,2; 100)	389 (292; 518)
	Tras dosis de refuerzo ⁽¹⁾	139	100% (97,4; 100)	2.748,6 (2.301,4; 3.282,6)	69	100% (94,8; 100)	5.978 (4.747; 7.528)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte principal por protocolo (PP) para la inmunogenicidad.*Determinación de ABSc realizada en los laboratorios del "Public Health England", Reino Unido. **ABSh determinado en Neomed, Laval, Canadá. ⁽¹⁾Muestras de sangre tomadas 1 mes después de la vacunación. La actividad bactericida en suero también se determinó utilizando ABSh como variable secundaria. Aunque se observaron respuestas similares frente a los grupos A y C con ambos programas de administración, una única dosis primaria en lactantes a los 6 meses se relacionó con respuestas ABSh inferiores frente a los grupos W-135 e Y, según el porcentaje de personas con títulos de ABSh ≥8 (87,2% [IC 95%: 74,3; 95,2] y 92,3% [IC 95%: 81,5; 97,9], respectivamente) en comparación con tres dosis primarias a los 2, 4 y 6 meses de edad (100% [IC 95%: 96,6; 100] y 100% [IC 95%: 97,1; 100], respectivamente) (ver sección 4.4). Después de una dosis de refuerzo, los títulos de ABSh para los cuatro serogrupos fueron comparables entre los dos programas de administración. **Inmunogenicidad en niños de 12-23 meses:** En los ensayos clínicos MenACWY-TT-039 y MenACWY-TT-040, una única dosis de Nimenrix indujo respuestas de ABSc frente a los cuatro grupos meningocócicos, con una respuesta frente al grupo C comparable a la inducida por la vacuna autorizada MenC-CRM, en términos de porcentajes con títulos de ABSc ≥8 (Tabla 4).

Tabla 4: Respuestas de anticuerpos bactericidas (ABSc*) en niños de 12-23 meses

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Estudio MenACWY-TT-039 ⁽¹⁾			Estudio MenACWY-TT-040 ⁽²⁾		
		N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	2.205 (2.008; 2.422)	183	98,4% (95,3; 99,7)	3.170 (2.577; 3.899)
C	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	183	97,3% (93,7; 99,1)	829 (672; 1.021)
	Vacuna MenC-CRM	121	97,5% (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	114	98,2% (93,8; 99,8)	691 (521; 918)
W-135	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2.682 (2.453; 2.932)	186	98,4% (95,4; 99,7)	4.022 (3.269; 4.949)
Y	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2.729 (2.473; 3.013)	185	97,3% (93,8; 99,1)	3.168 (2.522; 3.979)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en las cohortes por protocolo (PP) para la inmunogenicidad. ⁽¹⁾Muestras de sangre tomadas entre 42 y 56 días después de la vacunación. ⁽²⁾Muestras de sangre tomadas entre 30 y 42 días después de la vacunación. *Determinado en los laboratorios GSK. En el estudio MenACWY-TT-039, la actividad bactericida en suero también se determinó utilizando ABSh como variable secundaria (Tabla 5).

Tabla 5: Respuestas de anticuerpos bactericidas (ABSh*) en niños de 12-23 meses

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	N	Estudio MenACWY-TT-039 ⁽¹⁾	
			≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix	338	77,2% (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)
C	Nimenrix	341	98,5% (96,6; 99,5)	196 (175; 219)
	Vacuna MenC-CRM	116	81,9% (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)
W-135	Nimenrix	336	87,5% (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)
Y	Nimenrix	329	79,3% (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte por protocolo (PP) para la inmunogenicidad. ⁽¹⁾Muestras de sangre tomadas entre 42 y 56 días después de la vacunación. *Determinado en los laboratorios GSK. En el estudio MenACWY-TT-104, se evaluó la respuesta inmune un mes después de la última vacunación después de una o dos dosis de Nimenrix administradas con un intervalo de dos meses. Nimenrix generó respuestas bactericidas frente a los cuatro grupos después de una o dos dosis similares en términos de % con títulos de ABSc ≥8 y GMT (Tabla 6).

Tabla 6: Respuestas de anticuerpos bactericidas (ABSc)* en niños de 12-14 meses

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Tiempo	Estudio MenACWY-TT-104 ⁽¹⁾		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix 1 dosis	Tras dosis 1	180	97,8% (94,4; 99,4)	1437 (1118; 1847)
		Tras dosis 2	158	96,8% (92,8; 99,0)	1275 (970; 1675)
	Nimenrix 2 dosis	Tras dosis 1	150	98,0% (94,3; 99,6)	1176 (922; 1501)
C	Nimenrix 1 dosis	Tras dosis 1	179	95,0% (90,7; 97,7)	452 (346; 592)
		Tras dosis 2	157	95,5% (91,0; 98,2)	369 (281; 485)
	Nimenrix 2 dosis	Tras dosis 1	150	98,7% (95,3; 99,8)	639 (522; 783)
W-135	Nimenrix 1 dosis	Tras dosis 1	180	95,0% (90,8; 97,7)	2120 (1601; 2808)
		Tras dosis 2	158	94,9% (90,3; 97,8)	2030 (1511; 2728)
	Nimenrix 2 dosis	Tras dosis 1	150	100% (97,6; 100)	3533 (2914; 4283)
Y	Nimenrix 1 dosis	Tras dosis 1	180	92,8% (88,0; 96,1)	952 (705; 1285)
		Tras dosis 2	157	93,6% (88,6; 96,9)	933 (692; 1258)
	Nimenrix 2 dosis	Tras dosis 1	150	99,3% (96,3; 100)	1134 (944; 1360)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte por protocolo (PP) para la inmunogenicidad. ⁽¹⁾Muestras de sangre tomadas entre 21 y 48 días después de la vacunación. *Determinado en los laboratorios del "Public Health England", Reino Unido. En el estudio MenACWY-TT-104, la actividad bactericida en suero también se determinó utilizando ABSh como variable secundaria. Nimenrix generó respuestas bactericidas frente a los grupos W-135 e Y, que fueron superiores en términos de % con títulos de ABSh ≥ 8 cuando se administraron dos dosis en comparación con una. Se observaron respuestas similares frente a los grupos A y C en términos de % con títulos de ABSh ≥ 8 (Tabla 7).

Tabla 7: Respuestas de anticuerpos bactericidas (ABSh)* en niños de 12-14 meses

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Tiempo	Estudio MenACWY-TT-104 ⁽¹⁾		
			N	≥ 8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix 1 dosis	Tras dosis 1	74	95,9% (88,6; 99,2)	118 (87; 160)
		Tras dosis 2	66	97,0% (89,5; 99,6)	133 (98; 180)
	Nimenrix 2 dosis	Tras dosis 1	66	97,0% (89,5; 99,6)	170 (126; 230)
C	Nimenrix 1 dosis	Tras dosis 1	78	98,7% (93,1; 100)	152 (105; 220)
		Tras dosis 2	70	95,7% (88,0; 99,1)	161 (110; 236)
	Nimenrix 2 dosis	Tras dosis 1	69	100% (94,8; 100)	1753 (1278; 2404)
W-135	Nimenrix 1 dosis	Tras dosis 1	72	62,5% (50,3; 73,6)	27 (16; 47)
		Tras dosis 2	61	68,9% (55,7; 80,1)	26 (16; 43)
	Nimenrix 2 dosis	Tras dosis 1	70	97,1% (90,1; 99,7)	757 (550; 1041)
Y	Nimenrix 1 dosis	Tras dosis 1	71	67,6% (55,5; 78,20)	41 (24; 71)
		Tras dosis 2	56	64,3% (50,4; 76,6)	32 (18; 58)
	Nimenrix 2 dosis	Tras dosis 1	64	95,3% (86,9; 99,0)	513 (339; 775)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte por protocolo (PP) para la inmunogenicidad. ⁽¹⁾Muestras de sangre tomadas entre 21 y 48 días después de la vacunación. *Determinado en los laboratorios GSK. Se evaluó la persistencia de la respuesta inmune mediante ABSc y ABSh hasta 5 años en niños vacunados inicialmente en el estudio MenACWY-TT-027 (Tabla 8).

Tabla 8: Datos de persistencia a 5 años en niños de 12-23 meses en el momento de la vacunación (estudio MenACWY-TT-032; extensión del estudio 027)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal (Año)	ABSc*			ABSh**		
			N	≥ 8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix	4	45	64,4% (48,8; 78,1)	35,1 (19,4; 63,4)	44	52,3% (36,7; 67,5)	8,8 (5,4; 14,2)
		5	49	73,5% (58,9; 85,1)	37,4 (22,1; 63,2)	45	35,6% (21,9; 51,2)	5,2 (3,4; 7,8)
C	Nimenrix	4	45	97,8% (88,2; 99,9)	110 (62,7; 192)	45	97,8% (88,2; 99,9)	370 (214; 640)
		5	49	77,6% (63,4; 88,2)	48,9 (28,5; 84,0)	48	91,7% (80,0; 97,7)	216 (124; 379)
	Vacuna MenC-CRM	4	10	80,0% (44,4; 97,5)	137 (22,6; 832)	10	70,0% (34,8; 93,3)	91,9 (9,8; 859)
		5	11	63,6% (30,8; 89,1)	26,5 (6,5; 107)	11	90,9% (58,7; 99,8)	109 (21,2; 557)
W-135	Nimenrix	4	45	60,0% (44,3; 74,3)	50,8 (24,0; 108)	45	84,4% (70,5; 93,5)	76,9 (44,0; 134)
		5	49	34,7% (21,7; 49,6)	18,2 (9,3; 35,3)	46	82,6% (68,6; 92,2)	59,7 (35,1; 101)
Y	Nimenrix	4	45	62,2% (46,5; 76,2)	44,9 (22,6; 89,3)	41	87,8% (73,8; 95,9)	74,6 (44,5; 125)
		5	49	42,9% (28,8; 57,8)	20,6 (10,9; 39,2)	45	80,0% (65,4; 90,4)	70,6 (38,7; 129)

La persistencia de la inmunogenicidad se analizó usando la cohorte por protocolo (PP) del año 5. Es posible que un sesgo de selección, debido principalmente a la revacunación de sujetos con títulos de ABSc < 8 para MenC y a su exclusión de el(los) siguiente(s) punto(s) temporal(es), haya llevado a una sobreestimación de los títulos. *Determinación de ABSc realizada en los laboratorios del "Public Health England", Reino Unido. **Determinado en los laboratorios GSK. Inmunogenicidad en niños de 2-10 años: En MenACWY-TT-081, Nimenrix demostró no inferioridad respecto a otra vacuna MenC-CRM autorizada en términos de respuesta vacunal al grupo C (94,8% [IC 95%: 91,4; 97,1] y 95,7% [IC 95%: 89,2; 98,8], respectivamente). Los GMTs fueron inferiores en el grupo de Nimenrix (2.795 [IC 95%: 2.393; 3.263]) con respecto a las de la vacuna MenC-CRM (5.292 [IC 95%: 3.815; 7.340]). En MenACWY-TT-038, Nimenrix demostró no inferioridad respecto a la vacuna ACWY-PS autorizada en términos de respuesta vacunal a los cuatro grupos (A, C, W-135 e Y) (ver Tabla 9).

Tabla 9: Respuestas de anticuerpos bactericidas (ABSc*) a Nimenrix y a la vacuna ACWY-PS en niños de 2-10 años 1 mes después de la vacunación (estudio MenACWY-TT-038)

Grupo meningocócico	Nimenrix			Vacuna ACWY-PS		
	N	RV (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	RV (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	594	89,1% (86,3; 91,5)	6.343 (5.998; 6.708)	192	64,6% (57,4; 71,3)	2.283 (2.023; 2.577)
C	691	96,1% (94,4; 97,4)	4.813 (4.342; 5.335)	234	89,7% (85,1; 93,3)	1.317 (1.043; 1.663)
W-135	691	97,4% (95,9; 98,4)	11.543 (10.873; 12.255)	236	82,6% (77,2; 87,2)	2.158 (1.815; 2.565)
Y	723	92,7% (90,5; 94,5)	10.825 (10.233; 11.452)	240	68,8% (62,5; 74,6)	2.613 (2.237; 3.052)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte por protocolo (PP) para la inmunogenicidad. RV: respuesta vacunal definida como la proporción de sujetos con: títulos de ABSc ≥ 32 en sujetos inicialmente seronegativos (es decir, con un título ABSc pre-vacunación < 8). Un incremento de al menos 4 veces de los títulos ABSc entre el momento pre y pos-vacunación en sujetos inicialmente seropositivos (es decir, con un título ABSc pre-vacunación ≥ 8). *Determinado en los laboratorios GSK. Se evaluó la persistencia de la respuesta inmune en niños vacunados inicialmente en MenACWY-TT-081 (Tabla 10).

Tabla 10: Datos de persistencia a 44 meses en niños de 2-10 años en el momento de la vacunación (estudio MenACWY-TT-088; extensión del estudio 081)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal (meses)	ABSc*			ABSh**		
			N	≥ 8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix	32	193	86,5% (80,9; 91,0)	196 (144; 267)	90	25,6% (16,9; 35,8)	4,6 (3,3; 6,3)
		44	189	85,7% (79,9; 90,4)	307 (224; 423)	89	25,8% (17,1; 36,2)	4,8 (3,4; 6,7)
C	Nimenrix	32	192	64,6% (57,4; 71,3)	34,8 (26,0; 46,4)	90	95,6% (89,0; 98,8)	75,9 (53,4; 108)
		44	189	37,0% (30,1; 44,3)	14,5 (10,9; 19,2)	82	76,8% (66,2; 85,4)	36,4 (23,1; 57,2)
	Vacuna MenC-CRM	32	69	76,8% (65,1; 86,1)	86,5 (47,3; 158)	33	90,9% (75,7; 98,1)	82,2 (34,6; 196)
		44	66	45,5% (33,1; 58,2)	31,0 (16,6; 58,0)	31	64,5% (45,4; 80,8)	38,8 (13,3; 113)

Tabla 10: Datos de persistencia a 44 meses en niños de 2-10 años en el momento de la vacunación (estudio MenACWY-TT-088; extensión del estudio 081)

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal (meses)	ABSc*			ABSh**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
W-135	Nimenrix	32	193	77,2% (70,6; 82,9)	214 (149; 307)	86	84,9% (75,5; 91,7)	69,9 (48,2; 101)
		44	189	68,3% (61,1; 74,8)	103 (72,5; 148)	87	80,5% (70,6; 88,2)	64,3 (42,7; 96,8)
Y	Nimenrix	32	193	81,3% (75,1; 86,6)	227 (165; 314)	91	81,3% (71,8; 88,7)	79,2 (52,5; 119)
		44	189	62,4% (55,1; 69,4)	78,9 (54,6; 114)	76	82,9% (72,5; 90,6)	127 (78,0; 206)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte por protocolo (PP) para la persistencia adaptada para cada punto temporal. *Determinación de ABSc realizada en los laboratorios del "Public Health England", Reino Unido. **Determinado en los laboratorios GSK. Se evaluó la persistencia de la respuesta inmune mediante ABSh 1 año después de la vacunación en niños de 6-10 años que habían sido vacunados inicialmente en el estudio MenACWY-TT-027 (Tabla 11) (ver sección 4.4).

Tabla 11: Datos a 1 mes después de la vacunación y datos de persistencia a 1 año (ABSh*) en niños de 6-10 años

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	1 mes después de la vacunación (estudio MenACWY-TT-027)			Persistencia a 1 año (estudio MenACWY-TT-028)		
		N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix	105	80,0% (71,1; 87,2)	53,4 (37,3; 76,2)	104	16,3% (9,8; 24,9)	3,5 (2,7; 4,4)
	ACWY-PS	35	25,7% (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)	35	5,7% (0,7; 19,2)	2,5 (1,9; 3,3)
C	Nimenrix	101	89,1% (81,3; 94,4)	156 (99,3; 244)	105	95,2% (89,2; 98,4)	129 (95,4; 176)
	ACWY-PS	38	39,5% (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)	31	32,3% (16,7; 51,4)	7,7 (3,5; 17,3)
W-135	Nimenrix	103	95,1% (89,0; 98,4)	133 (99,9; 178)	103	100% (96,5; 100)	257 (218; 302)
	ACWY-PS	35	34,3% (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)	31	12,9% (3,6; 29,8)	3,4 (2,0; 5,8)
Y	Nimenrix	89	83,1% (73,7; 90,2)	95,1 (62,4; 145)	106	99,1% (94,9; 100)	265 (213; 330)
	ACWY-PS	32	43,8% (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)	36	33,3% (18,6; 51,0)	9,3 (4,3; 19,9)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte por protocolo (PP) para la persistencia. *Determinado en los laboratorios GSK. **Inmunogenicidad en adolescentes de 11-17 años y adultos ≥18 años:** En dos ensayos clínicos, realizados en adolescentes de 11-17 años (estudio MenACWY-TT-036) y en adultos de 18-55 años (estudio MenACWY-TT-035), se administró una dosis de Nimenrix o una dosis de la vacuna ACWY-PS. Como se ha mencionado antes, Nimenrix demostró que era inmunológicamente no inferior a la vacuna ACWY-PS en términos de respuesta vacunal (Tabla 12).

Tabla 12: Respuestas de anticuerpos bactericidas (ABSc*) a Nimenrix y a la vacuna ACWY-PS en adolescentes de 11-17 años y adultos ≥18 años un mes después de la vacunación

Estudio (Rango de edad)	Grupo meningocócico	Nimenrix			Vacuna ACWY-PS		
		N	RV (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	RV (IC 95%)	GMT (IC 95%)
Estudio MenACWY-TT-036 (11-17 años)	A	553	85,4% (82,1; 88,2)	5.928 (5.557; 6.324)	191	77,5% (70,9; 83,2)	2.947 (2.612; 3.326)
	C	642	97,4% (95,8; 98,5)	13.110 (11.939; 14.395)	211	96,7% (93,3; 98,7)	8.222 (6.807; 9.930)
	W-135	639	96,4% (94,6; 97,7)	8.247 (7.639; 8.903)	216	87,5% (82,3; 91,6)	2.633 (2.299; 3.014)
	Y	657	93,8% (91,6; 95,5)	14.086 (13.168; 15.069)	219	78,5% (72,5; 83,8)	5.066 (4.463; 5.751)
Estudio MenACWY-TT-035 (18-55 años)	A	743	80,1% (77,0; 82,9)	3.625 (3.372; 3.897)	252	69,8% (63,8; 75,4)	2.127 (1.909; 2.370)
	C	849	91,5% (89,4; 93,3)	8.866 (8.011; 9.812)	288	92,0% (88,3; 94,9)	7.371 (6.297; 8.628)
	W-135	860	90,2% (88,1; 92,1)	5.136 (4.699; 5.614)	283	85,5% (80,9; 89,4)	2.461 (2.081; 2.911)
	Y	862	87,0% (84,6; 89,2)	7.711 (7.100; 8.374)	288	78,8% (73,6; 83,4)	4.314 (3.782; 4.921)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en las cohortes por protocolo (PP) para la inmunogenicidad. RV: respuesta vacunal. *Determinado en los laboratorios GSK. Se evaluó la persistencia de la respuesta inmune hasta 5 años después de la vacunación en adolescentes primovacunados en el estudio MenACWY-TT-036 (Tabla 13).

Tabla 13: Datos de persistencia a 5 años (ABSc*) en adolescentes de 11-17 años en el momento de la vacunación

Grupo meningocócico	Punto temporal (Año)	Nimenrix			Vacuna ACWY-PS		
		N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	3	449	92,9% (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7% (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	5	236	97,5% (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0% (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
C	3	449	91,1% (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0% (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	5	236	88,6% (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1% (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
W-135	3	449	82,0% (78,1; 85,4)	338 (268; 426)	150	30,0% (22,8; 38,0)	16,0 (10,9; 23,6)
	5	236	86,0% (80,9; 90,2)	437 (324; 588)	86	34,9% (24,9; 45,9)	19,7 (11,8; 32,9)

Tabla 13: Datos de persistencia a 5 años (ABSc*) en adolescentes de 11-17 años en el momento de la vacunación

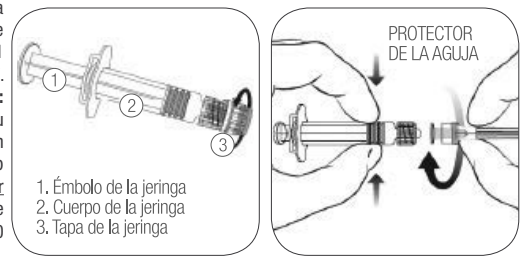
Grupo meningocócico	Punto temporal (Año)	Nimenrix			Vacuna ACWY-PS		
		N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
Y	3	449	93,1% (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0% (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	5	236	96,6% (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	66,3% (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte por protocolo (PP) para la persistencia adaptada para cada punto temporal. *Determinación de ABSc realizada en los laboratorios del "Public Health England", Reino Unido. Se evaluó la persistencia de la respuesta inmune mediante ABSh hasta 5 años después de la vacunación en adolescentes y adultos vacunados inicialmente en MenACWY-TT-052 (Tabla 14) (ver sección 4.4).

Tabla 14: Datos a 1 mes después de la vacunación (estudio MenACWY-TT-052) y datos de persistencia a 5 años (ABSh*) (estudio MenACWY-TT-059) en adolescentes y adultos de 11-25 años

Grupo meningocócico	Grupo de vacuna	Punto temporal	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix	Mes 1	356	82,0% (77,6; 85,9)	58,7 (48,6; 70,9)
		Año 1	350	29,1% (24,4; 34,2)	5,4 (4,5; 6,4)
		Año 5	141	48,9% (40,4; 57,5)	8,9 (6,8; 11,8)
C	Nimenrix	Mes 1	359	96,1% (93,5; 97,9)	532 (424; 668)
		Año 1	336	94,9% (92,0; 97,0)	172 (142; 207)
		Año 5	140	92,9% (87,3; 96,5)	94,6 (65,9; 136)
W-135	Nimenrix	Mes 1	334	91,0% (87,4; 93,9)	117 (96,8; 141)
		Año 1	327	98,5% (96,5; 99,5)	197 (173; 225)
		Año 5	138	87,0% (80,2; 92,1)	103 (76,3; 140)
Y	Nimenrix	Mes 1	364	95,1% (92,3; 97,0)	246 (208; 291)
		Año 1	356	97,8% (95,6; 99,0)	272 (237; 311)
		Año 5	142	94,4% (89,2; 97,5)	225 (174; 290)

El análisis de inmunogenicidad se realizó en la cohorte por protocolo (PP) para la persistencia adaptada para cada punto temporal. *Determinado en los laboratorios GSK. En un estudio aparte (MenACWY-TT-085) se administró una única dosis de Nimenrix a 194 adultos libaneses a partir de 56 años de edad (incluyendo 133 con edades entre 56-65 años y 61 mayores de 65 años). El porcentaje de sujetos con títulos ABSc (medidos en los laboratorios de GSK) ≥ 128 antes de la vacunación osciló entre el 45% (grupo C) y el 62% (grupo Y). En conjunto, un mes después de la vacunación, el porcentaje de sujetos vacunados con títulos ABSc ≥ 128 osciló entre el 93% (grupo C) y el 97% (grupo Y). En el subgrupo de edad de mayores de 65 años, el porcentaje de sujetos vacunados con títulos ABSc ≥ 128 un mes después de la vacunación osciló entre el 90% (grupo A) y el 97% (grupo Y). **Respuesta de refuerzo para sujetos vacunados previamente con una vacuna antimeningocócica conjugada frente a *Neisseria meningitidis*:** La vacunación de refuerzo en sujetos previamente vacunados con una vacuna antimeningocócica monovalente (MenC-CRM) o conjugada cuadrivalente (Men ACWY-TT) se estudió en sujetos desde los 12 meses de edad en adelante que habían recibido una dosis de refuerzo. Se observaron robustas respuestas anamnésticas al antígeno de la primera vacuna. **Respuesta a Nimenrix en sujetos vacunados previamente con una vacuna polisacáridica no conjugada frente a *Neisseria meningitidis*:** En el estudio MenACWY-TT-021 realizado en sujetos de 4,5 a 34 años, se comparó la inmunogenicidad de Nimenrix administrada entre 30 y 42 meses después de la vacunación con una vacuna ACWY-PS y la inmunogenicidad de Nimenrix administrada a sujetos de la misma edad que no habían sido vacunados con ninguna vacuna antimeningocócica en los 10 años anteriores. Se observó una respuesta inmune (título ABSc ≥ 8) frente a todos los grupos (A, C, W-135, Y) en todos los sujetos independientemente de la historia de vacunación meningocócica. Los GMTs de ABSc fueron significativamente menores en los sujetos que habían recibido una dosis de la vacuna ACWY-PS entre 30 y 42 meses antes de recibir Nimenrix, pero el 100% de los sujetos alcanzaron títulos ABSc ≥ 8 frente a todos los grupos (A, C, W-135, Y) (ver sección 4.4). **Niños (entre 2 y 17 años) con asplenia anatómica o funcional:** El estudio MenACWY-TT-084 comparó las respuestas inmunes a dos dosis de Nimenrix administradas con dos meses de diferencia en 43 sujetos de entre 2-17 años con asplenia anatómica o funcional y 43 sujetos de la misma edad con función esplénica normal. Un mes después de la primera dosis de la vacuna y un mes después de la segunda dosis, porcentajes similares de sujetos en los dos grupos tuvieron títulos de ABSc $\geq 1:8$ y $\geq 1:128$ y títulos de ABSh $\geq 1:4$ y $\geq 1:8$. **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 de tolerancia local, toxicidad aguda, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y el desarrollo y estudios de fertilidad. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes Polvo:** Sacarosa. Trometamol. **Disolvente:** Cloruro de sodio. Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades:** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Período de validez:** 4 años. **Tras la reconstitución:** Tras la reconstitución, la vacuna debe administrarse rápidamente. Aunque no se recomienda retrasar su administración, se ha demostrado que es estable durante 8 horas a 30 °C tras la reconstitución. No administrar la vacuna si no se usa en el plazo de 8 horas. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz. Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Polvo en un vial (vidrio de tipo I) con un tapón (goma de butilo) y disolvente en una jeringa precargada con un tapón (goma de butilo). Tamaños de envase de 1 y 10 con o sin agujas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** **Instrucciones para la reconstitución de la vacuna con el disolvente en jeringa precargada:** Nimenrix se debe reconstituir añadiendo todo el contenido de la jeringa precargada al vial que contiene el polvo. Para saber cómo insertar la aguja en la jeringa, véase el dibujo explicativo. No obstante, la jeringa facilitada con Nimenrix puede ser ligeramente diferente (sin rosca de tornillo) a la jeringa descrita en el dibujo. En tal caso, la aguja deberá insertarse sin enroscar. 1. Desenroscar la tapa de la jeringa girándola en sentido contrario a las agujas del reloj sujetando el cuerpo de la jeringa con la otra mano (evitar sostener el émbolo de la jeringa). 2. Insertar la aguja en la jeringa y a continuación, girarla en el sentido de las agujas del reloj hasta que se bloquee (ver dibujo). 3. Retirar el protector de la aguja; en algunas ocasiones puede resultar un poco difícil. 4. Añadir el disolvente al polvo. Después de añadir el disolvente al polvo, debe agitarse bien la mezcla hasta que el polvo esté completamente disuelto. La vacuna reconstituida es una solución transparente incolora. Se debe inspeccionar visualmente el contenido de la vacuna reconstituida para observar si existe alguna sustancia extraña y/o variación del aspecto físico antes de su administración. En caso de que se observe alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna. Tras la reconstitución, la vacuna debe administrarse rápidamente. Se debe utilizar una aguja nueva para administrar 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 DECOMERCIALIZACIÓN:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Bélgica. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/12/767/001. EU/1/12/767/002. EU/1/12/767/003. EU/1/12/767/004. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 20 abril 2012. Fecha de la última renovación: 16 febrero 2017. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 02/2019. 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:** Nimenrix 1 dosis 1 vial + 1 jeringa: PVP 52,54 €, PVP (IVA) 54,64 € y Nimenrix 10 dosis 10 viales + 10 jeringas Envase Clínico**: PVP 409,36 €, PVP (IVA) 425,73 €. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Medicamento sujeto a receta 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. *Nota relativa a la indicación de 6 semanas a 12 meses de edad frente a enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* de los grupos A, C, W-135 e Y: Esta indicación se encuentra actualmente en fase de revisión por parte del Ministerio de Sanidad. **Nota relativa a las Condiciones de la prestación farmacéutica: La prestación farmacéutica del Envase Clínico de Nimenrix (10 dosis 10 viales + 10 jeringas) se encuentra actualmente en fase de revisión por parte del Ministerio de Sanidad.



Recomendaciones de vacunación frente a la enfermedad meningocócica invasiva. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Marzo 2019: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_Vacunacion_Meningococco.pdf. **Preguntas y respuestas sobre la vacunación frente a la meningitis:** https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Preguntas_respuestas_Vacunacion_frente_meningitis.pdf. **Recomendaciones del Ministerio de Sanidad para el viajero frente a la enfermedad meningocócica:** La vacunación se considera para todos los viajeros que se dirijan a zonas donde hay brotes de meningitis y vayan a mantener un contacto estrecho con la población, principalmente en los países de la zona subsahariana en la época seca. La vacunación contra la enfermedad Meningocócica es exigida por Arabia Saudí a todos los peregrinos que visitan la Meca para la umrah y el Hajj. La indicación personalizada debe realizarse en un Centro de Vacunación Internacional. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Consejos para el viajero. Acceso en Octubre 2018. Disponible en: http://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/docs/ENFERMEDAD_MENINGOCOCICA.pdf

MAYO

comunicamos salud

MAYO ha evolucionado, porque si algo hemos sabido hacer bien durante estos 35 años es adaptarnos. Como adaptamos cada día nuestros contenidos científicos a distintos formatos, generando proyectos integrales de comunicación en salud.

Descubre todo lo que sabemos hacer en:

www.edicionesmayo.es



NUEVAS

Dinosaurus COOKIENSS®

La primera galleta

Sin azúcares
añadidos

Sin edulcorantes
artificiales

y además con

 **Aceite girasol**
alto oleico
Salud Cardiovascular

7 vitaminas
grupo B
Ayudan al
metabolismo energético

68%
Cereales
Principal fuente
de energía



Cada vez son más las personas interesadas en reducir el consumo de azúcar en su dieta y en la de sus hijos.

Por ello, desde Artiach, estamos muy orgullosos de haber conseguido desarrollar para los más peques unas galletas **SIN AZÚCARES AÑADIDOS** y que, a diferencia de otras galletas SIN, también son **SIN EDULCORANTES ARTIFICIALES**.



Más información en www.cookieyss.com