

# ACTA PEDIÁTRICA ESPAÑOLA

 @actapediatrica

 facebook.com/ActaPediatica

www.actapediatrica.com

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

SEINAP

## SUMARIO

- 33 Originales**  
Enuresis nocturna: una propuesta para optimizar su manejo  
*V. Martínez, M.I. Lostal, M.J. Sastre, A. Sánchez, J. Quintero, C. Ferreira, P. Matos, Ruiz de la Roja, en nombre del Grupo de Trabajo Ibérico de Enuresis (OBGETIBE)*
- 40** Evolución en 12 años de los indicadores de lactancia materna y factores asociados en un Centro de Salud acreditado IHAN  
*A. Urtasun Erburu, E.J. Jareño Roglán, X. Albert i Ros, P. García Tamarit, S. Llinares Ramal, S. Segura Barrachina, R. López-Cano Ausejo, E. Puchades Marqués, A. Fraile Zamarreño*
- 48 Nutrición infantil**  
Recomendaciones de alimentación complementaria según los Comités de Nutrición de la AAP, ESPGHAN y AEP  
*N. Martínón, R. Picáns, R. Leis*

### SOLO DISPONIBLE ON LINE

**Originales**  
**Nutrición infantil**  
**Notas clínicas**  
**Bibliografía comentada**

## CONTENTS

- 33 Originals articles**  
Nocturnal enuresis: a proposal to optimize its management  
*V. Martínez, M.I. Lostal, M.J. Sastre, A. Sánchez, J. Quintero, C. Ferreira, P. Matos, Ruiz de la Roja, on behalf of the Grupo de Trabajo Ibérico de Enuresis (OBGETIBE)*
- 40** 12-year evolution of breastfeeding indicators and associated factors in a recently accredited as BFHI Health Center  
*A. Urtasun Erburu, E.J. Jareño Roglán, X. Albert i Ros, P. García Tamarit, S. Llinares Ramal, S. Segura Barrachina, R. López-Cano Ausejo, E. Puchades Marqués, A. Fraile Zamarreño*
- 48 Nutrition and children**  
Complementary Feeding according ESPGHAN, AAP and AEP Nutrition Committees recommendations  
*N. Martínón, R. Picáns, R. Leis*

### ONLY AVAILABLE ON LINE

**Original articles**  
**Nutrition and children**  
**Clinical notes**  
**Literature review**

# OTIX<sup>®</sup>

Gotas óticas

En otitis externa,  
de entrada OTIX

4 gotas

3 veces

7 días

Polimixina B

Trimetoprima

Dexametasona

PVP IVA : 4,37€

Financiado por el SNS



**M4**  
PHARMA

contacto@m4pharma.com

# PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

VOLUMEN 78, N° 3-4 MARZO-ABRIL 2020

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](http://www.edicionesmayo.es)

e-mail: [actapediatrica@edicionesmayo.es](mailto:actapediatrica@edicionesmayo.es)

## Redacción y Administración

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

**Coordinación editorial:** M<sup>a</sup> Lourdes Unsain

## Publicidad

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

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

**Diseño:** Xavier Noguera

**Depósito legal:** B 19423-2013  
ISSN 0001-6640

## Suscripción anual

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

Control voluntario de la difusión por

©Ediciones Mayo, S.A.

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

## Consejo Editorial / Editorial Board

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

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

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

**ProQuest**  
COMPANY

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

# PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

VOLUMEN 78, N° 3-4 MARZO-ABRIL 2020

## SUMARIO

### 33 Originales

Enuresis nocturna: una propuesta para optimizar su manejo  
*V. Martínez, M.I. Lostal, M.J. Sastre, A. Sánchez, J. Quintero, C. Ferreira, P. Matos, Ruiz de la Roja, en nombre del Grupo de Trabajo Ibérico de Enuresis (OBGETIBE)*

### 40 Evolución en 12 años de los indicadores de lactancia materna y factores asociados en un Centro de Salud acreditado IHAN

*A. Urtasun Erburu, E.J. Jareño Roglán, X. Albert i Ros, P. García Tamarit, S. Llinares Ramal, S. Segura Barrachina, R. López-Cano Ausejo, E. Puchades Marqués, A. Fraile Zamarreño*

### 48 Nutrición infantil

Recomendaciones de alimentación complementaria según los Comités de Nutrición de la AAP, ESPGHAN y AEP  
*N. Martínón, R. Picáns, R. Leis*

#### SOLO DISPONIBLE ON LINE

##### Originales

##### Nutrición infantil

##### Notas clínicas

##### Bibliografía comentada

## CONTENTS

### 33 Original articles

Nocturnal enuresis: a proposal to optimize its management  
*V. Martínez, M.I. Lostal, M.J. Sastre, A. Sánchez, J. Quintero, C. Ferreira, P. Matos, Ruiz de la Roja, on behalf of the Grupo de Trabajo Ibérico de Enuresis (OBGETIBE)*

### 40 12-year evolution of breastfeeding indicators and associated factors in a recently accredited as BFHI Health Center

*A. Urtasun Erburu, E.J. Jareño Roglán, X. Albert i Ros, P. García Tamarit, S. Llinares Ramal, S. Segura Barrachina, R. López-Cano Ausejo, E. Puchades Marqués, A. Fraile Zamarreño*

### 48 Nutrition and children

Complementary Feeding according ESPGHAN, AAP and AEP Nutrition Committees recommendations  
*N. Martínón, R. Picáns, R. Leis*

#### ONLY AVAILABLE ON LINE

##### Original articles

##### Nutrition and children

##### Clinical notes

##### Literature review

# PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

VOLUMEN 78, N° 3-4 MARZO-ABRIL 2020

## EDITORIAL

---

Estimado/a amigo/a:

La andadura de *Acta Pediátrica Española* ha llegado a su fin puesto que Ediciones Mayo ha decidido su cierre. Creemos que la revista fundada en 1943 por los doctores Sáinz de los Terreros, Cavengt, Bosch Marín y Navas Migueloa, y continuada después por la sabia y eficaz dirección del doctor I. Villa Elízaga, ha cumplido muy dignamente su papel entre las revistas pediátricas en lengua española, siendo constatada su calidad científica actual con un factor de impacto de 0,230 (Q3) en SJR (2018-2019).

Por ello, queremos agradecer a los asiduos lectores de *Acta Pediátrica Española* su fidelidad, y dar las gracias también a los autores que nos han remitido sus artículos y muy especialmente a los revisores y miembros del Consejo Editorial, que, con su trabajo y esfuerzo, han contribuido a su presencia en la pediatría española y latinoamericana.

**Jaime Dalmau Serra**

*Director y Editor*

**José Manuel Moreno Villares**

*Subdirector*



Revisión

Originales

Notas clínicas

Hace 50 años...

Cartas al director



## ORIGINALES

### Factores de mortalidad en niños con tosferina maligna.

E. López Fernández, et al.

**Cambios en tasas de infección asociada a catéter central y factores relacionados en una unidad neonatal con la implementación de toallas de clorhexidina.** L.M. Castaño-Jaramillo, et al.

**Etiología y manejo de la acalasia en pediatría: revisión de casos en un centro de tercer nivel.** I Francia Güil, et al.

**Incidencia de errores innatos del metabolismo y otros trastornos detectados en un programa de cribado metabólico neonatal ampliado de un grupo mexicano de hospitales.** H. Cruz-Camino, et al.

**Influencia de los estilos parentales en el consumo adolescente de tabaco, alcohol y medicamentos sin prescripción.** Y. Ortega Latorre, et al.

**Vacunación frente a rotavirus en niños prematuros: una cuestión de tiempo.** J. Álvarez-Aldeán, et al.

**Fiabilidad de los biomarcadores procalcitonina y proteína C reactiva para diferenciar el origen vírico o bacteriano de las infecciones pediátricas.** M. Sánchez Bayle, et al.

**Opinión de padres de recién nacidos prematuros sobre la necesidad de un psicólogo en las unidades de neonatología.** A.L. Antúnez Segura, et al.

**Nivel asistencial por definir en hospitalización pediátrica.** J.I. Montiano Jorge, et al.

**Onicectomía parcial con matricectomía por abrasión mecánica vs. fenolización en el tratamiento de la uña *incarnata*.** C. Leganés Villanueva, et al.

**Encuesta poblacional a usuarios de lavados nasales con agua de mar: seguimiento de la recomendación médica, hábitos de uso, percepción de beneficios y satisfacción global.** J. Sanabria Brassart, et al.

**El vólvulo gástrico en la edad pediátrica: ¿cuándo sospecharlo y cómo manejarlo?** R. Aubán Pariente, et al.

**Reorganización del circuito asistencial en un Servicio de Urgencias: pequeños cambios, grandes beneficios.** V. Arias Constanti, et al.

**Impacto de la maternidad adolescente en los resultados perinatales.** L. Domingo Comeche, et al.

**Divertículo de Meckel como causa de invaginación intestinal.** A. Gómez Sánchez, et al.

## NUTRICIÓN

**Eficacia de la recomendación de un patrón de dieta mediterránea en prescolares con sobrepeso y obesidad.** F.M. Calatayud Sáez, et al.

## NOTAS CLÍNICAS

**No es muguet todo lo que parece.** C. Bermejo Fernández, et al.

**Disgenesia gonadal completa 46 XY: forma atípica con talla baja.** A. Domínguez García, et al.

**Erupción variceliforme de Kaposi en el contexto de enfermedad de boca-mano-pie en un niño sin dermatitis atópica.** F. Pareja Marín, et al.

**Nueva mutación en el canal HCN4 en paciente pediátrico con bloqueo auriculoventricular de 2.º grado.** E. Gil, et al.

**Eritrodermia ictiosiforme congénita ampollosa: a propósito de un caso.** K.M. Buitrago, et al.

**La migraña que nos confunde a todos.** R. Berzosa López, et al.

**Enfermedad de Wilson en adolescente con hipertransaminasemia asintomática.** R. Plácido Paías, et al.

**Hematuria recidivante como síntoma guía del síndrome del desfiladero aortomesentérico.** E. Pérez González, et al.

**Cefalea y déficit neurológico: piensa en HaNDL.** C. Pardo Domínguez, et al.

***Candida albicans* como causante de lengua negra.** L. Murcia Clemente, et al.

**Lactante con distrés respiratorio en invierno. Más allá de las bronquiolitis.** R. Ayats Vidal, et al.

**Incontinencia *pigmenti*: una entidad a recordar.** D. Ferrández Mengual, et al.

**Agenesia renal y orquiepididimitis: ¿en qué debemos pensar?** M.ª T. Penela Vergara, et al.

**Un caso familiar de microduplicación distal 22q11.2.** L. Domingo Comeche, et al.

**Síndrome de médula anclada en el periodo neonatal: comunicación de un caso.** S. Escalada Pellitero, et al.

**Síndrome de Fahr secundario a hipoparatiroidismo: una causa infrecuente de movimientos anormales en niños.** M. Roa Ortiz, et al.

**Ataxia por celiaquía.** C. Sánchez Díaz, et al.

**Desnutrición grave neonatal secundaria a infección por VIH.** L. Murcia Clemente, et al.

**Histiocitosis: a propósito de dos casos clínicos.** H. Pérez Tato, et al.

**Síndrome confusional agudo en pediatría: una patología poco frecuente.** M.A. Santos Sánchez-Rey, et al.

**Hiperplasia de células neuroendocrinas pulmonares, una enfermedad pulmonar rara.** T. Atienza Almarcha, et al.

**Donación de órganos en asistolia controlada tipo III de Maastricht en una unidad de cuidados intensivos pediátricos.** E. Coca Fernández, et al.

## BIBLIOGRAFÍA COMENTADA

# Enuresis nocturna: una propuesta para optimizar su manejo

V. Martínez<sup>1</sup>, M.I. Lostal<sup>2</sup>, M.J. Sastre<sup>3</sup>, A. Sánchez<sup>4</sup>, J. Quintero<sup>5</sup>, C. Ferreira<sup>6</sup>, P. Matos<sup>7</sup>, Ruiz de la Roja<sup>8</sup>, en nombre del Grupo de Trabajo Ibérico de Enuresis (OBGETIBE)

<sup>1</sup>Centro de Salud El Llano. Gijón. <sup>2</sup>Centro de Salud Actur Oeste. Zaragoza. <sup>3</sup>Centro de Salud Ensanche de Vallecas. Madrid. <sup>4</sup>CAP Les Hortes. Barcelona. <sup>5</sup>Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.

<sup>6</sup>Hospitais da Universidade de Coimbra. Portugal. <sup>7</sup>Hospitalar Universitário do Porto. Portugal. <sup>8</sup>Servicio de Urología. Instituto Urológico Madrileño. Madrid

## Resumen

La enuresis es un importante problema clínico, familiar y social. Es un trastorno de origen multifactorial en el que los determinantes neurológicos, hormonales y vesicales están claramente influidos por el contexto psicosocial del individuo. Es una condición infradiagnosticada, en la que no se valora de manera suficiente su repercusión emocional y sobre la calidad de vida del niño. También está deficientemente tratada a pesar de las recomendaciones recogidas en las guías disponibles. Un tratamiento óptimo debe iniciarse a partir de los 5 años con un diagnóstico correcto y teniendo en cuenta para cada caso el factor subyacente que condiciona la fisiopatología de la enfermedad. Desde nuestro grupo queremos destacar algunos aspectos clave de esta entidad y resaltar la importancia de su detección en las consultas de pediatría de Atención Primaria y su manejo correcto.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Enuresis, niños, diagnóstico, desmopresina, alarmas de enuresis

La enuresis (EN) es una entidad clínica heterogénea con unas relaciones fisiopatológicas todavía mal conocidas. Es uno de los trastornos crónicos más frecuentes en el niño, aunque insuficientemente atendido en la consulta de pediatría<sup>1</sup>. Algunos trabajos recientes han aclarado algunos de sus aspectos determinantes, atribuyéndosele un origen multifactorial<sup>2</sup>. De todas las causas implicadas, las alteraciones del ritmo circadiano secretor de hormona antidiurética (ADH), los desórdenes del sueño y los trastornos funcionales vesicales son las de mayor trascendencia clínica. Y no puede olvidarse como base etiológica de las mismas la existencia de una predisposición de base genética. Con el fin de orientar su manejo, desde nuestro grupo queremos destacar algunos aspectos clave de esta patología y

## Abstract

*Title:* Nocturnal enuresis: a proposal to optimize its management

Enuresis is a common and significant clinical, familiar and social problem. It is accepted as a multifactorial disease with a causative factors intermingled from central nervous system, hormonal and bladder regulation, which are embedded in psycho-social context. It is a frequently underdiagnosed condition, in which the important emotional impact and the quality of life it has on the child are underestimated, being poorly treated despite the recommendations contained in the available guidelines. An optimal treatment should start from 5 years with a correct diagnosis and taking into account for each case the underlying factor that conditions the pathophysiology of the disease. From our group we want to highlight some key aspects and recapitulate the importance of its detection in primary care pediatric office and its correct management.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Enuresis, children, diagnosis, desmopressin, nocturnal enuresis alarms

recapitular las informaciones más actuales sobre la aproximación integral a los diferentes problemas que plantea.

## Concepto y dimensión del problema

Al revisar las series publicadas, se encuentra un amplio rango de prevalencia de la enuresis (entre el 2,3 y el 25%), lo que se ha explicado por la disparidad en los criterios de inclusión utilizados. En el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* en su cuarta edición (DSM-IV y DSM-IV-TR)<sup>3,4</sup>, aparecía definida como la eliminación involuntaria de orina durante el sueño al menos 2 veces por semana en niños mayores de 5 años, descartada

la presencia de enfermedades congénitas o defectos del sistema nervioso central. Esta definición se mantiene en el DSM-V<sup>6</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su ICD-10<sup>6</sup> acepta la frecuencia de al menos 1 episodio al mes durante más de 3 meses a una edad superior a los 5 años. Por su parte, la Sociedad Internacional de Continencia Infantil (ICCS), que periódicamente actualiza sus estándares y definiciones<sup>7</sup>, la define como la emisión involuntaria de orina durante el sueño a una edad «socialmente inaceptable», y considera la edad de 5 años como límite de la normalidad, no estableciendo un número de episodios que permitan definir el trastorno. Además, algunos grupos han utilizado criterios propios. Esta falta de consenso representa una limitación importante a la hora de analizar diferentes estudios y comparar el valor de los datos obtenidos<sup>8-10</sup>, dificultando su utilidad fuera del entorno local de su elaboración. Además, la mayoría de los estudios abordan conjuntamente y sin distinción tanto los datos referentes al sexo como la existencia de EN primaria o secundaria (ENP/ENS), definidas, respectivamente, por la ausencia o presencia de periodos anteriores de tiempo superiores, según los autores, a 3 o 6 meses sin episodios de enuresis<sup>2</sup>, y los casos de EN monosintomática (ENM) y polisintomática o no monosintomática (ENNM). En el mismo sentido, en pocos casos se ha prestado suficiente atención a la relación entre estos subtipos evolutivos y clínicos con sus posibles factores determinantes. Las series publicadas tampoco incluyen siempre un número suficiente de casos para poder reforzar las conclusiones.

## Evaluación inicial y planteamiento general

En la primera consulta, el pediatra debe valorar la actitud del niño y la familia hacia la EN, descartar posibles causas secun-

darias y reconocer aquellas situaciones que precisen estudios más profundos. Se realizarán una anamnesis completa, un examen físico dirigido y un estudio de orina<sup>11</sup>. Según la mayoría de las recomendaciones, estos procedimientos deben practicarse de manera rutinaria.

Su correcta atención exige dedicación y paciencia. Dentro de nuestra agenda de trabajo, el lugar natural para el seguimiento de la EN —como para otras condiciones crónicas— es la consulta programada, de 20 a 30 minutos por sesión. Resultará imprescindible familiarizarse con la terminología principal, definiciones y síntomas<sup>7</sup>, protocolizando la recogida de datos a partir de preguntas directas que nos aporten información que podamos compartir con compañeros e investigadores. Cubiertas esas etapas, deberíamos poder responder a tres preguntas: 1) ¿hacemos una evaluación mínima e iniciamos tratamiento?, 2) ¿ampliamos estudios? y 3) ¿solicitamos valoración especializada?

### Realización de una historia clínica orientada

Es el apartado clave en su correcta orientación diagnóstica. Debe insistirse en la importancia de realizar una **anamnesis** ordenada y completa, adaptada a cada situación particular, dirigida al conocimiento de todas las circunstancias o factores condicionantes y extendida al niño y a sus padres<sup>11,12</sup> (tabla 1). Con ella podremos orientar la clasificación de cada caso entre los subtipos clínicos (ENP/ENS, ENM/ENNM), y debería ayudarnos a excluir anomalías neurológicas y anatómicas subyacentes.

El **examen físico** generalmente da resultado negativo, ayudándonos a identificar sólo entre el 1 y 3% de aquellos pacientes en quienes la enuresis tiene una causa orgánica<sup>15</sup>. No obstante, por la trascendencia que pudiera tener cualquier hallazgo, la inspección cuidadosa de los genitales externos

**TABLA 1**

### Anamnesis sobre la enuresis y sus factores condicionantes

<b>Historia familiar</b>	Es positiva en casi 3 de cada 4 casos, siendo más frecuente cuando la han padecido uno o ambos padres
<b>Síntomas de almacenamiento y vaciado urinario</b>	Síntomas nocturnos: frecuencia de los escapes (por noche/por semana), desencadenantes (vacaciones/horas de sueño, beber antes de acostarse). Permite conocer la gravedad de la enuresis. Síntomas diurnos: frecuencia durante el día (horas/día), urgencia de vaciar la vejiga, aplazamiento, maniobras de retención (presionando el perineo, cruce de piernas), esfuerzo abdominal para vaciar e interrupción del flujo de orina. La frecuencia urinaria de 3 a 8 veces por día se define como normal; fuera de este rango puede haber otros problemas
<b>Hábito intestinal</b>	El estreñimiento funcional aumenta 6,8 veces la posibilidad de tener síntomas de vías urinarias bajas y da puntuaciones más altas en las pruebas de disfunción miccional. La incontinencia fecal puede ser un síntoma de anomalías inaparentes de la médula espinal
<b>Consumo de bebidas durante el día y la tarde-noche</b>	Puede justificar la realización de una medida de la glucosuria en micción aislada. En horario de colegio, los niños beben poco y compensan ese comportamiento con un aumento en la toma de líquidos a última hora del día, lo que aumenta el riesgo de enuresis
<b>Patrón de sueño</b>	El sueño puede estar profundamente alterado, proponiéndose que sea el trastorno del control nocturno de la micción la causa primera y el trastorno del sueño una de sus consecuencias <sup>13</sup> . El sueño natural en niños con EN es mucho más fragmentado, con mayor somnolencia durante el día <sup>14</sup> , umbral más alto para despertar, descanso deficiente, frecuencia mayor de dificultades en el aprendizaje global y en el desarrollo de la lectura. La EN es más frecuente en casos de ronquidos intensos/apnea de sueño
<b>Problemas de salud general</b>	Antecedentes de ITU, problemas urológicos o de la médula espinal conocidos, evidencia de TDAH, autismo, ansiedad, estrés, discapacidad, alteración del desarrollo motor o del aprendizaje, conflicto familiar o social, o evidencia de abuso sexual, intimidación y castigo. Pueden relacionarse casualmente con la ENS

debe formar parte ineludible de esta exploración: el meato externo, el glande, los labios menores o el orificio vaginal normales descartan problemas malformativos evidentes relacionados, lo mismo que los signos de inflamación indicativos de una infección local o una irritación. Debemos revisar también la parte inferior de la espalda y la zona sacra en busca de fístulas o anomalías cutáneas indicadoras de disrafias ocultas, o senos pilonidales que pueden asociarse con uropatías<sup>16</sup>.

Entre las **pruebas auxiliares**, una simple tira reactiva de orina puede ser útil cuando se sospecha diabetes mellitus o infección del tracto urinario (ITU). Respecto a los estudios urodinámicos, no existe dato clínico alguno que nos indique qué niños con EN precisan este tipo de pruebas<sup>17,18</sup>, siendo lo habitual que se prescriban durante su seguimiento en los no respondedores al tratamiento o con mala evolución. La presencia de trastornos orgánicos o alteraciones funcionales –en asociación no necesariamente causal– es más frecuente a medida que la EN persiste en el tiempo y los niños se van haciendo mayores<sup>18</sup>.

Como complemento de la historia clínica, el niño debe completar un **diario miccional** y un **calendario enurético**<sup>7</sup>. El diario aumenta la fiabilidad de la información proporcionada por la familia y hace que los padres conozcan los hábitos de micción de sus hijos. Debe realizarse durante 2 o 3 días no necesariamente consecutivos, registrando las evacuaciones, el tiempo de llenado/vaciado, el volumen en cada micción, los episodios de urgencia y/o incontinencia, y el volumen consumido de líquidos. En cuanto al volumen miccional diurno (VMD), se considera normal si está entre el 65 y el 150% de la capacidad esperada para la edad, calculada por la fórmula:  $(\text{edad} + 2) \times 30$ . Es importante explicar cómo cumplir con este diario para evitar errores en los resultados. También se debe obtener un calendario nocturno de 14 días consecutivos con el fin de conocer la frecuencia con que se produce la enuresis. Para obtener el volumen nocturno, se le pide al niño que duerma usando un pañal. La suma del peso del pañal (kg), el volumen de la primera micción y el volumen de cualquier episodio de nicturia nos dará la diuresis nocturna. Se considera poliuria nocturna un volumen de diuresis nocturna superior al 130% de la capacidad estimada por la fórmula  $(\text{edad} + 9) \times 20$ , que orientaría hacia la desmopresina como principal opción de tratamiento.

### **Manejo terapéutico de la enuresis monosintomática primaria**

Algunas familias pueden preguntar si la enuresis realmente necesita ser tratada. Actualmente numerosos trabajos recomiendan intervenir. En primer lugar, porque disponemos de tratamientos eficaces y se puede curar. También porque la enuresis puede llegar a ser un auténtico estigma social para el niño y la intervención actúa de manera claramente beneficiosa sobre su autoestima y otros aspectos de su perfil psicológico. Además, podemos aliviar a la familia de los condicionantes impuestos por el niño que se orina. Finalmente, si no se trata puede persistir más allá de la infancia en el 2-3% de los casos,

presentando alrededor de un tercio de los adultos antecedentes de enuresis nicturia y una cuarta parte algún tipo de incontinencia urinaria<sup>10</sup>.

El principal elemento condicionante del éxito de cualquier intervención será la actitud personal del profesional hacia la enuresis<sup>11,19</sup>. La labor conjunta de pediatras y enfermeras de pediatría debiera lograr una evaluación y estimulación temprana del control de esfínteres –continencia fecal y urinaria diurna, higiene miccional– a partir de los 18 meses y reconocer prácticas inadecuadas. En la primera consulta tras el diagnóstico suministraremos información sobre la naturaleza del problema y las posibilidades de éxito, valorando la disposición del niño y de sus padres hacia las diferentes modalidades de tratamiento y logrando su participación en la elección del mismo<sup>20</sup>. La dificultad para contrastar de manera fiable la respuesta a cada una de ellas puede atribuirse a la falta de estudios, a un diseño deficiente de los mismos y a la escasa uniformidad en los criterios utilizados para su análisis.

La **terapia motivacional** formará parte del programa básico inicial: tenemos que aumentar en el enurético su deseo de despertarse seco y estimularlo para asumir la responsabilidad en la solución del problema<sup>21</sup>. Debe recordarse que el uso de pañal favorece su despreocupación respecto de alguno de los inconvenientes de orinarse en la cama, pudiendo debilitar su interés. Lo mismo puede decirse de que uno de los padres lo levante a orinar de noche, en este caso además con un gran trastorno del descanso nocturno y alteración de la vida familiar. Recoger la ropa de cama y el pijama húmedos, y la higiene miccional mediante el vaciado completo de la vejiga en determinados momentos del día y al acostarse, son medidas que implican al niño en su propio control. En lo que se refiere al calendario de micciones nocturnas, además de formar parte de esa estrategia, permite al pediatra valorar retrospectivamente los resultados en un primer golpe de vista, identificar fácilmente la existencia de algunas circunstancias que modifiquen la tendencia, hacer más consciente al niño de su evolución y que comprenda el sistema de recompensas o premios que se le pueda proponer. Consideramos de gran utilidad el que sea el propio niño quien componga el calendario y le asigne cada día soles o nubes, y los vaya coloreando. Debiera investigarse y resaltarse cómo la preocupación por los dibujos y la calidad de los mismos –trazos, rellenos y componente «artístico»– evoluciona de forma paralela al control de la enuresis. Todas son prácticas que no tienen un fundamento fisiopatológico demostrado<sup>22</sup>, pero, en cualquier caso, están de acuerdo con el «buen sentido» y pueden actuar como placebo. Las medidas punitivas son ineficaces en todos los casos; sólo consiguen distorsionar las relaciones familiares y entorpecer el desarrollo normal del niño.

En cuanto a los principales tratamientos de la ENM y ENP, deben pautarse teniendo en cuenta la existencia de dos entidades o subtipos fisiopatológicos principales: las formas de ENP poliúricas o con datos indirectos de deficiencia de ADH, y las formas que sugieren vejiga de baja capacidad<sup>18,23</sup>. De las

diferentes alternativas, la **desmopresina oral** es el tratamiento preferido por los padres y los pediatras. La forma «flas» logra mayor adherencia al tratamiento que las formulaciones anteriores y muestra una eficacia dosis-dependiente, con cumplimiento superior al de la alarma<sup>24</sup>. En niños mayores (>30 kg, más de 7 años de edad) recomendamos comenzar con 240 µg una hora antes de acostarse, indicando al paciente que no tome ningún líquido después de la medicación hasta la mañana siguiente. La capacidad funcional de la vejiga predice la respuesta a la desmopresina: con capacidad superior al 70% de la prevista tienen 2 veces más probabilidades de responder<sup>25</sup>. También la frecuencia de noches con enuresis ( $\leq 3$  por semana) es un indicador de una respuesta favorable. De acuerdo con las recomendaciones de la ICCS, sus efectos se tendrían que evaluar transcurridas de 2 a 6 semanas con un diario de enuresis; y logrado el objetivo terapéutico, debe pautarse una retirada estructurada y gradual hasta la suspensión total tras 3-6 meses de noches secas<sup>26</sup>.

Las **alarmas** son una medida efectiva para mejorar o curar la enuresis, despertando al niño una vez que el sensor conectado a la ropa interior se moja con la orina. La edad preferida para prescribir su uso es a los 6 o 7 años, cuando el niño es lo suficientemente maduro como para aceptar y comprender su uso. Su efecto es comparable al de la desmopresina y su tasa de éxito a largo plazo significativamente mayor (el 68,8 frente al 46%, respectivamente)<sup>27</sup>, si bien los resultados pueden ser equivalentes si se corrige con el número de abandonos<sup>28,29</sup>, que son tempranos hasta en el 30%, probablemente causados por la incomodidad de su uso y la interrupción del sueño de toda la familia<sup>27,29</sup>. Disminuye significativamente su utilidad cuando

existe una alteración del sueño. Al igual que con otras terapias conductuales, se requiere una prueba de 2 a 3 meses y exige el cumplimiento estricto de las instrucciones tanto por parte del niño como de sus padres.

La **terapia combinada** con ambas se ha estudiado en un número bajo de niños, lográndose éxito terapéutico en el 76% frente a sólo un 46% de los que usaron únicamente alarma; en ambos grupos la tasa de recaídas fue similar (15 vs. 19%)<sup>30</sup>. Esta opción debe reservarse para los casos refractarios o con respuesta parcial sin mejoría posterior, descartando previamente causas orgánicas o funcionales que pudieran haber pasado desapercibidas. Con ese planteamiento, los resultados no son significativamente diferentes empezando con cualquiera de ambas opciones. Las propuestas de **terapias alternativas**, como acupuntura, homeopatía, hipnosis y quiropraxis, no han probado su utilidad, al igual que la psicoterapia de forma aislada. El documento de estandarización de la ICCS considera el **resultado del tratamiento** como «sin respuesta» si hay una mejoría de menos del 50% de los síntomas, «respuesta parcial» cuando hay una mejora del 50 al 99% de los síntomas, y «respuesta completa» si el 100% de los síntomas se resuelven. Se considera «recaída» cuando ocurre más de un episodio por mes, «éxito continuo» si no hay recaída en 6 meses y «éxito completo» si no ocurren recaídas transcurridos 2 años<sup>7</sup> (figura 1).

## Atención a las comorbilidades

El manejo de la ENS obliga a identificar si es posible tratar el/los factor/es estresante/s subyacente/s, afrontando su control

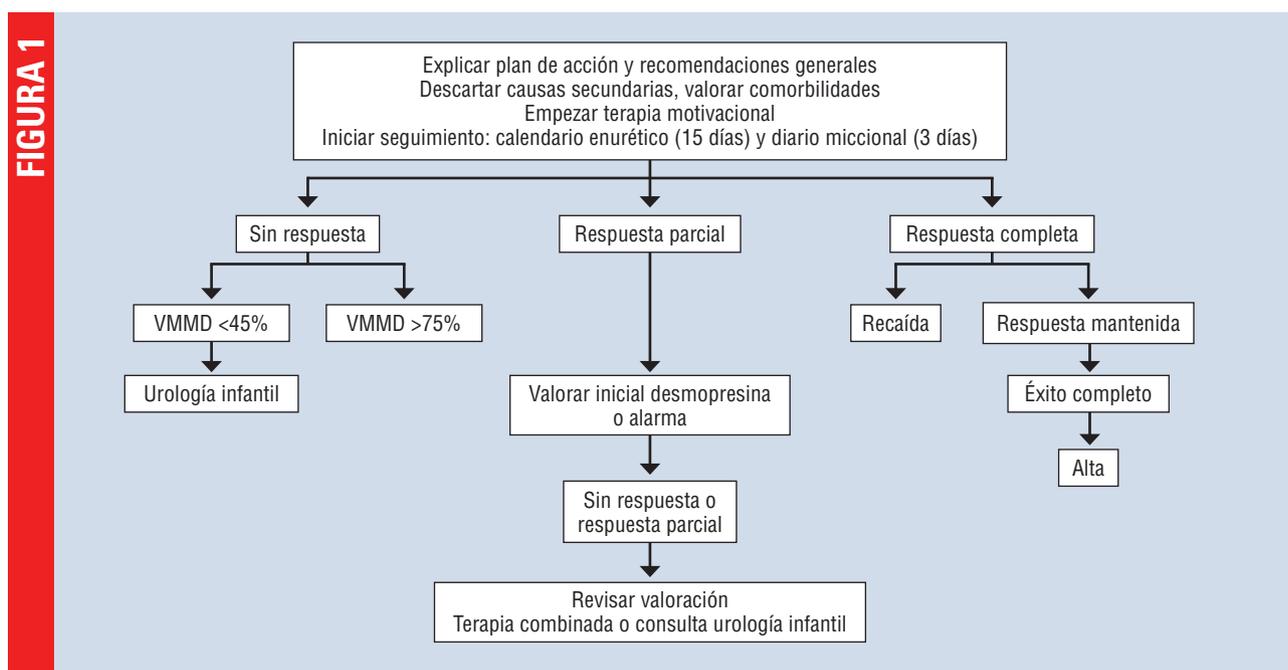


Figura 1. Manejo diagnóstico-terapéutico básico de la ENM y primaria.

o neutralización. Sin embargo, la mayoría de los niños no tienen una causa reconocible, debiendo ser tratados de la misma manera que los que sufren ENP. Puede ser necesaria una intervención psicológica o psiquiátrica dirigida a aliviar la ansiedad del niño y de la familia y las manifestaciones depresivas, eliminar actitudes negativas y aumentar su autoestima. La presencia de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) coincidente obliga a su atención, si es necesario en una consulta especializada. Como recomendación general, con la morbilidad psiquiátrica deberían considerarse los mismos criterios que para cualquier otro niño.

Si existe estreñimiento, su tratamiento mejora la incontinencia urinaria, especialmente en adolescentes<sup>31</sup>, siendo el uso de laxantes (polietilenglicol) y el entrenamiento intestinal las opciones recomendables.

En niños enuréticos con el patrón de sueño alterado, el uso de desmopresina ha mejorado los registros de actividad cerebral y normalizado el umbral para despertar<sup>32</sup>, lo que pudiera añadir a su uso una función que debe investigarse. El tratamiento de la apnea obstructiva debería plantearse en el momento del diagnóstico.

Por último, los niños con ENNM deben ser evaluados como aquellos que presentan disfunción del tracto urinario inferior: diario miccional, uroflujometría y ecografía con evaluación del residuo posmiccional. Especialmente en estos niños, no debe olvidarse la evaluación de los trastornos del comportamiento, que deben tratarse si están presentes. Los síntomas diurnos deben ponerse en el foco de la intervención inicial, y la enuresis se trata después de que estos mejoren<sup>33</sup>. Aunque deficientemente estudiados en sus resultados, en los casos en que se sospecha o se confirme (cistomanometría) hiperactividad del detrusor se utilizan los antiespasmódicos anticolinérgicos, principalmente oxibutinina, y con mucha menor experiencia en niños fesoterodina y propiverina. Una cantidad significativa de pacientes presentan efectos secundarios, como estreñimiento, aumento de residuos posvaciado y boca seca.

En la tabla 2 se resumen los puntos clave comentados en el texto. ■

## Bibliografía

1. Taborga E, Rodríguez LM, Suárez-Castañón CM, Gutiérrez CJ, Santos F, Martínez V. Epidemiological study of nocturnal enuresis among school-age children in Asturias *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 576.
2. Nevés T. Pathogenesis of enuresis: towards a new understanding. *Int J Urol*. 2017; 24(3): 174-182.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
4. Fritz G, Rockney R, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, Benson RS, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with enuresis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004; 43: 1.540-1.550.
5. American Psychiatric Association. *Enuresis*. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, Washington, DC: Author; 2013.
6. International Statistical Classification of Diseases and related health problems, 10th revision (ICD-10). World Health Organization 2015. Disponible en: [www.who.int/classifications/icd/en/](http://www.who.int/classifications/icd/en/)
7. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol*. 2014; 191: 1.863-1.865.e13.
8. Evans JHC. Establishment of working definitions in nocturnal enuresis. *Arch Dis Child*. 1991; 66: 753.
9. Butler RJ. Establishment of working definitions in nocturnal enuresis. *Arch Dis Child*. 1991; 66: 267-271.
10. Chan IHY, Wong KKY. Common urological problems in children: primary nocturnal enuresis. *Hong Kong Med J*. 2019; 25(4): 305-311. Disponible en: <https://doi.org/10.12809/hkmj197916>
11. Taborga E, García-Nieto VM. Manejo y diagnóstico terapéutico de la enuresis infantil. SEPEAP 2014. Disponible en: <https://www.sepeap.org/wp-content/uploads/2014/09/ENURESIS-INFANTIL.pdf>
12. Úbeda MI, Martínez R. ¿Y qué hacemos si aún moja la cama? En: APEap ed. *Curso de Actualización en Pediatría*. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2015. p. 305-318.
13. Esposito M, Gallai B, Parisi L, Roccella M, Marotta R, Lavano SM, et al. Primary nocturnal enuresis as a risk factor for sleep disorders: an observational questionnaire-based multicenter study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013; 9: 437-443. doi: 10.2147/NDT.S43673. Epub 2013 Mar 31.

### TABLA 2

#### Enuresis: 10 puntos clave

1. Se define con la edad y la frecuencia de escapes nocturnos como criterios mayores
2. Es un problema deficientemente atendido en la consulta de pediatría, con un elevado número de niños sin diagnosticar y sin tratar
3. La acción del pediatra y de la enfermera de pediatría resultan fundamentales para educar el control de esfínteres y realizar un diagnóstico correcto
4. El tratamiento adelanta la resolución y mejora el estado del niño
5. La clasificación en subtipos clínicos ayuda a mejorar el éxito de la intervención
6. Algunas intervenciones no son eficaces y pueden favorecer su persistencia
7. Las alarmas y la administración oral de desmopresina son los únicos tratamientos suficientemente estudiados y que han mostrado ser eficaces y seguros
8. El uso de alarmas exige una implicación mayor por parte de la familia y tiene un porcentaje menor de recaídas
9. La terapia con desmopresina debe iniciarse a dosis adecuadas para ser eficaz, y su retirada ha de ser estructurada
10. El uso combinado de alarma y desmopresina mejora los resultados en casos rebeldes

14. Cohen-Zrubavel V, Kushnir B, Kushnir J, Sadeh A. Sleep and sleepiness in children with nocturnal enuresis. *Sleep*. 2011; 34: 191-194.
15. Rittig N, Hagstroem S, Mahler B, Kamperis K, Siggaard C, Mikkelsen MM, et al. Outcome of a standardized approach to childhood urinary symptoms-long-term follow-up of 720 patients. *Neurourol Urodyn*. 2013; Jun 14. doi: 10.1002/nau.22447.
16. Haid B, Tekgül S. Primary and secondary enuresis: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Urol Focus*. 2017; 3: 198-206.
17. Naseri M, Hiradfar M. Abnormal urodynamic findings in children with nocturnal enuresis. *Indian Pediatr*. 2012; 49(5): 401-403.
18. Aubert D, Berard E, Blanc JP, Lenoir G, Liard F, Lottmann H. Isolated primary nocturnal enuresis: international evidence based management. Consensus recommendations by French expert group. *Prog Urol*. 2010; 20: 343-349. doi: 10.1016/j.purol.2009.12.007. Epub 2010 Jan 27.
19. Kuwertz-Bröking E, von Gontard A. Clinical management of nocturnal enuresis. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33: 1.145-1.154.
20. Van Herzeele C, De Bruyne P, De Bruyne E, Walle JV. Challenging factors for enuresis treatment: Psychological problems and non-adherence. *J Pediatr Urol*. 2015; 11: 308-313.
21. Maternik M, Krzeminska K, Zurowska A. The management of childhood urinary incontinence. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30: 41-50.
22. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Complex behavioural and educational interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 1: CD004668.
23. Nevés T. Nocturnal enuresis –theoretic background and practical guidelines. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26: 1.207-1.214.
24. Martínez V. Desmopresina liofilizada oral. Claves para su uso en el tratamiento de la enuresis monosintomática primaria. Editorial JUSTIM SL, 2010. ISBN: 978-84-693-2421-9.
25. Rushton HG, Belman AB, Zaontz MR, Skoog SJ, Sihelnik S. The influence of small functional bladder capacity and other predictors on the response to desmopressin in the management of monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol*. 1996; 156: 651-655.
26. Vande Walle J, Rittig S, Bauer S, Eggert P, Marschall-Kehrel D, Tekgul S; American Academy of Pediatrics; European Society for Paediatric Urology; European Society for Paediatric Nephrology; International Children's Continence Society. Practical consensus guidelines for the management of enuresis. *Eur J Pediatr*. 2012; 171(6): 971-983.
27. Önel FF, Guzel R, Tahra A, Kaya C, Boylu U. Comparison of long-term efficacy of desmopressin lyophilisate and enuretic alarm for monosymptomatic enuresis and assessment of predictive factors for success: a randomized prospective trial. *J Urol*. 2015; 193: 655-661.
28. Perrin N, Sayer L, While A. The efficacy of alarm therapy versus desmopressin therapy in the treatment of primary mono-symptomatic nocturnal enuresis: a systematic review. *Prim Health Care Res Dev*. 2015; 16: 21-31.
29. Evans J, Malmsten B, Maddocks A, Popli HS, Lottmann H; UK study group. Randomized comparison of long-term desmopressin and alarm treatment for bedwetting. *J Pediatr Urol*. 2011; 7(1): 21-29.
30. Ozden C, Ozdal OL, Aktas BK, Ozelci A, Altinova S, Memis A. The efficacy of the addition of short-term desmopressin to alarm therapy in the treatment of primary nocturnal enuresis. *Int Urol Nephrol*. 2008; 40: 583-586. Erratum in: *Int Urol Nephrol*. 2008; 40: 587.
31. Sampaio C, Sousa AS, Fraga LG, Veiga ML, Bastos Netto JM, Barroso U Jr. Constipation and lower urinary tract dysfunction in children and adolescents: a population-based study. *Front Pediatr*. 2016; 4: 101.
32. Van Herzeele C, Dhondt K, Roels SP, Raes A, Hoebeke P, Groen L-A, et al. Desmopressin (melt) therapy in children with monosymptomatic nocturnal enuresis and nocturnal polyuria results in improved neuropsychological functioning and sleep. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31: 1.477-1.484.
33. Bastos JM Netto, Rondon AV, De Lima GRM, Zerati Filho M, Schneider-Monteiro ED, Molina CAF, et al. Brazilian consensus in enuresis-recommendations for clinical practice. *Int Braz J Urol*. 2019; 45(5): 889-900. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0080.

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](http://www.cookieyss.com)

# Evolución en 12 años de los indicadores de lactancia materna y factores asociados en un Centro de Salud acreditado IHAN

A. Urtasun Erburu<sup>1</sup>, E.J. Jareño Roglán<sup>2</sup>, X. Albert i Ros<sup>2</sup>, P. García Tamarit<sup>2</sup>, S. Llinares Ramal<sup>2</sup>, S. Segura Barrachina<sup>2</sup>, R López-Cano Ausejo<sup>2</sup>, E. Puchades Marqués<sup>2</sup>, A. Fraile Zamarreño<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. <sup>2</sup>Centro de Salud de Moncada. Valencia

## Resumen

**Introducción:** La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la lactancia materna exclusiva 6 meses y la mantenida hasta 2 años o más. Nuestro objetivo es estudiar la evolución de indicadores de lactancia (duración, porcentajes de inicio y mantenimiento hasta los 12 meses) en los últimos 12 años en nuestro centro, acreditado recientemente como Centro de Salud IHAN, y la asociación de estos indicadores con distintos factores: educación maternal, forma de nacimiento (parto vaginal o cesárea) y tipo de maternidad (pública o privada).

**Material y métodos:** Estudio descriptivo prospectivo de cohorte con 803 lactantes nacidos en dos periodos de tiempo separados 12 años: 2003-2004 y 2015-2016. Datos recogidos por entrevista personal en las revisiones del niño sano.

**Resultados:** La mediana de duración de la lactancia ha mejorado de forma significativa en el segundo periodo (10 meses) respecto al primero (5 meses;  $p < 0,001$ ); también los porcentajes de lactancia al nacimiento y hasta 12 meses ( $p < 0,05$ ). La asistencia a educación maternal ha sido el factor que se asocia de forma más significativa a estos indicadores en ambos periodos; también el parto vaginal (en el primer periodo) y la maternidad pública (en el segundo). Estos resultados se confirman en el análisis multivariante.

**Conclusiones:** En estos 12 años se ha producido una mejora significativa en los indicadores de lactancia de nuestro centro. Los factores favorables para iniciar y mantener la lactancia materna son asistir a los cursos de educación maternal (el más importante), nacer por parto vaginal y en maternidad pública.

## Abstract

**Title:** 12-year evolution of breastfeeding indicators and associated factors in a recently accredited as BFHI Health Center

**Introduction:** WHO recommends exclusive breastfeeding for 6 months and continue up to the age of 2 years or beyond. Our objective is to study the evolution of lactation indicators (length, start and maintenance up to 12 months percentages) in the last 12 years in our health center, recently accredited as BFHI, and the association of these indicators with different factors: prenatal education, childbirth (vaginal delivery or cesarean section) and hospital maternity (public or private).

**Material and methods:** Prospective descriptive cohort study with 803 infants born in two periods separated from each other 12 years: 2003-2004 and 2015-2016. Data collected by personal interview in pediatric health checks.

**Results:** Lactation length (median) has improved significantly in the second period (10 months) compared to first one (5 months;  $p < 0.001$ ); lactation percentages at birth and up to 12 months also improved ( $p < 0.05$ ). Attending prenatal education courses was the most significantly associated factor with these indicators in both periods; it was also significant the association with vaginal delivery (in first period) and public hospital maternity (in second period). These results are confirmed in the multivariate analysis.

**Conclusions:** There has been a significant improvement on our health center lactation indicators in these 12 years. Favorable factors to initiate and maintain breastfeeding are attending prenatal education courses (the most important), and childbirth by vaginal delivery and at a public hospital maternity.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Palabras clave

Lactancia, educación maternal, parto, maternidad, IHAN

## Keywords

Lactation, prenatal education, childbirth, hospital maternity, BFHI

Fecha de recepción: 17/12/2019. Fecha de aceptación: 19/03/2020

**Correspondencia:** E. J. Jareño Roglán. Centro de Salud de Moncada. Avenida del Mediterráneo, s/n. 46113 Moncada. Valencia. Correo electrónico: ejjareno@hotmail.com

## Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) asevera que la forma idónea de alimentación del recién nacido y del lactante es la lactancia materna (LM), que debiera administrarse desde la primera hora de vida, de forma exclusiva durante los 6 primeros meses y acompañada de otros alimentos hasta los 2 años o más<sup>1,2</sup>.

Estas recomendaciones están basadas en los conocidos beneficios que aporta la LM, tanto para los recién nacidos y lactantes como para sus madres. Gracias a los factores defensivos (IgA secretora, leucocitos, flora saprófita, etc.), disminuyen la frecuencia y la gravedad de diversos procesos infecciosos frecuentes en el lactante, como bronquiolitis, otitis medias y gastroenteritis<sup>3,4</sup>. En parte debido a su equilibrada composición, la LM promueve un mejor desarrollo cerebral y sensorial, además de prevenir la obesidad<sup>5,6</sup>. En la madre, además de conseguir una mejor recuperación posparto, disminuye el riesgo de padecer cáncer de mama y de ovario, y diabetes tipo 2<sup>5-7</sup>. Además, el amamantamiento eficaz mejora el establecimiento del vínculo afectivo entre la madre y su hijo<sup>6</sup>.

No obstante, sobre la incidencia y prevalencia de la LM pueden incidir múltiples factores, no sólo fisiológicos, patológicos o psicológicos sino también económicos, sociales, culturales y educacionales<sup>8,9</sup>. Lo cierto es que en la mayoría de los países del mundo desarrollado, incluido España, las cifras de incidencia y prevalencia de la lactancia están muy por debajo de lo recomendado por la OMS<sup>8-11</sup>, pese a observarse cierta mejoría en los últimos años<sup>12</sup>.

Por ello, entidades como la OMS y UNICEF o, a nivel nacional, la Asociación Española de Pediatría (AEP), plantean diversas estrategias para mejorar estos porcentajes de lactancia, entre ellas la promoción de la lactancia a nivel grupal entre las gestantes y las madres de lactantes<sup>2,13,14</sup>. Con este fin, en los centros de salud se realizan periódicamente sesiones de educación maternal (EM) para gestantes, parte de ellas sobre LM, además de talleres de lactancia semanales para madres lactantes.

Aparte de la promoción de la lactancia a nivel grupal, la OMS y la UNICEF promueven muchas otras estrategias para mejorar esos bajos índices de lactancia que se alcanzaron en el siglo XX, como la Iniciativa por la Humanización de la Asistencia al Nacimiento y la Lactancia (IHAN)<sup>15</sup>, que consiste en la acreditación de centros sanitarios (hospitales y centros de salud) que demuestran realizar una serie de buenas prácticas relacionadas con la lactancia. Para la acreditación IHAN de centros de salud destacaremos prácticas como la formación del personal sanitario, el apoyo a la lactancia desde su inicio (incluyendo una primera visita precoz), el apoyo a su mantenimiento según las recomendaciones de la OMS, el respeto al Código de comercialización de sucedáneos de la leche materna<sup>16</sup>, la información a las madres (EM), el taller de lactancia y la colaboración con los grupos de apoyo.

En 2006 presentamos una comunicación<sup>17</sup> en la que mostramos la asociación de factores como la forma de parto, el tipo de maternidad y la asistencia a los cursos de EM con la duración y los porcentajes de inicio y mantenimiento de la lactancia en la población de la zona básica dependiente de nuestro centro de salud. Desde entonces, nuestro centro de salud ha estado inmerso en un proceso de acreditación IHAN, habiendo recibido el galardón de Centro de Salud IHAN el 22 de noviembre de 2016.

El objetivo del presente estudio es describir la evolución de los indicadores de lactancia en nuestra población en 2 periodos separados entre sí 12 años, y analizar la asociación de estos con factores como la EM, el hospital (maternidad pública o privada) y la forma de nacimiento (parto o cesárea).

## Material y métodos

Tipo de estudio: descriptivo prospectivo de cohorte.

Población estudiada: 803 lactantes usuarios del Centro de Salud de Moncada (Valencia). Se analizaron dos periodos de tiempo distintos separados entre sí 12 años: el primer periodo comprende a los nacidos entre el 1 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2004 (407 lactantes), y el segundo los nacidos entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2016 (396 lactantes).

Método de recogida de información: entrevista personal en consulta a la madre o acompañante en las revisiones de salud del niño sano desde el nacimiento hasta los 12 meses. La participación fue voluntaria y anónima.

Se estudió como variable dependiente la duración de la LM de 0 a 12 meses (con fracciones de 0,5 meses); a partir de esta se calcularon 4 variables dicotómicas (sí/no): porcentajes de LM al nacimiento, 3, 6 y 12 meses. Como variables independientes (factores asociados a la lactancia) se estudiaron el periodo (primero: 2003-2004 y segundo: 2015-2016), la asistencia durante el último embarazo a los cursos de EM realizados por el centro de salud (sí o no), la forma de nacimiento (FN; parto vaginal o cesárea) y el tipo de maternidad (TM; pública o privada).

Análisis estadístico uni y bivalente. La duración de la lactancia en meses en el análisis comparativo entre ambos periodos de tiempo y según los factores asociados dentro de cada periodo se expresó mediante cuartiles, mediana (p25-p75), utilizando la prueba no paramétrica U de Man-Whitney para comparaciones. Para la comparación de los porcentajes de LM al nacimiento, 3, 6 y 12 meses según periodo, y para cada periodo según los factores asociados, se utilizó la prueba chi cuadrado.

Análisis multivariante. Se analizaron como variables dependientes la LM al nacimiento (sí/no) y la duración en meses de la lactancia. Para la primera se utilizó la regresión logística, calculando la *odds ratio* (OR) con su intervalo de confianza (IC) al 95%. Para la segunda se utilizó el análisis de supervivencia

**TABLA 1**

**Caracterización de la muestra. Número de casos y porcentaje (n y %) en cada periodo, según asistencia a educación maternal (EM), forma de nacimiento (FN) y tipo de maternidad (TM)**

	Periodo 2003-2004 (n= 407)	Periodo 2015-2016 (n= 396)
Sí EM	280 (69%)	250 (63%)
No EM	127 (31%)	146 (37%)
FN parto	285 (70%)	265 (67%)
FN cesárea	122 (30%)	131 (33%)
TM pública	330 (81%)	309 (78%)
TM privada	77 (19%)	87 (22%)

mediante regresión de Cox, calculando el *hazard ratio* (HR) con su IC al 95%, incluyendo sólo los casos que inician lactancia y siendo el evento el abandono de la LM. Para cada periodo se realizaron los 2 tipos de análisis, utilizando como variables independientes EM, FN y TM. En el modelo se incluyeron las 3 variables, añadiendo las interacciones significativas.

Agrupando los 2 periodos también se realizaron los 2 análisis, añadiendo el periodo como una variable independiente más. En este caso se incluyeron sólo las variables e interacciones significativas. En el análisis de supervivencia, como categorías de referencia se utilizaron las menos favorables (no recibir EM, hospital privado y cesárea) para obtener HR mayores de 1, y con los datos agrupados de los 2 periodos, el periodo de referencia fue el primero.

**FIGURA 1**

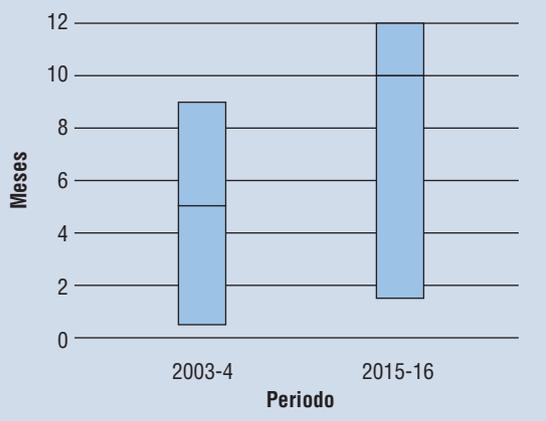


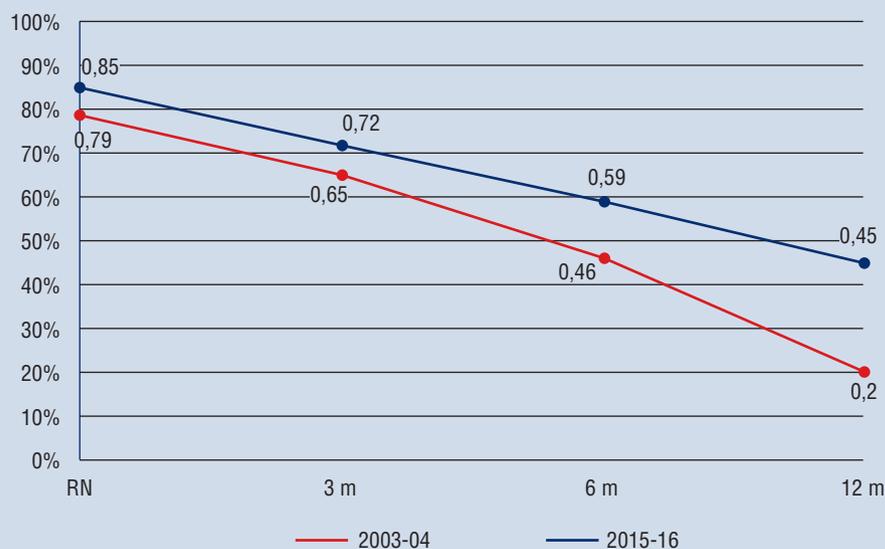
Diagrama de cajas de la duración de la lactancia materna en ambos periodos; mediana (P25-P75): 5 (0-9) vs. 10 (1,5-12);  $p < 0,001$

## Resultados

En la tabla 1 observamos las características de la muestra según los 3 factores (EM, FN y TM) en los dos periodos del estudio. En los datos globales vemos una reducción del porcentaje de las madres que han asistido a EM en el 2.º periodo de un 6%, una reducción del 3% en los nacidos en maternidad pública y de otro 3% en los nacidos por parto vaginal. Relacionando estos 2 últimos, el porcentaje de partos vaginales en maternidades públicas fue el mismo en los dos periodos (73%), mientras que en las maternidades privadas se redujo de un 60 a un 46% en el segundo, es decir, que el porcentaje de cesáreas fue el doble en las privadas en este periodo (54 vs. 27%).

La mediana de la duración de la lactancia en el primer periodo fue de 5 meses (P25: 0, P75: 9), y en el segundo periodo de 10 meses (P25: 1,5, P75: 12), es decir, que aumentó en 5 meses, diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ; U de Mann-Whitney) (figura 1).

**FIGURA 2**



Porcentajes de lactancia materna al nacimiento, 3, 6 y 12 meses en ambos periodos de tiempo (1.º: 2003-2004 y 2.º: 2015-2016)

TABLA 2

**Duración de la LM según periodo, para el total, y según asistencia a educación maternal (EM), forma de nacimiento (FN) y tipo de maternidad (TM)**

	Periodo 2003-2004 (n= 407)		Periodo 2015-2016 (n= 396)	
	Mediana (P25-P75)	p (U de Mann Whitney)	Mediana (P25-P75)	p (U de Mann-Whitney)
EM no	1,5 (0-7)		4,5 (0-12)	
EM Sí	6 (2,25-7)	<0,001	12 (4-12)	<0,001
Cesárea	3 (0-8)		7 (1-12)	
Parto	6 (1,5-11)	<0,001	10 (2-12)	0,43 (NS)
TM privada	5 (0,5-8)		6 (0,25-12)	
TM pública	5 (1-10)	0,91 (NS)	11 (2-12)	<0,05
Total	5 (0,5-9)	-	10 (1,5-12)	<0,001*

\*Diferencia entre periodos. NS: no significativo.

Los porcentajes de LM al nacimiento, 3, 6 y 12 meses se observan en la figura 2. Vemos cómo las diferencias entre el primer y el segundo periodo van aumentando desde un 6% al nacimiento ( $p < 0,05$ ) y un 7% a los 3 meses ( $p < 0,05$ ) hasta un 13% a los 6 meses ( $p < 0,01$ ) y un 25% a los 12 meses ( $p < 0,01$ ).

La asociación de la duración de la LM con los distintos factores en cada periodo se muestra en la tabla 2. Observamos que la asistencia a EM se asocia de forma significativa en ambos periodos: en el 1.º la mediana está 4,5 meses por encima en el grupo cuyas madres asisten a EM, y en el 2.º, 7,5 meses. La FN (vaginal o cesárea) se asocia de forma significativa en el primer periodo a favor del parto vaginal, pero no así en el segundo. En cambio, si comparamos el TM, en el primer periodo la duración era prácticamente igual en ambos grupos ( $p = 0,91$ ), pero en el 2.º periodo la mediana es 5 meses mayor en el grupo de nacidos en maternidades públicas ( $p < 0,05$ ). También destaca que la mediana de la LM aumenta en todos los subgrupos en el 2.º periodo respecto al 1.º, siendo el mayor aumento, de 6 meses, para las que recibieron EM y para TM públicas, y el menor, de 1 mes, para TM privadas.

Los porcentajes de inicio y mantenimiento a los 3, 6 y 12 meses (tabla 3) son significativamente mayores en el grupo que

asiste a EM en ambos periodos ( $p < 0,001$ ), excepto en el primer periodo a los 12 meses. Según FN, en el primer periodo los porcentajes son significativamente mayores al inicio, 3 y 6 meses en el grupo de parto vaginal ( $p < 0,01$ ); en cambio, en el segundo periodo, hay una pequeña diferencia a favor del parto vaginal, pero no es significativa. Respecto al TM, no hay diferencias significativas en el primer periodo, excepto a los 12 meses ( $p < 0,05$ ); en cambio, en el segundo periodo, aumentan las diferencias según el tipo de maternidad, siendo significativas al nacimiento y al año de vida ( $p < 0,05$ ) a favor de las maternidades públicas. En general, se ha producido un aumento de los porcentajes de lactancia desde el primer al segundo periodo en todos los subgrupos, salvo en el de maternidades privadas.

Las OR ajustadas de los distintos factores con la LM al nacimiento se muestran en la tabla 4 para cada uno de los periodos. Vemos que en ambos periodos la variable que más se asocia es la asistencia a EM con OR de 4,4 y 4,7, respectivamente. En el primer periodo hay una asociación significativa a favor del parto vaginal (OR 2), que desaparece en el segundo periodo. El tipo de maternidad, por contra, no se asocia en el primer periodo y sí en el segundo (OR 2,3). No hubo interacciones significativas.

TABLA 3

**Porcentajes de lactancia materna al inicio, 3, 6 y 12 meses para cada periodo del estudio, según asistencia o no a educación maternal, nacimiento por parto vaginal o cesárea y maternidad pública o privada (p según chi cuadrado)**

	Periodo	EM (sí vs. no)	FN (vaginal vs. cesárea)	TM (pública vs. privada)
	LM inicio (RN)	2003-2004	87 vs. 61% ( $p < 0,001$ )	83 vs. 69% ( $p < 0,01$ )
2015-2016		92 vs. 72% ( $p < 0,001$ )	86 vs. 82% (NS)	87 vs. 76% ( $p < 0,001$ )
LM 3 meses	2003-2004	74 vs. 44% ( $p < 0,001$ )	70 vs. 51% ( $p < 0,001$ )	65 vs. 62% (NS)
	2015-2016	81 vs. 56% ( $p < 0,001$ )	73 vs. 70% (NS)	73 vs. 67% (NS)
LM 6 meses	2003-2004	53 vs. 29% ( $p < 0,001$ )	51 vs. 32% ( $p < 0,001$ )	45 vs. 47% (NS)
	2015-2016	67 vs. 46% ( $p < 0,001$ )	61 vs. 56% (NS)	61 vs. 54% (NS)
LM 12 meses	2003-2004	23 vs. 15% (NS)	22 vs. 16% (NS)	22 vs. 10% ( $p < 0,05$ )
	2015-2016	54 vs. 30% ( $p < 0,001$ )	48 vs. 40% (NS)	48 vs. 34% ( $p < 0,05$ )

EM: educación maternal; FN: forma de nacimiento; LM: lactancia materna; NS: no significativo; RN: recién nacido; TM: tipo de maternidad.

TABLA 4

**Factores asociados con el inicio de la LM al nacimiento para cada periodo mediante regresión logística. Modelos con las 3 variables. No hubo interacciones significativas**

	Periodo 2003-2004 (n= 407)		Periodo 2015-2016 (n= 396)	
	OR (IC del 95%)	p	OR (IC del 95%)	p
EM (sí/no)	4,4 (2,6-7,2)	<0,001	4,7 (2,6-8,6)	<0,001
FN (vaginal/cesárea)	2 (1,2-3,4)	0,009	0,77 (0,4-1,5)	0,41
TM (pública/privada)	0,77 (0,4-1,5)	0,43	2,3 (1,2-4,4)	0,012

EM: educación maternal; FN: forma de nacimiento; IC: intervalo de confianza; LM: lactancia materna; OD: odds ratio; TM: tipo de maternidad.

TABLA 5

**Regresión de Cox para cada periodo tomando los casos que inician LM al nacimiento. Modelos con las 3 variables más interacciones significativas**

	Periodo 2003-2004 (n= 321)		Periodo 2015-2016 (n= 335)	
	HR (IC del 95%)	p	HR (IC del 95%)	p
EM (no/sí)	0,99 (0,7-1,5)	0,94	1,59 (1,2-2,2)	0,005
FN (cesárea/vaginal)	0,9 (0,6-1,3)	0,66	1,06 (0,8-1,5)	0,76
TM (privada/pública)	1,17 (0,9-1,6)	0,28	1,2 (0,8-1,8)	0,36
EM no × TM privada/EM sí × TM pública	2,35 (1,2-4,6)	0,012		

EM: educación maternal; FN: forma de nacimiento; IC: intervalo de confianza; LM: lactancia materna; OD: odds ratio; TM: tipo de maternidad.

Entre las que inician con LM, en la tabla 5 se observa el análisis de supervivencia de la LM para cada periodo. En el primer periodo se observa que la única asociación significativa es para la interacción de la EM con el TM, con un HR de 2,35 de riesgo de abandonos de la lactancia para EM no y maternidad privada, respecto a EM sí y TM pública. En el segundo periodo, la única asociación es para la EM, con un HR de 1,59 de abandonos para EM no respecto a EM sí, y no hay interacciones significativas.

En la tabla 6 vemos, con los datos de los 2 periodos agrupados (y tomando el periodo como un factor más), la asociación con el inicio de la lactancia y con la duración de la misma en los casos en que la inician. Al valorar el inicio de la LM, se observa asociación de la LM al nacimiento con la EM (OR 4,44) y con la interacción maternidad pública por 2.º periodo (OR 2,1). Al valorar la duración de la LM entre los casos que la inician, el HR de abandonos es de 2 para el 1.º periodo y de 1,9 para la interacción EM no y maternidad privada.

TABLA 6

**Asociación con inicio de la LM mediante regresión logística y con la duración de la misma en los casos que la inician mediante regresión de Cox. Los 2 periodos agrupados. Modelos sólo con variables e interacciones significativas**

	Regresión logística, n= 803		Regresión de Cox, n= 656	
	Odds ratio (IC del 95%)		Hazard ratio (IC del 95%)	
EM (sí/no)	4,44 (3-6,5)	p <0,001	Periodo (1/2)	2 (1,6-2,5) p <0,001
2.º periodo × TM pública/ 1.º periodo × TM privada	2,1 (1,4-3,1)	p= 0,001	EM no × TM privada/ EM sí × TM pública	1,9 (1,4-2,7) p <0,001

EM: educación maternal; IC: intervalo de confianza; LM: lactancia materna; TM: tipo de maternidad.

## Discusión

El resultado que consideramos más importante en este trabajo es la franca mejoría de los indicadores de lactancia en nuestra zona básica de salud en estos 12 años, sobre todo en su mantenimiento. Hemos observado un incremento en 5 meses de la mediana de la duración de la lactancia y un aumento progresivo de las diferencias en los porcentajes de lactancia, sobre todo a los 12 meses (pasando de un 20% en el primer periodo a un 45% en el más reciente), sobre todo en los grupos que asisten a EM y en los nacidos en maternidades públicas. El análisis multivariante nos muestra la importancia del periodo *per se*, tanto para el inicio como para el mantenimiento de la LM, lo que nos indica que, además de los factores estudiados, debe haber otros que hayan podido contribuir a este incremento.

Es cierto que, afortunadamente, en las encuestas de lactancia a nivel nacional, en todas partes se observa una mejoría de los índices de lactancia con el paso de los años<sup>12</sup>, pero nuestras series mejoran los porcentajes nacionales (por ejemplo, a

los 6 meses superan en un 12% a las cifras nacionales de 3 años antes). Pensamos que esta mejora se ha podido deber sobre todo a haber estado inmersos en un proceso de acreditación IHAN. Durante este proceso, el personal del centro hemos recibido una formación específica sobre lactancia. Gracias en parte a esta formación, hemos aprendido a manejar mejor las dificultades relacionadas con la misma, a intentar buscar soluciones distintas a la in-

mediata suplementación con fórmula, y a mejorar otras prácticas (como la primera visita al recién nacido inmediatamente tras el alta de maternidad o la introducción de la alimentación complementaria más respetuosa con la lactancia). Aunque en el primer periodo de recogida de datos ya funcionaban varios años los cursos de EM y el taller de lactancia, e incluso ya se estaba gestando el grupo de apoyo Marelactam, todas estas ayudas también han ido mejorando con el tiempo y la experiencia. Además creemos que la propia mejora de los índices retroalimenta esta mejoría: en nuestra población la lactancia se está haciendo cada vez más visible, se está recuperando la cultura de la lactancia, con lo cual las futuras madres ven cada vez más lógico y normal amamantar que dar el biberón. Aunque pensamos que todos estos cambios, por lógica, han debido influir en la mejora entre un periodo y otro, incluso de forma independiente de los factores que hemos estudiado, no podemos contabilizar de qué forma lo han hecho; sería necesario profundizar más sobre estas influencias. De hecho, tenemos en marcha estudios sobre la influencia positiva de la alimentación complementaria respetuosa y la influencia negativa de la suplementación con fórmula en cualquier momento de la lactancia.

Sabemos que existen factores socioeconómicos y culturales que influyen en el inicio y la duración de la LM, como el nivel educativo de las madres, los hábitos saludables, el estatus socioeconómico o su índice de masa corporal<sup>18,19</sup>. Otro factor predictivo importante es la intención de amamantar previa al parto<sup>20</sup>, lo que puede ser reforzado por la educación y la promoción previa. Como hemos comentado anteriormente, está claramente recomendado por todo tipo de entidades sanitarias la promoción de la lactancia<sup>2,13,14</sup>, y se ha comunicado en varios trabajos que la promoción en grupos mejora los indicadores de lactancia<sup>17,21</sup>, aunque no en todos los estudios ha podido demostrarse que sea así<sup>22</sup>. En nuestro caso, sí que la asistencia a EM presenta una asociación fuerte para la duración, inicio y mantenimiento de la lactancia en los dos periodos.

Entre las limitaciones de nuestro estudio, tenemos en cuenta que los resultados pueden estar influenciados por factores no estudiados que se asocian con la LM. En relación con la EM, podría ser que las gestantes que acuden a los cursos estén más predispuestas (intención de amamantar previa); aun así, consideramos importante el reforzamiento.

Está descrito que algunos factores relacionados con el nacimiento actúan de forma negativa, como el bajo peso<sup>9</sup> y nacer por cesárea<sup>8,9,23,24</sup>. En nuestro caso, en el primer periodo, el haber nacido por cesárea sí que se asocia de forma significativa a una menor duración, inicio y mantenimiento de la lactancia; pero en el segundo periodo mejoran todos los indicadores en las cesáreas, acercándose a las medianas y porcentajes del parto vaginal. Una explicación que consideramos factible es que, dadas las características fisiopatológicas que implica el proceso de la cesárea, es esperable que «la subida de leche» de la madre se retrase en un primer momento y, en consecuencia, ante el desconocimiento de esta situación transitoria y su

interpretación como un fracaso en la instauración de la misma, la LM pueda abandonarse. Sin embargo, si esta situación es conocida (por la educación previa) y la madre cuenta con el apoyo adecuado, el abandono es menos probable.

El nacer en un hospital u otro también influye sobre los índices de lactancia, en relación con las prácticas relacionadas con la lactancia más alejadas o más próximas a las recomendaciones de la IHAN<sup>9,25-27</sup>. En nuestro caso, la gran mayoría de los niños que nacen en maternidades públicas lo hacen en el Hospital La Fe de Valencia; respecto a las maternidades privadas, la mayoría lo hacen en el Hospital 9 de Octubre (el 63% en el segundo periodo). En un estudio publicado en 2004<sup>9</sup> se observaron diferencias importantes entre la posibilidad de que un lactante fuera alimentado con fórmula según hubiera nacido en La Fe (OR versus LM de 0,88) o en el 9 de Octubre (OR 1,56). Los datos no son comparables porque el objetivo era distinto; los datos se recogieron en 1997, se analizaron otros muchos factores y se estudió por encuesta en el momento entre lactantes de 0 a 1 año. En nuestro estudio, en el primer periodo no observamos diferencias significativas en cuanto a inicio y duración en meses de la lactancia según el tipo de maternidad, pero sí hubo diferencias en los porcentajes al año y, en la regresión de Cox, en el mantenimiento en interacción con la EM (HR de 2,35 de abandonos para la interacción maternidad privada-EM no).

En el segundo periodo sí que observamos un incremento significativo en la duración y los porcentajes de inicio y mantenimiento a los 12 meses en el grupo de nacidos en maternidades públicas respecto a las privadas. Pensamos que en este cambio pudiera influir que, en concreto en el Hospital La Fe, se está intentando desde hace unos años mejorar las prácticas clínicas respecto al nacimiento y la lactancia dentro de las recomendaciones que marca la iniciativa IHAN. Al analizar los 2 periodos juntos, se constatan 2 interacciones interesantes: para el inicio de la LM la de maternidad pública con el 2.º periodo, con OR 2,1; y para el mantenimiento, la de no asistencia a EM con maternidad privada, con un HR de abandonos de 1,9. Todo ello refleja una mejoría de las maternidades públicas para el inicio de la LM y también para el mantenimiento (en interacción con la EM).

Los resultados de nuestro estudio enfatizan la función tan importante que tenemos los profesionales sanitarios y nuestro papel en aportar educación y seguimiento de LM en lo que al inicio y mantenimiento de esta se refiere, dado que una adecuada EM no sólo es el factor más influyente unilateralmente, sino que además es crucial para conseguir que otros factores (especialmente el parto mediante cesárea) no se conviertan en precipitantes del abandono del amamantamiento. Uno de nuestros objetivos de mejora que nos hemos planteado en el centro es la captación de ese porcentaje de madres (37%) que no han acudido a los cursos de EM. Y también creemos poder decir que la inmersión en un proceso de acreditación IHAN, con todo lo que conlleva en formación y en cambios en la práctica clínica, ha sido muy favorable para los profesionales y usuarios de nuestro centro, dada la mejora en nuestros índices de lactancia, con la consiguiente ganancia en salud que genera. Con-

sideramos este proceso de acreditación como altamente recomendable para los centros de salud.

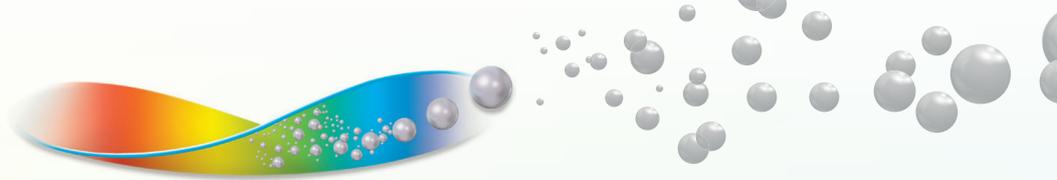
## Conclusiones

La duración y los porcentajes de inicio y, sobre todo, de mantenimiento de la LM en nuestro centro de salud han mejorado de forma significativa en los 12 años que separan ambos periodos del estudio.

La EM ha sido el factor que se asocia de forma más significativa a estos indicadores en los dos periodos. En el primero, se asocia también significativamente con dichos indicadores el nacimiento por parto vaginal; el nacer en hospitales públicos se relaciona, en interacción con la EM, con el mantenimiento de la lactancia una vez iniciada. En el segundo periodo, es el hospital público el que se asocia de forma significativa a mejoras en el inicio, mantenimiento y duración de la LM; en cambio, en el grupo de nacidos en maternidades privadas, la mejora ha sido escasa respecto al primer periodo. ■

## Bibliografía

- Organización Mundial de la Salud. Alimentación del lactante y del niño pequeño [Internet]. Ginebra: OMS; 16 de febrero de 2018. [Consultado 10 julio 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>
- Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial para la alimentación del lactante y del niño pequeño [Internet]. Ginebra: OMS; 2003. [Consultado 10 julio 2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42695/9243562215.pdf?sequence=1>
- Guerra de Almeida JA. La leche humana, un híbrido biológico y social. En: Asociación Española de Pediatría. Manual de lactancia materna. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2009. p. 69-74.
- Paricio Talayero JM, Lizán-García M, Otero Puime A, Benlloch Muncharaz MJ, Beseler Soto B, Sánchez-Palomares M, et al. Full breastfeeding and hospitalization as a result of infections in the first year of life. *Pediatrics*. 2006; 118(1): e92-e99.
- Victora C, Bahl R, Barros AJ, França GV, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016; 387(10017): 475-490.
- Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, Taneja S, Bhandari N, Rollins N, et al. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015; 104(467): 96-113.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 2002; 360(9328): 187-195.
- Estévez González MD, Martell Cebrián D, Medina Santana R, García Villanueva E, Saavedra Santana P. Factores relacionados con el abandono de la lactancia materna. *An Esp Pediatr*. 2002; 56(2): 144-150.
- Hernández Aguilar MT, Muñoz Guillén A, Lasarte Velillas JJ, García Vera C, Díaz Marijuán C, Martín Calama J. La lactancia materna en la Comunidad Valenciana. Análisis multivariante de una encuesta a 6.400 lactantes. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2004; 6: 19-37.
- Cattaneo A, Yngve A, Koletzko B, Guzman LR; Promotion of breastfeeding in Europe project. Protection, promotion and support of breast-feeding in Europe: current situation. *Public Health Nutr*. 2005; 8(1): 39-46.
- Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría. Informe técnico sobre la lactancia materna en España. *An Esp Pediatr*. 1999; 50: 333-340.
- Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría. Lactancia Materna en cifras: tasas de inicio y duración de la lactancia en España y otros países [Internet]. AEP; 2016. [Consultado 10 julio 2019]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/201602-lactancia-materna-cifras.pdf>
- Pallás Alonso CR. Promoción de la lactancia materna [Internet]. PrevInfad (AEPap)/PAPPS infancia y adolescencia; 2006. [Consultado 10 julio 2019]. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/4-promocion\\_de\\_lactancia\\_previnfad.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/4-promocion_de_lactancia_previnfad.pdf)
- Hernández MT, Aguayo J. La lactancia materna: cómo promover y apoyar la lactancia materna en la práctica pediátrica. Recomendaciones del Comité de Lactancia de la AEP. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 63(4): 340-356.
- IHAN España. Estrategia centros de salud IHAN. Manual para la acreditación [Internet]. UNICEF/OMS. IHAN-España; 23 de noviembre de 2017. [Consultado 10 julio 2019]. Disponible en: <https://www.ihan.es/centros-sanitarios/como-ser-centro-de-salud-ihan/>
- Organización Mundial de la Salud. Código Internacional de Comercialización de Sucedáneos de la Leche Materna [Internet]. WHO (OMS); Ginebra, 1981. [Consultado 10 julio 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/9241541601/es/>
- Jareño EJ, Pérez M, Dorado A, Díez LV, Mañas E, Fraile A, et al. Factores que influyen sobre el inicio y mantenimiento de la lactancia materna. Impacto de la promoción de la lactancia en un Centro de Salud. En: 55 Congreso de la Asociación Española de Pediatría; Valencia, 1-3 de junio de 2006. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 64 (Supl 3): 86.
- Villar M, Santa-Marina L, Murcia M, Amiano P, Gimeno S, Ballester F, et al. Social factors associated with non-initiation and cessation of predominant breastfeeding in a mother-child cohort in Spain. *Matern Child Health J*. 2018; 22(5): 725-734.
- Bjørset VK, Helle C, Hillesund ER, Øverby NC. Socio-economic status and maternal BMI are associated with duration of breast-feeding of Norwegian infants. *Public Health Nutr*. 2018; 21(8): 1.465-1.473.
- De Jersey SJ, Mallan K, Forster J, Daniels LA. A prospective study of breastfeeding intentions of healthy weight and overweight women as predictors of breastfeeding outcomes. *Midwifery*. 2017; 53: 20-27.
- Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Shapiro S, et al. Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. *JAMA*. 2001; 285(4): 413-420.
- Hostalot Abás AM, Sorni Ubrecht A, Jovani Roda L, Mercé Gratacòs J, Iglesias Niubó J, Ariño Cedo F, et al. Lactancia materna en el sur de Cataluña. Estudio de los factores socioculturales y sanitarios que influyen en su elección y mantenimiento. *An Esp Pediatr*. 2001; 54(3): 297-302.
- Chen C, Yan Y, Gao X, Xiang S, He Q, Zeng G, et al. Influences of cesarean delivery on breastfeeding practices and duration: a prospective cohort study. *J Hum Lact*. 2018; 34(3): 526-534.
- Tiruye G, Mesfin F, Geda B, Shiferaw K. Breastfeeding technique and associated factors among breastfeeding mothers in Harar city, Eastern Ethiopia. *Int Breastfeed J*. 2018; 13(1): 5.
- Pérez-Escamilla R, Martínez JL, Segura-Pérez S. Impact of the baby-friendly hospital initiative on breastfeeding and child health outcomes: a systematic review. *Matern Child Nutr*. 2016; 12(3): 402-417.
- Tarrant M, Lok KY, Fong DY, Wu KM, Lee IL, Sham A, et al. Effect on baby-friendly hospital steps when hospitals implement a policy to pay for infant formula. *J Hum Lact*. 2016; 32(2): 238-249.
- Spaeth A, Zemp E, Merten S, Dratva J. Baby-friendly hospital designation has a sustained impact on continued breastfeeding. *Matern Child Nutr*. 2018; 14: e12497. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/mcn.12497>



# Minurin<sup>®</sup> *flas* 120 $\mu$ g

liofilizado oral desmopresina



Único tratamiento farmacológico con desmopresina oral liofilizada de administración sublingual para la enuresis nocturna infantil<sup>1,2</sup>

- Se disuelve instantáneamente en la boca<sup>2</sup>
- No hay que tragar<sup>2</sup>
- No necesita tomarse con agua<sup>2</sup>
- Sin lactosa<sup>1\*</sup>



**FERRING**  
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

\*Lactosa no forma parte de los ingredientes indicados en sección Lista de excipientes.

# Recomendaciones de alimentación complementaria según los Comités de Nutrición de la AAP, ESPGHAN y AEP

N. Martín<sup>1</sup>, R. Picáns<sup>1</sup>, R. Leis<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Área Asistencial de Pediatría de la Xerencia de Xestión Integrada de Santiago. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. España.

<sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS). Santiago de Compostela. España. <sup>3</sup>Ciber de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CiberObn)

## Resumen

Las recomendaciones en la introducción de la alimentación complementaria (AC) han ido variando a lo largo de las últimas décadas, y aun hoy en día existen algunas diferencias entre regiones y sociedades científicas, unas veces motivadas por la ausencia de suficiente evidencia científica y otras muchas por diferencias culturales en relación con la alimentación. El objetivo principal de esta revisión es recopilar las últimas recomendaciones sobre AC de los Comités de Nutrición de las principales sociedades científicas pediátricas de influencia en nuestro entorno (Asociación Española de Pediatría [AEP], Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica [ESPGHAN] y Academia Americana de Pediatría [AAP]), haciendo especial énfasis en las diferencias que entre ellas pudieran existir.

La definición de AC es compartida por las tres sociedades, y las recomendaciones en relación con su introducción son muy similares entre sí. Establecen que debería iniciarse no antes de los 4 meses pero tampoco más allá de los 6, principalmente por motivos nutricionales y de desarrollo neurológico. De acuerdo con las últimas evidencias científicas publicadas, todas ellas propugnan que tanto los alimentos potencialmente alergénicos como el gluten pueden introducirse con el resto de la AC, en cualquier momento a partir de los 4 meses. Asimismo, ninguna de las tres sociedades realiza recomendaciones acerca de cuál es el mejor método de alimentación para introducir la AC, si bien la ESPGHAN y la AEP comentan la necesidad de que se realicen más estudios comparativos a largo plazo.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Alimentación complementaria, recomendaciones, alimentación del lactante, destete dirigido por lactante, alergia

## Abstract

*Title:* Complementary Feeding according ESPGHAN, AAP and AEP Nutrition Committees recommendations

Recommendations regarding the introduction of complementary feeding (CF) have been changing over the last decades and even today there are some differences between regions and scientific societies. Sometimes discrepancy is motivated by insufficient scientific evidence or differences between food culture. The main aim of this review is to summarize the latest recommendations of the Nutrition Committees of the main pediatric scientific societies with influence in our environment (Spanish Pediatric Association [AEP], European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition [ESPGHAN] and American Academy of Pediatrics [AAP]) in order to emphasize the differences between them.

The definition of CF is the same for the three societies and the introduction recommendations are very similar. They establish the beginning not before 4 months and not beyond 6, mainly due to nutritional and neurological developmental reasons. According to the latest published scientific evidence all of them advocate that both potentially allergenic foods and gluten can be introduced whenever desired, after 4 months of age. None of them recommend any particular method for food introduction, although ESPGHAN and AEP highlight the need for more long-term comparative studies.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Complementary feeding, recommendations, infant feeding, baby-led-weaning, allergy

Fecha de recepción: 19/1/2020. Fecha de aceptación: 12/2/2020.

**Correspondencia:** Rosaura Leis. Área Asistencial de Pediatría de la Xerencia de Xestión Integrada de Santiago. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Universidad de Santiago de Compostela. Travesía de la Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. Correo electrónico: mariariosaura.leis@usc.es

## Introducción

La alimentación complementaria (AC) hace referencia a la introducción de alimentos líquidos, semilíquidos o sólidos diferentes a la lactancia materna o a la leche de fórmula en el niño pequeño, con el fin de satisfacer adecuadamente sus necesidades nutricionales y de desarrollo a partir de una determinada edad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que la leche de fórmula también es parte de la AC<sup>1</sup>, probablemente con el fin de promover y enfatizar el valor de la lactancia materna como alimentación exclusiva en los primeros meses de vida. Sin embargo, la mayor parte de los Comités de Nutrición de las sociedades científicas de nuestro entorno consideran que en la práctica este concepto puede resultar confuso para los cuidadores, ya que son muchos los niños que reciben leche de fórmula desde las primeras semanas de vida de manera exclusiva y/o concomitante con la lactancia materna, y aceptan la definición de AC tal y como ya ha sido expuesta<sup>2-5</sup>.

Existe unanimidad a la hora de reconocer la importancia de este periodo transicional por el que pasa la alimentación del lactante hasta el año de edad, por las consecuencias que a corto, medio y largo plazo puede tener, tanto a nivel nutricional como madurativo y de desarrollo, si no se hace en el momento y de la manera oportunos.

Las recomendaciones en relación con la introducción de la AC (edad de inicio, secuencia de alimentos a introducir, cantidad, modo y textura, etc.) han ido variando a lo largo de las décadas, y aun en el momento actual existen diferencias motivadas, en algunos casos, por falta de suficiente evidencia científica y, en otros, por diferencias culturales y de costumbres en relación con la alimentación.

El objetivo principal de esta revisión es recopilar las últimas recomendaciones sobre AC de los Comités de Nutrición de las principales sociedades científicas pediátricas, haciendo especial énfasis en las diferencias que entre ellas pudieran existir. Se han tenido en consideración especialmente las últimas publicaciones al respecto de la Asociación Americana de Pediatría (AAP), la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), y la Asociación Española de Pediatría (AEP). Asimismo, también se ha tenido presente la opinión de la OMS y de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA). Cabe destacar que las sociedades antes mencionadas basan sus principales recomendaciones en las últimas evidencias científicas publicadas al respecto (especialmente ensayos controlados, metaanálisis y revisiones sistemáticas), por lo que son más esperables las coincidencias y puntos en común que las disparidades de opinión. Por otra parte, la AC no pretende sustituir a la lactancia materna, sino complementarla, y en este sentido todas las sociedades científicas recomiendan, tal y como propone la OMS, continuar con la lactancia materna idealmente hasta los 2 años o hasta que madre e hijo lo consideren oportuno.

## Edad de inicio de la alimentación complementaria

La lactancia materna exclusiva es el alimento de elección en el niño durante sus primeros 6 meses de vida. Así lo profesó la OMS a principios de este siglo basándose en revisiones sistemáticas que recogían la estimación de la ingesta nutricional de niños sanos, nacidos a término y amamantados, que estaban creciendo de manera adecuada<sup>6</sup>. Partiendo de esta premisa, su recomendación general es la de iniciar la AC a partir de los 6 meses en los niños que reciben lactancia materna, no estando tan claro en aquellos que reciben lactancia adaptada. La AEP, la ESPGHAN y la AAP recomiendan su introducción a partir de los 4-6 meses<sup>3-6</sup>. La EFSA sugiere que es mejor hablar de un rango de edad, más que de una edad concreta<sup>4</sup>, que suele estar entre los 4 y los 6 meses.

En cualquier caso, el momento de inicio no debe estar sujeto únicamente a un criterio cronológico sino que ha de individualizarse en cada niño, atendiendo a sus circunstancias personales (requerimientos energéticos y posibles carencias nutricionales, grado de madurez, etc.) y a los factores ambientales que lo rodean (tradiciones y costumbres del hogar, recursos económicos, incorporación de la madre al trabajo, etc.).

Con respecto al **límite inferior** de inicio de la AC, todas las sociedades científicas recomiendan evitar la administración de alimentos diferentes a la leche (materna o de fórmula) antes de los 4 meses de vida<sup>1,3-6</sup>. En este sentido, la ESPGHAN especifica que no se debería introducir la AC en ningún niño antes de las 17 semanas de vida, o lo que es lo mismo, antes del inicio del 5.º mes<sup>2</sup>.

Las razones para evitar la introducción precoz de la AC son variadas:

- **Inmadurez.** La mayor parte de los lactantes por debajo de esa edad no van a tener el suficiente grado de madurez gastrointestinal y renal como para procesar otro tipo de alimentos adecuadamente. La secreción y función de las enzimas gástricas y pancreáticas, así como la función renal van madurando a lo largo de los primeros meses de vida. No obstante, la EFSA concluye que la función de estos órganos no es un factor limitante para la introducción de la AC una vez que el niño ha desarrollado las habilidades neuromotoras necesarias para ello<sup>4</sup>.
- **Sobrepeso y obesidad.** Varios estudios realizados en la última década sugieren una asociación entre la edad de introducción de la AC y el riesgo de desarrollo de obesidad en la primera infancia<sup>7-12</sup>, especialmente cuando la introducción de los alimentos sólidos tiene lugar por debajo de los 4 meses, tal y como destacan la ESPGHAN y la AEP<sup>2,9</sup>. Muchos de estos trabajos están sujetos a limitaciones: pequeño tamaño de la muestra, falta de inclusión de importantes factores de confusión como el tipo de lactancia recibida, o el desconocimiento del efecto a largo plazo<sup>10,11</sup>. Por su parte, la EFSA, en su última revisión, concluye que no hay evidencia de asocia-

ción entre el momento de introducción de la AC y un mayor riesgo de desarrollo de sobrepeso u obesidad<sup>4</sup>. Una reciente publicación de Gingras et al.<sup>12</sup> describe el seguimiento longitudinal de más de 1.000 niños estratificados según el tipo de lactancia recibida y la edad de introducción de la AC (<4 meses, entre los 4 y los 6 meses o >6 meses), teniendo también presentes otros posibles factores de confusión como el índice de masa corporal de los padres. En este estudio se vuelve a encontrar una asociación estadística entre la introducción precoz (por debajo de los 4 meses) de la AC y varias medidas de adiposidad en la infancia y primera adolescencia, independientemente del tipo de lactancia recibida, aunque esta asociación es especialmente fuerte en los niños alimentados con leche de fórmula. También se ha observado que el tipo de alimento ingerido puede influir en el desarrollo de la adiposidad, probablemente entre otros factores por modificar la microbiota intestinal. Así, se ha publicado que la ingesta láctea durante la alimentación complementaria se asocia positivamente con el índice de masa magra y negativamente con *Bacteroides*<sup>13</sup>.

– **Atopia.** En los últimos años ha habido muchas publicaciones acerca de la posible influencia de la edad de introducción de la AC y el riesgo o la prevención de desarrollo de enfermedades atópicas, incluyendo las alergias alimentarias. La AAP, tanto en 2008 como en 2019, a la luz de las evidencias científicas publicadas hasta el momento, reafirma que la lactancia materna exclusiva durante los primeros 3-4 meses de vida reduce la incidencia acumulada de eczema en los primeros 2 años de vida, y algunas evidencias sugieren que su prolongación más allá de los 3-4 meses, exclusiva o no, podría tener un efecto protector frente al desarrollo de sibilancias hasta los 2 años, o incluso frente al desarrollo de asma hasta los 5 años, aunque todos estos hallazgos deberían ser corroborados por más estudios<sup>14,15</sup>.

– **Riesgo de destete.** Todas las sociedades científicas apoyan los beneficios que supone la lactancia materna, tanto para el niño como para la madre, especialmente en los primeros meses de vida. A este respecto, la AEP especifica que la introducción precoz de la AC podría favorecer un destete también precoz, con las consecuencias que esto conllevaría<sup>5</sup>.

Con respecto al **límite superior** de inicio, la ESPGHAN especifica, en consonancia con la opinión del resto de los Comités de Nutrición, que el inicio de la AC no debería demorarse más allá de las 26 semanas de vida, o lo que es lo mismo, más allá del inicio del 7.º mes<sup>2</sup>, y las razones son múltiples:

– **Necesidades nutricionales.** A partir de los 6 meses los aportes nutricionales que la mayor parte de los niños precisan para satisfacer sus necesidades de crecimiento y desarrollo no se alcanzan con el aporte exclusivo de leche (materna o adaptada), de ahí que todas las sociedades científicas recomienden no retrasar la AC más allá de esa edad<sup>2,4</sup>. Tanto la ESPGHAN como la EFSA y la AEP hacen referencia expresa a que hay niños que probablemente antes de los 6 meses van

a necesitar más energía y aporte de micronutrientes, especialmente de hierro y vitamina D: niños con lactancia materna exclusiva cuyas madres reciben alimentación deficiente o tienen pocas reservas nutricionales, lactantes con elevada velocidad de crecimiento o nacidos pretérmino, entre otros<sup>2,4,5</sup>.

– **Desarrollo y adquisición de habilidades motoras.** En torno a los 4-6 meses de edad se van produciendo en la mayor parte de los niños una serie de cambios madurativos que predisponen al inicio de la AC: mejor control de los movimientos del cuello y posteriormente sedestación, pérdida del reflejo de extrusión lingual, control de los movimientos labiales, deglución voluntaria, etc. El hecho de estar neurológica y fisiológicamente preparado para iniciar la AC no tiene por qué ser una razón para su inicio, pero la ESPGHAN matiza que existe una «ventana de oportunidad» para la diversificación de los sabores y texturas en la dieta del lactante, de tal manera que una introducción muy tardía de la AC podría asociarse con más frecuencia a un posterior rechazo de determinados alimentos y a trastornos en la masticación y deglución<sup>2,16</sup>. A este respecto la AEP destaca que la introducción tardía puede asociarse con peor aceptación de nuevas texturas y sabores, y con mayor posibilidad de alteración de las habilidades motoras orales<sup>5</sup>.

– **Atopia.** Ya en 2008 la AAP comunicó que no había suficiente evidencia que justificase el retraso en la introducción de alimentos alergénicos (cacahuete, huevo, pescado) más allá de los 4 a 6 meses de edad para la prevención de enfermedad atópica<sup>14</sup>. Revaluadas las publicaciones más recientes sobre AC y alergia, la AAP mantiene esta misma premisa en 2019<sup>15</sup>. Asimismo, hace hincapié en los hallazgos de un ensayo controlado, el ensayo LEAP (Learning Early About Peanut Allergy)<sup>17</sup>, en el que se ha evidenciado que la introducción del cacahuete entre los 4 y 6 meses de edad en niños con alto riesgo alérgico (es decir, con un familiar de primer grado con enfermedad alérgica documentada) reduce en ellos el riesgo de desarrollar alergia al cacahuete<sup>15,18</sup>. Los hallazgos son menos contundentes en relación con la introducción del huevo.

## Tipo de alimentos a introducir

Ya ha sido enfatizada la importancia que la lactancia (materna o adaptada) sigue teniendo durante toda la infancia del niño, especialmente durante su primer año de vida, e idealmente hasta el segundo, recomendándose el mantenimiento de unos 500 mL de aporte al día. Es por ello que la AC no tendrá nunca como objetivo sustituir la lactancia, sino complementarla en aquello en que no es suficiente a partir de una determinada edad (habitualmente los 6 meses de edad, pero a veces antes: 4-5 meses). Los recién nacidos a término nacen con unas reservas de hierro suficientes que empiezan a disminuir a partir de los 4-6 meses; por este motivo la ESPGHAN enfatiza la necesidad de administrar alimentos ricos en hierro durante la intro-

ducción de la AC, especialmente en los niños amamantados<sup>2</sup>. Los lactantes que demoran la introducción de la AC tienen más riesgo de desarrollar carencias nutricionales, especialmente de hierro, pero también de cinc y vitamina D, por lo que la AAP y la AEP también destacan la importancia de dar prioridad a los alimentos ricos en estos nutrientes (carne, cereales fortificados, etc.), especialmente en los niños que reciben lactancia materna exclusiva, por su bajo contenido en ellos<sup>3,5</sup>.

La secuencia u orden a seguir en la introducción de los alimentos es probablemente uno de los puntos que más han variado a lo largo de las últimas décadas, especialmente en lo que respecta al gluten y a alimentos potencialmente más alergénicos, debido a los resultados de recientes estudios multicéntricos y revisiones sistemáticas. Eso sin olvidar la variabilidad condicionada por las propias costumbres y tipos de alimentos disponibles en las diferentes regiones y países. La mayor parte de las sociedades recomiendan, en todo caso, introducirlos de manera paulatina y con intervalos de unos días entre alimentos nuevos, para comprobar la tolerancia del niño<sup>2,4,5,19</sup>.

– **Alimentos potencialmente alergénicos.** No hay evidencia científica que justifique el retraso en la introducción de alimentos potencialmente alergénicos (como huevos, pescado o frutos secos) con el fin de disminuir el riesgo de enfermedad atópica. Es por ello que tanto la AEP como la AAP y la ESPGHAN apoyan que estos alimentos pueden ser introducidos en cualquier momento entre los 4 y los 11 meses, una vez iniciada la AC<sup>2,3,5</sup>. Asimismo la AAP especifica que los niños con alto riesgo de alergia al cacahuete no deberían retrasar la introducción de este fruto seco más allá del año de vida porque se ha evidenciado que hacerlo antes reduce en ellos el riesgo de desarrollo de alergia al cacahuete<sup>18</sup>.

– **Gluten.** Las sociedades científicas, a raíz de los últimos estudios multicéntricos y prospectivos publicados en relación con la introducción del gluten y el riesgo de desarrollo de enfermedad celíaca, han modificado recientemente sus recomendaciones al respecto. En 2008 la ESPGHAN, basándose en estudios observacionales, recomendaba su introducción no antes de los 4 meses ni más tarde de los 7, tratando de hacerlo mientras el niño estuviese recibiendo lactancia materna. En 2016 revisó y actualizó estas recomendaciones<sup>20</sup>, comunicando que ni la lactancia materna ni el recibir lactancia materna mientras se introduce el gluten han demostrado reducir el riesgo de enfermedad celíaca, y que este puede ser introducido en cualquier momento entre los 4 y los 12 meses de edad. Asimismo recomienda hacerlo de manera progresiva, si bien la cantidad óptima a introducir no ha sido bien establecida<sup>20</sup>. Tampoco se ha relacionado la edad de introducción del gluten o el estar recibiendo lactancia materna durante la misma con el riesgo de desarrollo de diabetes tipo 1. La AEP, la EFSA y la AAP ratifican que en lo que respecta al riesgo de enfermedad celíaca, el gluten puede introducirse a la misma edad que el resto de AC, independientemente del tipo de lactancia recibida<sup>3,5</sup>.

– **Leche de vaca.** Todas las sociedades recomiendan no introducir la leche de vaca como bebida principal antes del año de edad, por su alto contenido en solutos renales y deficiencia en micronutrientes, si bien pueden introducirse antes (a partir de los 9-10 meses) pequeñas cantidades a través de productos que contengan leche de vaca en su composición, como yogures o galletas. El consumo de demasiada leche de vaca se ha asociado con un exceso de aporte de energía, grasa y proteínas, y con un bajo aporte de hierro. En función del estado nutricional y la alimentación de cada niño, tanto la AEP como la EFSA sugieren que las leches de crecimiento pueden ser una opción a partir de los 12 meses, y hasta los 2 o 3 años de edad, para complementar la alimentación infantil y alcanzar los requerimientos de hierro, omega 3 o vitamina D<sup>4,19</sup>. Asimismo ha de mencionarse que las bebidas vegetales, por su composición, no deben consumirse de forma exclusiva antes del año de vida y que no son un alimento completo ni una alternativa nutricional a la leche de vaca, tal y como ha quedado ratificado en la exhaustiva revisión de Vitoria et al.<sup>21,22</sup>.

– **Zumos de frutas.** La AAP no recomienda ofrecer zumos antes de los 6 meses de edad, ni darlos posteriormente en sustitución de la fruta<sup>3</sup>. La ESPGHAN no establece límite de edad, pero sí recomienda durante la introducción de la AC minimizar el consumo de azúcares libres, entre los que incluye azúcares naturalmente presentes en jarabes y zumos de frutas, así como también evitar otras bebidas azucaradas<sup>2</sup>. La AEP destaca el hecho de que los zumos de frutas no ofrecen ningún beneficio nutricional respecto a la fruta entera, y aludiendo a recomendaciones de la OMS, aconseja limitar el consumo de productos con elevado contenido en azúcares, como los zumos o batidos de frutas comerciales y bebidas o postres lácteos azucarados<sup>5</sup>.

## Forma de introducción

La AC incluye en su definición todo tipo de alimentos diferentes a la leche materna o de fórmula, independientemente de su textura: líquida, semisólida o sólida. Cada una de estas consistencias precisa, por parte del niño, una serie de habilidades neuromotoras que le permitan gestionarlas (control cefálico, disminución del reflejo de extrusión lingual, etc.), y que se estima que aparecen en la mayoría de los niños entre los 3 y 4 meses para los alimentos triturados recibidos por cuchara y entre los 5 y 7 meses, progresivamente, para el resto de texturas.

En el año 2000 la AAP recomendaba precaución con respecto a la introducción de trozos de comida duros y pequeños durante los primeros 2 o 3 años de vida<sup>23</sup>. En los últimos años son muchos los que han empezado a cuestionar la necesidad de los triturados, extendiéndose la práctica del llamado *baby-led-feeding* (BLW, por sus siglas en inglés) o «alimentación guiada por el niño», método por el cual se deja que sea el propio niño el que coja directamente los alimentos con sus manos, y en la

cantidad deseada por él, en vez de recibirlos de un adulto a través de una cuchara. Esto podría suponer un mayor riesgo de deficiencia de ingesta de nutrientes y de sofocación. Algunos estudios no demuestran esta mayor accidentalidad, y se postula que puede deberse a que los niños que realizan la AC tradicional también ingieren alimentos que por su tamaño y dureza no son recomendados. La práctica del *baby-led-weaning* exige la presencia y vigilancia continua de un adulto.

La ESPGHAN concluye afirmando que no hay suficiente evidencia acerca de cuál es el método de alimentación más apropiado: administrar por cuchara o dejar que el niño se alimente por sí mismo<sup>2</sup>. En todo caso, desaconseja el uso prolongado de purés más allá de los 8-10 meses, y recomienda animar a los padres a adoptar una actitud de paternidad responsable y aprender a reconocer las señales de hambre y saciedad en sus hijos<sup>2</sup>.

La AEP enumera las posibles ventajas e inconvenientes de este método de alimentación, que también puede aplicarse de forma mixta con el método tradicional, aludiendo a la necesidad de informar bien a los padres y a la falta de estudios suficientes, sobre todo en lo que respecta a efectos a largo plazo<sup>5</sup>.

## Conclusiones

Los Comités de Nutrición de la AEP, la ESPGHAN y la AAP comparten la misma definición de AC, que, a diferencia de la de la OMS, excluye no sólo a la leche materna sino también a la leche de fórmula. Asimismo, sus recomendaciones en relación con la introducción de la AC en el lactante son bastante similares entre sí. Todas ellas proponen su inicio a partir de los 4-6 meses de vida, dependiendo de factores como el estado nutricional del niño o su grado de madurez y desarrollo. La mayor parte de los lactantes sanos estarán nutricionalmente bien cubiertos a través de la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida, pero algunos de ellos (con bajo peso, elevada velocidad de crecimiento, hijos de madres con déficits nutricionales o mal alimentadas...) podrán necesitar antes otro tipo de aportes nutricionales, especialmente de hierro. La ESPGHAN concreta que en ningún caso debería iniciarse la AC antes de las 17 semanas de vida (al inicio del 5.º mes) ni más allá de las 26 semanas (al inicio del 7.º mes). Las tres sociedades, a la luz de las últimas evidencias científicas publicadas, han modificado y actualizado algunas de las recomendaciones que habían profesado previamente. Todas ellas aluden a la ausencia de evidencia que justifique el retraso en la introducción de alimentos potencialmente alergénicos en busca de un menor riesgo de desarrollo de alergia, y que por tanto pueden ser introducidos como parte de la AC a partir de los 4 meses. En lo que respecta a la introducción del gluten y el riesgo de desarrollo de enfermedad celíaca, las tres sociedades concluyen afirmando que el gluten también puede introducirse en cualquier momento entre los 4 y los 12 meses, aunque de manera progresiva durante las primeras semanas. En relación con la forma de administrar la AC (a través de purés por cuchara o

dejando que sea el niño el que se autorregule y coja directamente el alimento [el llamado *baby-led-weaning*]), tanto la ESPGHAN como la AEP afirman que actualmente no hay suficiente evidencia para determinar cuál es el mejor método de alimentación, y serán necesarios más estudios para conocer los efectos a largo plazo del segundo de ellos en comparación con el método tradicional.

## Bibliografía

1. World Health Organization (WHO). Complementary feeding: report of the global consultation and summary of guiding principles. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001 [consultado 28 Dic 2019]. Disponible en: [https://www.who.int/nutrition/publications/Complementary\\_Feeding.pdf](https://www.who.int/nutrition/publications/Complementary_Feeding.pdf)
2. 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.
3. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Complementary feeding. En: Kleinman RE, Freer FR (eds.). *Pediatric Nutrition*. 7th edition. Elk Grove Village. 2014. p. 23-139.
4. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens); Castenmiller J, De Henauw S, Hirsch-Ernst K-I, Keranay J, Maciuk A, Mangelsdorf I, et al. Scientific opinion on the appropriate age range for introduction of complementary feeding into an infant's diet. *EFSA Journal.* 2019; 17(9): 5.780, 241 pp. Disponible en: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5780>
5. Gómez Fernández-Vegue M. Comité de Lactancia Materna y Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones de la Asociación Española de Pediatría sobre la alimentación complementaria (2018) [consultado 28 Dic 2019]. Disponible en: [https://aeped.es/sites/default/files/documentos/recomendaciones\\_aep\\_sobre\\_alimentacio\\_n\\_complementaria\\_nov2018](https://aeped.es/sites/default/files/documentos/recomendaciones_aep_sobre_alimentacio_n_complementaria_nov2018)
6. World Health Organization (WHO). 2002. 55th World Health Assembly. Infant and young child nutrition [consultado 28 Dic 2019]. Disponible en: [https://www.who.int/nutrition/topics/WHA55.25\\_1ycn\\_en.pdf](https://www.who.int/nutrition/topics/WHA55.25_1ycn_en.pdf)
7. Papoutsou S, Savva SC, Hunsberger M, Jilani H, Michels N, Ahrens W, et al; IDEFICS Consortium. Timing of solid food introduction and association with later childhood overweight and obesity: the IDEFICS study. *Matern Child Nutr.* 2018; 14: e12471.
8. Seach KA, Dharmage SC, Lowe AJ, Dixon JB. Delayed introduction of solid feeding reduces child overweight and obesity at 10 years. *Int J Obes.* 2010; 34(10): 1.475-1.479.
9. Huh SY, Rifas-Shiman SL, Taveras EM, Oken E, Gillman MW. Timing of solid food introduction and risk of obesity in preschool-aged children. *Pediatrics.* 2011; 127(3): e544-e551.
10. Pearce J, Taylor MA, Langley-Evans SC. Timing of the introduction of complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. *Int J Obes.* 2013; 37(10): 1.295-1.306.
11. Moorcroft KE, Marshall JL, McCormick FM. Association between timing of introducing solid foods and obesity in infancy and childhood: a systematic review. *Matern Child Nutr.* 2011; 7(1): 3-26.
12. Gingras V, Aris IM, Rifas-Shiman SL, et al. Timing of complementary feeding introduction and adiposity throughout childhood. *Pediatrics.* 2019; 144(6). pii: e20191320. doi:10.1542/peds.2019-1320.

13. Smith-Brown P, Morrison M, Krause L, Davies PSW. Microbiota and body composition during the period of complementary feeding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019; 69(6): 726-732.
14. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics.* 2008; 121(1): 183-191.
15. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. The effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, hydrolyzed formulas, and timing of introduction of allergenic complementary foods. *Pediatrics.* 2019; 143(4): e20190281.
16. Coulthard H, Harris G, Emmett P. Delayed introduction of lumpy foods to children during the complementary feeding period affects child's food acceptance and feeding at 7 years of age. *Matern Child Nutr.* 2009; 5(1): 75-85.
17. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al.; LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med.* 2015; 372(9): 803-813.
18. Sicherer SH. New guidelines detail use of 'infant-safe' peanut to prevent allergy. *AAP News.* 2017, January 5 [consultado 28 Dic 2019]. Disponible en: <http://www.aapublications.org/news/2017/01/05/PeanutAllergy010517>
19. Dalmau J, Moreno JM. Alimentación complementaria: puesta al día. *Pediatr Integral.* 2017; XXI(1): 47.e1-47.e4.
20. 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(3): 507-513.
21. Vitoria I, Moreno-Villares JM, Dalmau J. Errores dietéticos en el lactante: las bebidas vegetales (parte 1). *Acta Pediatr Esp.* 2015; 73(8): 195-202.
22. Vitoria I, Moreno-Villares JM, Dalmau J. Errores dietéticos en el lactante: las bebidas vegetales (parte 2). *Acta Pediatr Esp.* 2015; 73(9): 229-235.
23. Kleinman RE. American Academy of Pediatrics recommendations for complementary feeding. *Pediatrics.* 2000; 106(5): 1.274.

# Estilsona<sup>®</sup>

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/ml<sup>1</sup>

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](mailto:info@sonphar.com)

BARCELONA (SPAIN)

# OTIX<sup>®</sup>

Gotas óticas

**Otix gotas óticas en solución**  
Dexametasona fosfato sódico/  
polimixina B sulfato/trimetoprima  
Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted. · Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo. · Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico. · Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles. · Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4. **Contenido del prospecto:** 1. Qué es Otix y para qué se utiliza 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Otix 3. Cómo usar Otix 4. Posibles efectos adversos 5. Conservación de Otix 6. Contenido del envase e información adicional

**1. Qué es Otix y para qué se utiliza** Otix pertenece al grupo de los fármacos llamados combinaciones de dexametasona y antiinfecciosos. Contiene un glucocorticosteroide, dexametasona fosfato (sódico) y dos antibióticos, polimixina B sulfato y trimetoprima. La asociación Trimetoprima-Polimixina B posee un espectro de actividad que abarca a los gérmenes gram positivos y gram negativos que pueden crecer en el oído externo. La asociación corticosteroide/antimicrobiana produce una reducción de la inflamación del conducto auditivo externo a la vez que combate la infección existente o previene la sobreinfección en los procesos inflamatorios. **Los antibióticos se utilizan para tratar infecciones bacterianas y no sirven para tratar infecciones víricas. Es importante que siga las instrucciones relativas a la dosis, el intervalo de administración y la duración del tratamiento indicadas por su médico. No guarde ni reutilice este medicamento. Si una vez finalizado el tratamiento le sobra antibiótico, devuélvalo a la farmacia para su correcta eliminación. No debe tirar los medicamentos por el desagüe ni a la basura.**

Otix está indicado para la otitis externa aguda causada por gérmenes sensibles a la asociación Trimetoprima-Polimixina B en adultos y niños mayores de 2 años. **2. Qué necesita saber antes de usar Otix** Antes de recetarle este medicamento, su médico le habrá examinado los tímpanos para comprobar que no están perforados. **No use Otix:** · Si es alérgico a los principios activos o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). · Si tiene el tímpano perforado o dañado. · Si padece infección o inflamación del oído medio (otitis media) crónica o aguda. · Si padece algún tipo de infección por virus, hongos o tuberculosis del canal externo. **Advertencias y precauciones.** Este medicamento sólo se debe aplicar en el oído. · No se debe ingerir ni inyectar. Si una vez iniciado el tratamiento, se producen síntomas de picor (urticaria) o alergia (incluyendo sarpullido, picor o problema respiratorios), es preferible que interrumpa la medicación y acuda a su médico. · Al aplicar el medicamento, evitar el contacto del cuentagotas con el oído y los dedos para prevenir una posible contaminación. · Con el uso de este medicamento puede volverse más sensible a otras infecciones. Consulte a su médico si los síntomas y signos persisten después de una semana de tratamiento. Consulte a su médico si sufre hinchazón y aumento de peso alrededor del tronco y en la cara, ya que éstas son, por lo general, las primeras manifestaciones de un síndrome llamado síndrome de Cushing. Se puede producir una supresión de la función de la glándula adrenal tras interrumpir un tratamiento intensivo o a largo plazo con Otix. Consulte a su médico antes de interrumpir el tratamiento por su cuenta. Estos riesgos son especialmente importantes en niños y pacientes tratados con un medicamento llamado ritonavir. **Niños.** No se recomienda utilizar Otix en niños menores de 2 años debido a la falta de datos en estos pacientes. **Otros medicamentos y Otix.** Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Dado que no se espera absorción sistémica tras la aplicación ótica, es muy poco probable que pueda interactuar con medicamentos de uso sistémico. No se han realizado estudios de interacciones. No se recomienda la administración al mismo tiempo de otros medicamentos en el oído. Si se debe administrar más de un medicamento por esta vía, es recomendable administrarlos por separado. Informe a su médico si está usando ritonavir, ya que puede provocar un aumento de la cantidad de dexametasona en la sangre. **Embarazo y lactancia.** Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. **Embarazo.** Su médico valorará el uso de este medicamento en caso de que usted esté embarazada. **Lactancia.** Su médico valorará el uso de este medicamento en caso de que usted esté en período de lactancia. **Conducción y uso de máquinas.** Dada la vía de administración y las condiciones de uso, es poco probable que este medicamento influya en la capacidad de conducir vehículos o utilizar máquinas. No se dispone de datos al respecto. Este medicamento contiene 0,1 mg de cloruro de benzalconio en cada frasco. **3. Cómo usar Otix.** Siga exactamente las instrucciones de administración del medicamento indicadas por su médico. En caso de duda pregunte de nuevo a su médico o farmacéutico. Vía ótica (administrar en el oído). La dosis recomendada es 4 gotas 3-4 veces al día en el oído afectado durante un mínimo de 7 días. Si después de ello persisten los síntomas, consulte a su médico. **Uso en niños mayores de 2 años.** No es necesario ajustar la dosis en este grupo de pacientes. **ATENCIÓN:** Es importante que en el momento de desprecintar el producto se sigan las instrucciones del apartado "Preparación de la solución". La solución preparada se utilizará durante el tratamiento siguiendo las indicaciones del apartado "Normas para la correcta administración". Si tiene alguna duda sobre la preparación de la solución

consulte con su farmacéutico. **Preparación de la solución.** Para preparar la solución debe operarse con pulcritud y limpieza, siguiendo las instrucciones siguientes: **INSTRUCCIONES** 1. Desprecintar totalmente el tapón tirando hacia fuera la pestaña del precinto. 2. Enroscar completamente el tapón hasta el final del recorrido para la reconstitución de la solución. 3. Agitar para favorecer la mezcla. 4. Una vez realizadas las operaciones descritas la solución está lista para su uso. **Normas para la correcta administración.** Una vez preparada la solución según se ha indicado en las instrucciones, desenrosque el tapón e incline la cabeza hacia un lado de forma que el oído afectado quede hacia arriba. Deje caer las gotas en el conducto del oído afectado con la ayuda del gotero. Evite el contacto del cuentagotas con el oído y con los dedos para prevenir una posible contaminación. Mantenga la cabeza inclinada por lo menos durante 30 segundos para que las gotas penetren en el oído y no salgan. Tapar el frasco después de cada aplicación y mantenerlo perfectamente cerrado. **Si usa más Otix del que debe.** Debido a las características de este preparado, destinado a uso tópico, no son de esperar fenómenos de intoxicación con el uso de este medicamento aún en el caso de que inadverentemente el paciente se haya instilado el producto sin reconstituir. En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte al Servicio de Información Toxicológica. Teléfono 91 562 04 20, indicando el medicamento y la cantidad ingerida. **Si olvidó usar Otix.** Aplíquese una única dosis tan pronto como se dé cuenta, y continúe con la siguiente dosis que estaba prevista. Sin embargo, si ya es casi la hora de la siguiente dosis, no se aplique la dosis olvidada y continúe con la siguiente dosis de su régimen habitual. No use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico. **4. Posibles efectos adversos.** Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Con el uso de Otix pueden aparecer los siguientes efectos adversos para los que no se conoce la frecuencia: · Crecimiento de microorganismos no sensibles, en particular, hongos, en cuyo caso se interrumpirá la medicación y se tomarán las medidas adecuadas. · Reacciones alérgicas que requerirá interrupción del tratamiento. · Reacciones locales (irritación). · Toxicidad en el oído. · Problemas hormonales: crecimiento excesivo de vello corporal (particularmente en las mujeres), debilidad y desgaste muscular, estrías moradas en la piel del cuerpo, aumento de la presión arterial, menstruaciones irregulares o ausentes, cambios en los niveles de proteínas y calcio del cuerpo, retraso en el crecimiento en niños y adolescentes e hinchazón y aumento de peso del cuerpo y la cara (síndrome de Cushing) (ver sección 2, "Advertencias y precauciones"). Los corticosteroides pueden enmascarar los síntomas clínicos de infección o de sensibilización. Los efectos secundarios propios de los corticosteroides no son de esperar debido a las condiciones específicas del uso en el oído. Ver también Información importante sobre algunos de los componentes de Otix. **Comunicación de efectos adversos.** Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento. **5. Conservación de Otix.** Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños. No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase, después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. No conservar a temperatura superior a 30°C. Proteger de la luz. Preparada la solución, ésta puede conservarse 15 días a temperatura ambiente. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Deposite los envases y los medicamentos que no necesita en el Punto SIGRE de la farmacia. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente. **6. Contenido del envase e información adicional** **Composición de Otix.** Los principios activos son dexametasona (como fosfato sódico), trimetoprima y polimixina B (como sulfato). · Los demás componentes son cloruro de benzalconio, ácido sulfúrico, cloruro sódico, hidróxido de sodio (E 524), citrato sódico tribásico, polisorbato 80, ácido cítrico y agua purificada. Preparada la solución: Cada ml contiene 1 mg de dexametasona (como fosfato sódico), 1 mg de trimetoprima y 10.000 UI de polimixina B (como sulfato). **Aspecto del producto y contenido del envase** Frasco de polietileno provisto de cuentagotas que contiene dos soluciones (superior e inferior) para preparar 5 ml de solución transparente e incolora. La cámara superior (1 ml) es de polietileno de baja densidad y la cámara inferior (4 ml) de polietileno de alta densidad. **Titular de la autorización de comercialización.** M4 PHARMA, S.L. C/ Tànger, 86 - 08018 Barcelona, España **Responsable de la fabricación.** Tubilux Pharma S.p.A. C/ Via Costarica, 20 / 22 00040 - Pomezia (RM) - ITALIA. **Fecha de la última revisión de este prospecto:** Enero 2018 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>

## En otitis externa, de entrada OTIX



700675.6 O

OTIX<sup>®</sup>  
Gotas óticas  
en solución

1mg/ml Dexametasona  
Fosfato Sódico  
1mg/ml Trimetoprima  
10.000 U.I. Polimixina  
B Sulfato

5  
Via ótica

OTIX<sup>®</sup>  
Gotas óticas  
en solución

1mg/ml Dexametasona  
Fosfato Sódico  
1mg/ml Trimetoprima  
10.000 U.I. Polimixina B Sulfato

5  
Via ótica

M4  
PHARMA

[contacto@m4pharma.com](mailto:contacto@m4pharma.com)

# Acta

## PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

TU REVISTA DE PEDIATRÍA  
AÚN MÁS ACCESIBLE



síguenos en



@actapediatrica



facebook.com/  
ActaPediatica

# ENTRA EN

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

y regístrate gratuitamente

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. BEXSERO** suspensión inyectable en jeringa precargada. Vacuna meningocócica del grupo B (ADNr, de componentes, adsorbida) **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Una dosis (0,5 ml) contiene: Proteína recombinante de fusión NHBA de *Neisseria meningitidis* del grupo B<sup>1,2,3</sup> 50 microgramos. Proteína recombinante NadA de *Neisseria meningitidis* del grupo B<sup>1,2,3</sup> 50 microgramos. Proteína recombinante de fusión fhbp de *Neisseria meningitidis* del grupo B<sup>1,2,3</sup> 50 microgramos. Vesículas de la membrana externa (OMV) de *Neisseria meningitidis* grupo B cepa N29B/254 medidas como la cantidad total de proteína que contiene el PorA P1.4<sup>2</sup> 25 microgramos; producida en células *E. coli* mediante tecnología de ADN recombinante. <sup>2</sup> adsorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg Al<sup>3+</sup>). <sup>3</sup> NHBA (antígeno de *Neisseria* de unión a heparina), NadA (adhesina A de *Neisseria*), fhbp (proteína de unión al factor H). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Suspensión inyectable. Suspensión líquida blanca opalescente. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Bexsero está indicado para la inmunización activa de individuos a partir de 2 meses de edad frente a la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* grupo B. El impacto de la enfermedad invasiva en diferentes grupos de edad, así como la variabilidad de la epidemiología del antígeno para cepas del grupo B en diferentes áreas geográficas debe tenerse en cuenta al vacunar. Ver sección 5.1 para información sobre protección frente a cepas específicas del grupo B. El uso de esta vacuna debe seguir las recomendaciones oficiales. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología

Tabla 1. Resumen de posología.

Edad a la primera dosis	Inmunización primaria	Intervalos entre dosis primarias	Dosis de recuerdo
Lactantes de 2 a 5 meses de edad <sup>a</sup>	Tres dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 1 mes	Sí, una dosis entre los 12 y 15 meses de edad con un intervalo de al menos 6 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo <sup>b,c</sup>
Lactantes de 3 a 5 meses de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	
Lactantes de 6 a 11 meses de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	Sí, una dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo <sup>d</sup>
Niños de 12 a 23 meses de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	Sí, una dosis con un intervalo de 12 a 23 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo <sup>d</sup>
Niños de 2 a 10 años de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 1 mes	Se debe considerar una dosis de recuerdo en individuos con riesgo continuado de exposición a la enfermedad meningocócica, según las recomendaciones oficiales <sup>d</sup>
Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos <sup>e</sup>			

<sup>a</sup> La primera dosis no debe administrarse antes de los 2 meses de edad. La seguridad y eficacia de Bexsero en lactantes de menos de 8 semanas no se ha establecido. No se dispone de datos. <sup>b</sup> En caso de retraso en la administración, la dosis de recuerdo no se debe administrar más tarde de los 24 meses de edad. <sup>c</sup> Ver sección 5.1. La necesidad y el plazo de otras dosis de recuerdo no han sido determinados. <sup>d</sup> Ver sección 5.1. <sup>e</sup> No hay datos sobre los adultos mayores de 50 años. **Forma de administración** La vacuna se administra mediante inyección intramuscular profunda, preferiblemente en la zona anterolateral del muslo en lactantes o en la zona del músculo deltoides del brazo en sujetos mayores. Deben usarse zonas de inyección distintas si se administra más de una vacuna a la vez. La vacuna no debe inyectarse por vía intravenosa, subcutánea o intradérmica y no debe mezclarse con otras vacunas en la misma jeringa. Para consultar las instrucciones de manipulación de la vacuna 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.** Al igual que con otras vacunas, la administración de Bexsero debe posponerse en caso de que el paciente sufra enfermedad febril aguda grave. No obstante, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no es motivo para aplazar la vacunación. No inyectar por vía intravascular. Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar inmediatamente disponible una supervisión y un tratamiento médico adecuados en caso de que se produzca una reacción alérgica tras la administración de la vacuna. En relación con la vacunación, pueden producirse reacciones de ansiedad, tales como reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones de estrés, como respuesta psicógena a la inyección con aguja (ver sección 4.8). Es importante contar con los procedimientos necesarios para evitar que el paciente se lesione a causa de un desfallecimiento. Esta vacuna no debe administrarse en pacientes con trombocitopenia o trastornos de la coagulación que pudieran contraindicar la inyección intramuscular, a no ser que el posible beneficio supere claramente el riesgo de administración. Al igual que con cualquier vacuna, es posible que la vacunación con Bexsero no proteja a todos los receptores de la vacuna. No se espera que Bexsero proporcione protección frente a todas las cepas circulantes de meningococo del grupo B (ver sección 5.1). Al igual que con muchas vacunas, los profesionales sanitarios deben saber que puede producirse una elevación de temperatura tras la vacunación de lactantes y niños (menos de 2 años de edad). La administración profiláctica de antipiréticos en el momento de la vacunación y justo después de ésta puede reducir la incidencia y la intensidad de las reacciones febriles. La medicación antipirética debe iniciarse según las directrices locales en lactantes y niños (menores de dos años). Es posible que las personas con capacidad de respuesta inmune disminuida, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora, un trastorno genético u otras causas, tengan una menor respuesta de anticuerpos a la inmunización activa. Se dispone de datos de inmunogenicidad en sujetos con deficiencias del complemento, asplenia o disfunciones esplénicas (ver sección 5.1). Los sujetos con deficiencias del complemento hereditarias (por ejemplo, deficiencias de C3 o C5) y los sujetos que están recibiendo tratamientos que inhiben la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) tienen un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por *Neisseria meningitidis* del grupo B, incluso aunque desarrollen anticuerpos después de la vacunación con Bexsero. No existen datos sobre el uso de Bexsero en sujetos mayores de 50 años y los datos son limitados en pacientes con condiciones médicas crónicas. Deberá considerarse el posible riesgo de apnea y la necesidad de control respiratorio durante 48-72 horas tras la primovacunación en lactantes muy prematuros (nacidos < 28 semanas de gestación) y, en particular, a aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, ésta no debería anularse ni retrasarse. El tapón de la jeringa puede contener látex de caucho natural. Aunque el riesgo de desarrollar reacciones alérgicas es muy pequeño, los profesionales de la salud deberán sopesar los beneficios y los riesgos antes de administrar esta vacuna a pacientes con un historial conocido de hipersensibilidad al látex. Se utiliza kanamicina en el proceso inicial de fabricación y se retira en fases posteriores del proceso. Los niveles de kanamicina, si los hay, son inferiores a 0,01 microgramos por dosis. No se ha establecido la seguridad de uso de Bexsero en las personas con hipersensibilidad a la kanamicina. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** **Uso con otras vacunas** Bexsero se puede administrar de manera simultánea con cualquiera de los siguientes antígenos de vacuna, ya sea como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos, tos ferina acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomiéltis inactivada, hepatitis B, conjugado neumocócico heptavalente, sarampión, paperas, rubéola, varicela y conjugado meningocócico de los grupos A, C, W, Y. Los estudios clínicos demostraron que las respuestas inmunes de las vacunas habituales coadministradas no resultaron afectadas por la administración simultánea de Bexsero, según índices de respuesta de anticuerpos no inferiores a los de las vacunas habituales administradas solas. En varios estudios se dieron resultados inconsistentes en las respuestas al poliovirus inactivado tipo 2 y al serotipo neumocócico 6B conjugado y también se observaron títulos de anticuerpos inferiores al riesgo percutáneo de tos ferina, sin embargo, todos estos datos no sugieren una interferencia clínica significativa. Debido a un aumento de fiebre, dolor a la presión en el lugar de inyección, cambio en los hábitos alimentarios e irritabilidad cuando Bexsero se administra conjuntamente con las vacunas antes mencionadas, debe considerarse la vacunación por separado siempre que sea posible. El uso profiláctico de paracetamol reduce la incidencia y la gravedad de la fiebre sin afectar a la inmunogenicidad de Bexsero o de las vacunas habituales. No se ha estudiado el efecto de otros antipiréticos distintos del paracetamol en la respues-

ta inmune. No se ha estudiado la administración simultánea de Bexsero con otras vacunas distintas de las mencionadas anteriormente. Cuando se administra de forma simultánea con otras vacunas, Bexsero debe administrarse en zonas de inyección independientes (ver sección 4.2). **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo** No hay suficientes datos clínicos disponibles de embarazos expuestos. Se desconoce el posible riesgo en embarazadas. No obstante, la vacunación no debería aplazarse en caso de riesgo evidente de exposición a una infección meningocócica. No hubo evidencias de toxicidad fetal o materna ni de efectos en el embarazo, el comportamiento materno, la fertilidad femenina o el desarrollo postnatal en un estudio en el que se administró Bexsero a conejas en dosis unas 10 veces superiores a las de los humanos basadas en el peso corporal. **Lactancia** No hay información disponible sobre la seguridad de la vacuna en las mujeres y sus hijos durante el periodo de lactancia. Deben sopesarse los riesgos y los beneficios antes de tomar la decisión de inmunizar durante la lactancia. No se observaron reacciones adversas en conejas vacunadas ni en sus crías durante 29 días de lactancia. Bexsero fue inmunogénico en los animales madre vacunados antes de la lactancia y se detectaron anticuerpos en las crías, aunque no se determinaron los niveles de anticuerpos presentes en la leche. **Fertilidad** No existen datos sobre fertilidad en humanos. No hubo efectos en la fertilidad femenina en los estudios con animales. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Bexsero sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, alguno de los efectos mencionados en la sección 4.8 "Reacciones adversas" puede afectar de forma temporal a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas.** **Resumen del perfil de seguridad** Se evaluó la seguridad de Bexsero en 17 estudios, incluyendo 10 ensayos clínicos controlados aleatorizados con 10.565 sujetos (a partir de 2 meses de edad) que recibieron al menos una dosis de Bexsero. De los sujetos que recibieron Bexsero, 6.837 fueron lactantes y niños (menores de 2 años de edad), 1.051 fueron niños (de 2 a 10 años de edad) y 2.677 fueron adolescentes y adultos. De los lactantes que recibieron Bexsero como primovacunación, 3.285 recibieron una dosis de recuerdo en el segundo año de vida. En lactantes y niños (menores de 2 años) la reacción adversa local y sistémica más comúnmente observada en los ensayos clínicos fue dolor agudo a la presión y eritema en el lugar de inyección, fiebre e irritabilidad. En los estudios clínicos en lactantes vacunados a los 2, 4 y 6 meses de edad, se notificó fiebre ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ) en un 69% al 79% de los sujetos cuando Bexsero se coadministraba con vacunas habituales (que contienen los siguientes antígenos: conjugado neumocócico heptavalente, difteria, tétanos, tos ferina acelular, hepatitis B, poliomiéltis inactivada y *Haemophilus influenzae* tipo b) frente a un 44% al 59% de los sujetos a los que se les administraron las vacunas habituales solas. Los mayores índices de uso de antipiréticos se observaron también en lactantes vacunados con Bexsero y vacunas habituales. Cuando Bexsero se administró solo, la frecuencia de aparición de fiebre fue similar a la asociada con las vacunas infantiles habituales administradas durante los ensayos clínicos. Cuando apareció la fiebre, normalmente siguió un patrón predecible, desapareciendo, en la mayoría de los casos, el día siguiente a la vacunación. En adolescentes y adultos, las reacciones adversas locales y sistémicas más frecuentemente observadas en los ensayos clínicos fueron dolor en el lugar de inyección, malestar general y cefalea. No se observó un aumento de la incidencia o la gravedad de las reacciones adversas con las dosis posteriores de la serie de vacunación. **Tabla de reacciones adversas** Las reacciones adversas (tras inmunización primaria o dosis de recuerdo) que se considera que pueden estar, al menos, parcialmente relacionadas con la vacunación se han clasificado por frecuencia. Frecuencias definidas como: Muy frecuentes: ( $\geq 1/10$ ) Frecuentes: ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) Poco frecuentes: ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) Raras: ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) Muy raras: ( $< 1/10.000$ ) Frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente. Además de las notificaciones realizadas en los ensayos clínicos, se enumeran a continuación las notificaciones voluntarias de reacciones adversas recibidas a escala mundial para Bexsero desde su comercialización. Puesto que estas reacciones se notifican voluntariamente y proceden de una población con un tamaño sin determinar, no siempre es posible calcular su frecuencia de forma fiable y consecuentemente se han listado como frecuencia no conocida. **Lactantes y niños (hasta 10 años de edad)** **Trastornos del sistema inmunológico** Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas (incluyendo las reacciones anafilácticas). **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** Muy frecuentes: trastornos de la alimentación. **Trastornos del sistema nervioso** Muy frecuentes: tendencia al sueño, llanto inusual, cefalea. Poco frecuentes: convulsiones (incluyendo convulsiones febriles). Frecuencia no conocida: episodio hipotónico-hiporrespuesta, irritación meníngea (de forma esporádica, se han notificado, poco después de la vacunación, signos de irritación meníngea tales como rigidez de nuca o fotofobia). Estos síntomas han sido de naturaleza leve y transitoria. **Trastornos vasculares** Poco frecuentes: palidez (rara después de la dosis de recuerdo). Raras: Síndrome de Kawasaki. **Trastornos gastrointestinales** Muy frecuentes: diarrea, vómitos (poco frecuentes después de la dosis de recuerdo). **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** Muy frecuentes: erupción (niños de 12 a 23 meses de edad) (poco frecuente después de la dosis de recuerdo). Frecuentes: erupción (lactantes y niños de 2 a 10 años de edad). Poco frecuentes: eczema. Raras: urticaria. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** Muy frecuentes: artralgia. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** Muy frecuentes: fiebre ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ), dolor agudo a la presión en el lugar de la inyección (incluyendo dolor intenso en el lugar de la inyección definido como llanto cuando se mueve la extremidad en la que se administró la inyección), eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, irritabilidad. Poco frecuentes: fiebre ( $\geq 40^\circ\text{C}$ ). Frecuencia no conocida: reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo hinchazón extensa de la extremidad vacunada, ampollas en el lugar de la inyección o en el área que la rodea y nódulo en el lugar de la inyección que puede permanecer durante más de un mes). **Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos.** **Trastornos del sistema inmunológico** Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas (incluyendo las reacciones anafilácticas). **Trastornos del sistema nervioso** Muy frecuentes: cefalea. Frecuencia no conocida: síncope o respuestas vasovagales a la inyección, irritación meníngea (de forma esporádica, se han notificado, poco después de la vacunación, signos de irritación meníngea tales como rigidez de nuca o fotofobia). Estos síntomas han sido de naturaleza leve y transitoria. **Trastornos gastrointestinales** Muy frecuentes: náuseas. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** Muy frecuentes: migraña, artralgia. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** Muy frecuentes: dolor agudo a la presión en el lugar de la inyección (incluyendo dolor intenso en el lugar de la inyección definido como dolor que impide realizar la actividad diaria normal), hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, malestar general. Frecuencia no conocida: fiebre, reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo hinchazón extensa de la extremidad vacunada, ampollas en el lugar de la inyección o en el área que la rodea y nódulo en el lugar de la inyección que puede permanecer durante más de un mes). **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](http://www.notificaram.es). **4.9. Sobredosis.** La experiencia de sobredosis es limitada. En caso de sobredosis, se recomienda el control de las funciones vitales y el posible tratamiento de los síntomas. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas meningocócicas, código ATC: J07AH09. **Mecanismo de acción** La inmunización con Bexsero está pensada para estimular la producción de anticuerpos bactericidas que reconocen a los antígenos de vacuna NHBA, NadA, fhbp, y PorA P1.4 (el antígeno inmunodominante presente en el componente de OMV) y que se espera que protejan frente a la enfermedad meningocócica invasiva (IMD). Como estos antígenos se expresan de forma variada en diferentes cepas, los meningococos que los expresan en niveles suficientes son susceptibles de eliminación por los anticuerpos provocados por la vacuna. El sistema de tipificación del antígeno meningocócico (MATS) se desarrolló para relacionar perfiles de antígenos de distintas cepas de bacterias meningocócicas del grupo B con la eliminación de las cepas en el ensayo bactericida en suero con complemento humano (hSBA). Un estudio de aproximadamente 1.000 cepas aisladas diferentes de bacterias meningocócicas invasivas del grupo B durante 2007-2008 en 5 países europeos mostró que, dependiendo del país de origen, entre el 73% y el 87% de las cepas aisladas de bacterias meningocócicas del grupo B tenían un perfil de antígeno de MATS adecuado que podía ser cubierto por la vacuna. En general, el 78% (límites de confianza del 95% de 63-90%) de aproximadamente 1.000 cepas estudiadas resultó potencialmente susceptible a los anticuerpos inducidos por la vacuna. **Eficacia clínica** La eficacia clínica de Bexsero no se ha evaluado mediante ensayos clínicos. La eficacia de la vacuna se ha deducido demostrando la inducción de respuestas de anticuerpos bactericidas en suero a cada uno de los antígenos de la vacuna (ver sección de Inmunogenicidad). **Inmunogenicidad** Las respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero a cada uno de los antígenos de vacuna NadA, fhbp, NHBA y PorA P1.4 se evaluaron mediante un grupo de cuatro cepas meningocócicas de referencia del grupo B. Se midieron los anticuerpos bactericidas frente a estas cepas mediante el ensayo bactericida en suero utilizando suero humano como fuente del complemento (hSBA). No hay datos disponibles de todas las pautas de vacunación que utilizan la cepa de referencia para NHBA. La mayoría de los estudios de inmunogenicidad primaria se realizaron como ensayos clínicos aleatorizados, controlados y multicéntricos. Se evaluó la inmunogenicidad en lactantes, niños, adolescentes y adultos. **Inmunogenicidad en lactantes y niños** En estudios con lactantes, los participantes recibieron tres dosis de Bexsero a los 2, 4 y 6 o 2, 3 y 4 meses de edad y una dosis de recuerdo en

el segundo año de vida, a partir de los 12 meses de edad. Se obtuvieron sueros antes de la vacunación, un mes después de la tercera vacunación (ver Tabla 2) y un mes después de la vacunación con dosis de recuerdo (ver Tabla 3). En un estudio de extensión, se evaluó la persistencia de la respuesta inmune un año después de la dosis de recuerdo (ver Tabla 3). Los niños no vacunados previamente también recibieron dos dosis en el segundo año de vida, y se midió la persistencia de los anticuerpos un año después de la segunda dosis (ver Tabla 4). También se ha documentado la inmunogenicidad tras dos dosis en otro estudio en lactantes de 6 a 8 meses de edad en el momento de la inclusión (ver Tabla 4). En un ensayo clínico se ha evaluado una pauta de dos dosis seguida de una dosis de recuerdo en lactantes de 3 a 5 meses de edad. **Inmunogenicidad en lactantes de 2 a 5 meses de edad** *Primovacunación con tres dosis seguida de una dosis de recuerdo* Los resultados sobre la inmunogenicidad un mes después de tres dosis de Bexsero administradas a los 2, 3, 4 y 6 meses de edad se resumen en la Tabla 2. Las respuestas de los anticuerpos bactericidas un mes después de la tercera vacunación frente a cepas meningocócicas de referencia fueron altas frente a los antígenos fHbp, NadA y PorA P1.4 en ambas pautas de vacunación con Bexsero. Las respuestas bactericidas frente al antígeno NHBA fueron también altas en lactantes vacunados según la pauta de 2, 4 y 6 meses, pero se observó que este antígeno era menos inmunogénico con la pauta de 2, 3 y 4 meses. No se conocen las consecuencias clínicas de la reducción de inmunogenicidad del antígeno NHBA en esta pauta.

**Tabla 2. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero 1 mes después de la tercera dosis de Bexsero administrado a los 2, 3, 4 o 2, 6 meses de edad.**

Antígeno		Estudio V72P13 2, 4, 6 meses	Estudio V72P12 2, 3, 4 meses	Estudio V72P16 2, 3, 4 meses
fHbp	% seropositivo* (IC95%)	N=1149 100% (99-100)	N=273 99% (97-100)	N=170 100% (98-100)
	GMT hSBA** (IC 95%)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	% seropositivo (IC 95%)	N=1152 100% (99-100)	N=275 100% (99-100)	N=165 99% (97-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	% seropositivo (IC 95%)	N=1152 84% (82-86)	N=274 81% (76-86)	N=171 78% (71-84)
	GMT hSBA (IC 95%)	14 (13-15)	11 (9,14-12)	10 (8,59-12)
NHBA	% seropositivo (IC 95%)	N=100 84% (75-91)	N=112 37% (28-46)	N=35 43% (26-61)
	GMT hSBA (IC 95%)	16 (13-21)	3,24 (2,49-4,21)	3,29 (1,85-5,83)

\*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA  $\geq 1.5$ . \*\*GMT = media geométrica del título de anticuerpos. Los datos sobre la persistencia de los anticuerpos bactericidas 8 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 3 y 4 meses de edad y 6 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 4 y 6 meses de edad (antes de la dosis de recuerdo) y los datos de la dosis de recuerdo tras una cuarta dosis de Bexsero administrada a los 12 meses de edad se resumen en la Tabla 3. La persistencia de la respuesta inmune un año después de la dosis de recuerdo se presenta también en la Tabla 3.

**Tabla 3. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero tras una dosis de recuerdo a los 12 meses después de la primovacunación administrada a los 2, 3 y 4 o 2, 4 y 6 meses de edad, y persistencia del anticuerpo bactericida un año después de la dosis de recuerdo.**

Antígeno		2, 3, 4, 12 meses	2, 4, 6, 12 meses
fHbp	Antes de la dosis de recuerdo* % seropositivo** (IC 95%) GMT hSBA*** (IC 95%)	N=81 58% (47-69) 5,79 (4,54-7,39)	N=426 82% (78-85) 10 (9,55-12)
	1 mes después de la dosis de recuerdo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	N=83 100% (96-100) 135 (108-170)	N=422 100% (99-100) 128 (118-139)
	12 meses después de la dosis de recuerdo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	- - 6,5 (5,63-7,5)	N=299 62% (56-67) 6,5 (5,63-7,5)
NadA	Antes de la dosis de recuerdo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	N=79 97% (91-100) 63 (49-83)	N=423 99% (97-100) 81 (74-89)
	1 mes después de la dosis de recuerdo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	N=84 100% (96-100) 1558 (1262-1923)	N=421 100% (99-100) 1465 (1350-1590)
	12 meses después de la dosis de recuerdo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	- - 81 (71-94)	N=298 97% (95-99) 81 (71-94)
PorA P1.4	Antes de la dosis de recuerdo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	N=83 19% (11-29) 1,61 (1,32-1,96)	N=426 22% (18-26) 2,14 (1,94-2,36)
	1 mes después de la dosis de recuerdo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	N=86 97% (90-99) 47 (36-62)	N=424 95% (93-97) 35 (31-39)
	12 meses después de la dosis de recuerdo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	- - 1,91 (1,7-2,15)	N=300 17% (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
NHBA	Antes de la dosis de recuerdo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	N=69 25% (15-36) 2,36 (1,75-3,18)	N=100 61% (51-71) 8,4 (6,4-11)
	1 mes después de la dosis de recuerdo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	N=67 76% (64-86) 12 (8,52-17)	N=100 98% (93-100) 42 (36-50)
	12 meses después de la dosis de recuerdo % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	- - 3,35 (2,88-3,9)	N=291 36% (31-42) 3,35 (2,88-3,9)

\*El momento antes de la dosis de recuerdo representa la persistencia de anticuerpos bactericidas 8 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 3 y 4 meses de edad y 6 meses después de la vacunación con Bexsero a los 2, 4 y 6 meses. \*\*\* seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA  $\geq 1.5$ . \*\*\*GMT = media geométrica del título de anticuerpos. En un estudio adicional en niños de 4 años de edad que recibieron la pauta completa de primovacunación y de recuerdo mientras eran lactantes, se observó un descenso en los títulos de anticuerpos frente a los antígenos PorA P1.4 y fHbp (que alcanzaron el 9%-10% y el 12%-20% de los sujetos con hSBA  $\geq 1.5$ , respectivamente). En el mismo estudio, la respuesta a una dosis adicional fue indicativa de memoria inmunológica, ya que el 81%-95% de los sujetos alcanzaron un hSBA  $\geq 1.5$  para el antígeno PorA P1.4 y el 97%-100% lo alcanzaron para el antígeno fHbp tras la vacunación adicional. No se ha establecido la importancia clínica de esta observación ni la necesidad de dosis de recuerdo adicionales para mantener la inmunidad protectora a largo plazo. *Primovacunación con dos dosis seguida de una dosis de recuerdo* En un ensayo clínico adicional de fase 3 se evaluó la inmunogenicidad tras dos dosis de vacunación primaria (a los 3 meses y medio y a los 5 meses de edad) o tras tres dosis de vacunación primaria (a los

2 meses y medio, 3 meses y medio y 5 meses de edad) de Bexsero seguidas de una dosis de recuerdo en lactantes que empezaron la vacunación entre los 2 y 5 meses de edad. Los porcentajes de sujetos seropositivos (es decir, que alcanzan un hSBA de, al menos, 1.4) oscilaron entre el 44% y el 100% un mes después de la segunda dosis, y entre el 55% y el 100% un mes después de la tercera dosis. Un mes tras la dosis de recuerdo administrada 6 meses después de la última dosis, los porcentajes de sujetos seropositivos oscilaron entre el 87% y el 100% para la pauta de dos dosis, y entre el 83% y el 100% para la pauta de tres dosis. Se evaluó la persistencia de anticuerpos en un estudio de extensión en niños de 3 a 4 años de edad. Porcentajes comparables de sujetos fueron seropositivos a los 2-3 años después de haber sido previamente vacunados con dos dosis seguidas de una dosis de recuerdo de Bexsero (oscilando entre el 35% y el 91%) o con tres dosis seguidas de una dosis de recuerdo (oscilando entre el 36% y el 84%). En el mismo estudio, la respuesta a una dosis adicional administrada de 2 a 3 años después de la dosis de recuerdo fue indicativa de memoria inmunológica, tal y como lo demuestra una respuesta robusta de anticuerpos frente a todos los antígenos de Bexsero, que oscila entre el 81% y el 100% y entre el 70% y el 99%, respectivamente. Estas observaciones son consistentes con una adecuada respuesta de primovacunación de 2 dosis o de 3 dosis en la primera infancia seguidas de una dosis de recuerdo de Bexsero. **Inmunogenicidad en lactantes de 6 a 11 meses y en niños de 12 a 23 meses de edad** La inmunogenicidad tras dos dosis administradas con un intervalo de dos meses en niños de 6 a 23 meses se ha documentado en dos estudios cuyos resultados se resumen en la Tabla 4. Frente a cada uno de los antígenos de la vacuna, los índices de serorrespuesta y las GMT de hSBA fueron altos y similares tras la serie de dos dosis en lactantes de 6 a 8 meses de edad y en niños de 13 a 15 meses de edad. Los datos sobre la persistencia de anticuerpos un año después de las dos dosis a los 13 y a los 15 meses de edad también se resumen en la Tabla 4.

**Tabla 4. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero tras la vacunación con Bexsero a los 6 y 8 meses de edad o a los 13 y 15 meses de edad y persistencia de anticuerpos bactericidas un año después de las dos dosis a los 13 y 15 meses de edad.**

Antígeno		Intervalo de edad	
		6 a 11 meses de edad	12 a 23 meses de edad
		Edad de vacunación	
		6, 8 meses	13, 15 meses
fHbp	1 mes después de la 2ª dosis % seropositivo* (IC 95%) GMT hSBA** (IC 95%)	N=23 100% (85-100) 250 (173-361)	N=163 100% (98-100) 271 (237-310)
	12 meses después de la 2ª dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	- - -	N=68 74% (61-83) 14 (9,4-20)
NadA	1 mes después de la 2ª dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	N=23 100% (85-100) 534 (395-721)	N=164 100% (98-100) 599 (520-690)
	12 meses después de la 2ª dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	- - -	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)
PorA P1.4	1 mes después de la 2ª dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	N=22 95% (77-100) 27 (21-36)	N=164 100% (98-100) 43 (38-49)
	12 meses después de la 2ª dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	- - -	N=68 18% (9-29) 1,65 (1,2-2,28)
NHBA	1 mes después de la 2ª dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	- - -	N=46 63% (48-77) 11 (7,07-16)
	12 meses después de la 2ª dosis % seropositivo (IC 95%) GMT hSBA (IC 95%)	- - -	N=65 38% (27-51) 3,7 (2,15-6,35)

\*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA  $\geq 1.4$  (en el intervalo de 6 a 11 meses de edad) y hSBA  $\geq 1.5$  (en el intervalo de 12 a 23 meses de edad). \*\*GMT = media geométrica del título de anticuerpos. **Inmunogenicidad en niños de 2 a 10 años de edad** Se ha evaluado en un ensayo clínico de fase 3 inicial y en su extensión la inmunogenicidad tras dos dosis de Bexsero administradas con un intervalo de uno o dos meses en niños de 2 a 10 años de edad. En el ensayo clínico inicial, cuyos resultados se resumen en la Tabla 5, los participantes recibieron dos dosis de Bexsero con un intervalo de dos meses entre las dosis. Las tasas de serorrespuesta y las GMTs de hSBA frente a cada uno de los antígenos de la vacuna fueron altas tras el esquema de dos dosis en niños (Tabla 5).

**Tabla 5. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero 1 mes después de la segunda dosis de Bexsero administrada a niños de 2 a 10 años de edad siguiendo un esquema de 0, 2 meses.**

Antígeno		2 a 5 años de edad	6 a 10 años de edad
fHbp	% seropositivo* (IC 95%)	N=99 100% (96-100)	N=287 99% (96-100)
	GMT hSBA** (IC 95%)	140 (112-175)	112 (96-130)
NadA	% seropositivo (IC 95%)	N=99 99% (95-100)	N=291 100% (98-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	584 (466-733)	457 (392-531)
PorA P1.4	% seropositivo (IC 95%)	N=100 98% (93-100)	N=289 99% (98-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	42 (33-55)	40 (34-48)
NHBA	% seropositivo (IC 95%)	N=95 91% (83-96)	N=275 95% (92-97)
	GMT hSBA (IC 95%)	23 (18-30)	35 (29-41)

\*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA  $\geq 1.4$  (frente a las cepas de referencia para los antígenos fHbp, NadA, PorA P1.4) y hSBA  $\geq 1.5$  (frente a la cepa de referencia para el antígeno NHBA). \*\*GMT = media geométrica del título de anticuerpos. En el ensayo clínico de extensión, en el que se administraron dos dosis de Bexsero con un mes de diferencia en niños no vacunados, un porcentaje alto de sujetos fueron seropositivos un mes después de la segunda dosis. Además, se evaluó una respuesta inmune temprana tras la primera dosis. Los porcentajes de sujetos seropositivos (es decir, que alcanzan un hSBA de, al menos, 1.4) para las cepas oscilaron entre el 46% y el 95% un mes después de la primera dosis, y entre el 69% y el 100% un mes después de la segunda dosis (Tabla 6).

**Tabla 6. Respuestas de los anticuerpos bactericidas en suero 1 mes después de la segunda dosis de Bexsero administrada a niños de 2 a 10 años de edad siguiendo un esquema de 0, 1 meses.**

Antígeno		35 a 47 meses de edad	4 a 7 años de edad	8 a 10 años de edad
fhbp	% seropositivo* (IC 95%)	N=98 100% (96,3-100)	N=54 98% (90,1-99,95)	N=34 100% (89,7-100)
	GMT hSBA** (IC 95%)	107 (84-135)	76,62 (54-108)	52,32 (34-81)
NadA	% seropositivo (IC 95%)	N=98 100% (96,3-100)	N=54 100% (93,4-100)	N=34 100% (89,7-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	631 (503-792)	370,41 (264-519)	350,49 (228-540)
PorA P1.4	% seropositivo (IC 95%)	N=98 100% (96,3-100)	N=54 100% (93,4-100)	N=33 100% (89,4-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	34 (27-42)	30,99 (22-47)	30,75 (20-47)
NHBA	% seropositivo (IC 95%)	N=91 75% (64,5-83,3)	N=52 69% (54,9-81,3)	N=34 76% (58,8-89,3)
	GMT hSBA (IC 95%)	12 (7,57-18)	9,33 (5,71-15)	12,35 (6,61-23)

\*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA  $\geq 1:4$  (frente a las cepas de referencia para los antígenos fhbp, NadA, PorA P1.4) y hSBA  $\geq 1:5$  (frente a la cepa de referencia para el antígeno NHBA). \*\*GMT = media geométrica del título de anticuerpos. En el mismo ensayo clínico de extensión también se evaluó la persistencia de anticuerpos y la respuesta a una dosis de recuerdo en niños que recibieron la serie primaria de dos dosis a los 2 y a los 5 o a los 6 y a los 10 años de edad. Después de 24-36 meses, los porcentajes de sujetos seropositivos (es decir, que alcanzan un hSBA de al menos 1:4) disminuyeron, variando en función de las cepas desde el 21% al 74% en niños de 4 a 7 años de edad y desde el 47% al 86% en niños de 8 a 12 años de edad. La respuesta a una dosis de recuerdo administrada 24-36 meses después de la serie primaria indicó memoria inmunológica ya que los porcentajes de sujetos seropositivos variaron en función de las cepas desde el 93% al 100% en niños de 4 a 7 años de edad y desde el 96% al 100% en niños de 8 a 12 años de edad. **Inmunogenicidad en adolescentes (a partir de 11 años de edad) y adultos** Los adolescentes recibieron dos dosis de Bexsero con intervalos de uno, dos o seis meses entre dosis; estos datos se resumen en las Tablas 7 y 8. En los estudios con adultos, se obtuvieron datos tras dos dosis de Bexsero con un intervalo de uno o dos meses entre dosis (ver Tabla 9). Las pautas de vacunación de dos dosis administradas con un intervalo de uno o dos meses mostraron respuestas inmunes similares tanto en adultos como en adolescentes. También se observaron respuestas similares en adolescentes a los que se administraron dos dosis de Bexsero con un intervalo de seis meses.

**Tabla 7. Respuestas de anticuerpos bactericidas en suero en adolescentes un mes después de la administración de dos dosis de Bexsero según distintos esquemas de dos dosis y persistencia de anticuerpos bactericidas entre 18 y 23 meses después de la segunda dosis.**

Antígeno		0,1 meses	0,2 meses	0,6 meses
fhbp	1 mes después de la segunda dosis	N=638 100% (99-100)	N=319 100% (99-100)	N=86 100% (99-100)
	% seropositivo* (IC 95%)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)
	GMT hSBA** (IC 95%)	N=102 82% (74-89)	N=106 81% (72-88)	N=49 84% (70-93)
NadA	1 mes después de la segunda dosis	N=639 100% (99-100)	N=320 99% (98-100)	N=86 99% (94-100)
	% seropositivo (IC 95%)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1147)
	GMT hSBA (IC 95%)	N=102 93% (86-97)	N=106 95% (89-98)	N=49 94% (83-99)
PorA P1.4	1 mes después de la segunda dosis	N=639 100% (99-100)	N=319 100% (99-100)	N=86 100% (96-100)
	% seropositivo (IC 95%)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)
	GMT hSBA (IC 95%)	N=102 75% (65-83)	N=106 75% (66-83)	N=49 86% (73-94)
NHBA	1 mes después de la segunda dosis	N=46 100% (92-100)	N=46 100% (92-100)	-
	% seropositivo (IC 95%)	99 (76-129)	107 (82-140)	-
	GMT hSBA (IC 95%)	-	-	-

\*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA  $\geq 1:4$ . \*\*GMT = media geométrica del título. En el estudio con adolescentes, las respuestas bactericidas después de las dos dosis de Bexsero se estratificaron según un hSBA inicial inferior a 1:4 o igual o mayor a 1:4. Los porcentajes o índices de serorrespuesta en sujetos con, al menos, un aumento de 4 veces el título de hSBA con respecto al inicio hasta un mes después de la segunda dosis de Bexsero se resumen en la Tabla 8. Después de la vacunación con Bexsero, un alto porcentaje de los pacientes eran seropositivos y sus títulos de hSBA aumentaron hasta 4 veces independientemente del estado previo a la vacunación.

**Tabla 8. Porcentaje de adolescentes con serorrespuesta y aumento de los títulos bactericidas de, al menos, 4 veces un mes después de las dos dosis de Bexsero administradas según distintos esquemas de dos dosis, estratificados según los títulos previos a la vacunación.**

Antígeno		0,1 meses	0,2 meses	0,6 meses	
fhbp	% seropositivo* después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación < 1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		título previo a la vacunación $\geq 1:4$	N=269 100% (99-100)	N=140 100% (97-100)	N=31 100% (89-100)
	% de incremento de 4 veces después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación < 1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)
		título previo a la vacunación $\geq 1:4$	N=268 90% (86-93)	N=140 86% (80-92)	N=31 90% (74-98)
	% seropositivo después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación < 1:4	N=427 100% (99-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)
		título previo a la vacunación $\geq 1:4$	N=212 100% (98-100)	N=109 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
% de incremento de 4 veces después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación < 1:4	N=426 99% (98-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)	
	título previo a la vacunación $\geq 1:4$	N=212 96% (93-98)	N=109 95% (90-98)	N=22 95% (77-100)	
PorA P1.4	% seropositivo después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación < 1:4	N=427 100% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		título previo a la vacunación $\geq 1:4$	N=212 100% (98-100)	N=111 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)
	% de incremento de 4 veces después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación < 1:4	N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)
		título previo a la vacunación $\geq 1:4$	N=211 81% (75-86)	N=111 77% (68-84)	N=22 82% (60-95)

Antígeno		0,1 meses	0,2 meses	0,6 meses	
NHBA	% seropositivo después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación < 1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
		título previo a la vacunación $\geq 1:4$	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
	% de incremento de 4 veces después de la segunda dosis (IC 95%)	título previo a la vacunación < 1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
		título previo a la vacunación $\geq 1:4$	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

\*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA  $\geq 1:4$ . Los datos de persistencia de anticuerpos para el ensayo clínico en adolescentes se obtuvieron mediante un ensayo clínico de extensión de fase 3. Aproximadamente, a los 7,5 años después de la serie primaria de dos dosis, los porcentajes de sujetos con hSBA  $\geq 1:4$  disminuyeron, variando en función de las cepas desde el 29% al 84%. La respuesta a una dosis de recuerdo administrada 7,5 años después de la serie primaria indicó memoria inmunológica ya que los porcentajes de sujetos que alcanzaron un hSBA  $\geq 1:4$  en función de las cepas variaron desde el 93% al 100%. En el mismo ensayo clínico también se evaluaron los datos de persistencia de anticuerpos de un ensayo clínico inicial de fase 3 adicional en adolescentes. Aproximadamente 4 años después de la serie primaria de dos dosis, los porcentajes de sujetos con hSBA  $\geq 1:5$  generalmente disminuyeron del 68% - 100% después de la segunda dosis al 9% - 84%, en función de las cepas. La respuesta a una dosis de recuerdo administrada 4 años después de la serie primaria indicó memoria inmunológica ya que los porcentajes de sujetos con hSBA  $\geq 1:5$  variaron en función de las cepas desde el 92% al 100%.

**Tabla 9. Respuestas de anticuerpos bactericidas en suero en adultos después de la administración de dos dosis de Bexsero según distintos esquemas de dos dosis.**

Antígeno		0,1 meses	0,2 meses
fhbp	1 mes después de la segunda dosis	N=28 100% (88-100)	N=46 100% (92-100)
	% seropositivo* (IC 95%)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	1 mes después de la segunda dosis	N=28 100% (88-100)	N=46 100% (92-100)
	% seropositivo (IC 95%)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	1 mes después de la segunda dosis	N=28 96% (82-100)	N=46 91% (79-98)
	% seropositivo (IC 95%)	47 (30-75)	32 (21-48)

\*% seropositivo = porcentaje de sujetos que obtuvieron hSBA  $\geq 1:4$ . \*\*GMT = media geométrica del título de anticuerpos. No se ha evaluado la respuesta bactericida en suero al antígeno NHBA. **Inmunogenicidad en poblaciones especiales. Niños y adolescentes con deficiencias del complemento, asplenia, o disfunción esplénica** En el ensayo clínico de fase 3, niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad con deficiencias del complemento (40), asplenia o disfunción esplénica (107) y sujetos sanos de la misma edad (85) recibieron dos dosis de Bexsero con dos meses de diferencia. Un mes después de la serie de vacunación de 2 dosis, los porcentajes de sujetos con hSBA  $\geq 1:5$  en sujetos con deficiencias del complemento y con asplenia o disfunción esplénica fueron 87% y 97% para el antígeno fhbp, 95% y 100% para el antígeno NadA, 68% y 86% para el antígeno PorA P1.4, 73% y 94% para el antígeno NHBA, respectivamente, lo que indica una respuesta inmune en estos sujetos inmunocomprometidos. Los porcentajes de sujetos sanos con hSBA  $\geq 1:5$  fueron 98% para el antígeno fhbp, 99% para el antígeno NadA, 83% para el antígeno PorA P1.4 y 99% para el antígeno NHBA. La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Bexsero en uno o más grupos de la población pediátrica para la prevención de la enfermedad meningocócica causada por *Neisseria meningitidis* grupo B (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

**5.2. Propiedades farmacocinéticas.** No procede. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1. Lista de excipientes.** Cloruro de sodio. Histidina. Sacarosa. Agua para preparaciones inyectables. Para los adsorbentes ver sección 2. **6.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3. Período de validez.** 3 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (2 °C - 8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Suspensión de 0,5 ml en jeringa precargada (vidrio tipo I) con émbolo (goma de bromobutilo tipo I) y tapón protector (goma tipo I o tipo II) con o sin agujas. Envases de 1 o 10 jeringas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Durante el almacenamiento, puede observarse un depósito fino blanquecino en la suspensión que contiene la jeringa precargada. Antes de su uso, la jeringa precargada debe agitarse bien para formar una suspensión homogénea. La vacuna debe inspeccionarse visualmente por si hubiera partículas o decoloración antes de la administración. En caso de que se observaran partículas extrañas y/o alteración del aspecto físico, no administre la vacuna. Si el envase contiene dos agujas de diferente longitud, elija la más adecuada para garantizar que la vacuna pueda administrarse por vía intramuscular. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GSK Vaccines S.R.L., Via Fiorentina 1, 53100 Siena, Italia **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/12/812/001 EU/1/12/812/002 EU/1/12/812/003 EU/1/12/812/004 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 14 de enero de 2013. Fecha de la última renovación: 18 de septiembre de 2017. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 28/03/2019. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu> **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. No reembolsable por el Sistema Nacional de Salud de la Oficina de Farmacia, Bexsero suspensión inyectable, 1 dosis P.V.P. 102,07€ P.V.P. NA 106,15€.

**Recomendaciones de vacunación frente a EMI por serogrupo B en España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.<sup>1,2</sup>**

Desde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud se acordaron recientemente las recomendaciones de vacunación frente a meningococo B que incluyen como grupos de riesgo los siguientes:

- Asplenia anatómica o disfunción esplénica grave.
- Deficiencias del sistema del complemento.
- Tratamiento con *immunosupresores*.
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Padecimiento anterior de enfermedad meningocócica invasiva.
- Personal de laboratorio expuesto a meningococo.
- En caso de agrupaciones de casos (brotes) u otras situaciones en las que las autoridades sanitarias lo considerasen necesario.

Según la ORDEN SAN/386/2019 de 15 de abril, por la que se modifica el Calendario Oficial de Vacunaciones Sistemáticas a lo largo de la vida de las personas para la Comunidad de Castilla y León aprobó la introducción de la vacunación frente a meningitis B en los lactantes nacidos a partir del 1 de enero de 2019 que no hayan sido vacunados con anterioridad.<sup>3</sup> Según la ORDEN (BOC-A-2019-126-3325) de 28 de junio de 2019, por la que se aprueba el Calendario Vacunal para todas las edades de la vida en la Comunidad Autónoma de Canarias, se dispuso la vacunación frente a la enfermedad meningocócica por serogrupo B, iniciándose a partir de la fecha de entrada en vigor de la presente Orden, a la cohorte de niños y niñas nacidos a partir del 1 de julio de 2019.<sup>4</sup>

**1.** Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Acceso febrero 2020. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo\\_todas\\_las\\_edades.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf) **2.** Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Preguntas y Respuestas sobre la Vacunación frente a la Meningitis. Acceso febrero 2020. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Preguntas\\_respuestas\\_Vacunacion\\_frente\\_meningitis.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Preguntas_respuestas_Vacunacion_frente_meningitis.pdf) **3.** Boletín Oficial de Castilla y León. CV BOCYL-D-25042019. Acceso febrero 2020. Disponible en: <http://bofyl.jcyl.es/boletines/2019/04/25/pdf/BOCYL-D-25042019-41.pdf> **4.** Boletín Oficial de Canarias. BOC-A-2019-126-3325. Acceso febrero 2020. Disponible en: <http://www.gobiernodecanarias.org/booc/2019/126/001.html>

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. MENVEO** polvo y solución para solución inyectable. Vacuna conjugada contra meningococo de los serogrupos A, C, W-135 e Y. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Una dosis (0,5 ml de vacuna reconstituida) contiene: (Contenido original del polvo) • Oligosacárido meningocócico del grupo A 10 microgramos Conjugado con proteína CRM<sub>197</sub> de *Corynebacterium diphtheriae* 16,7 a 33,3 microgramos (Contenido original de la solución) • Oligosacárido meningocócico del grupo C 5 microgramos Conjugado con proteína CRM<sub>197</sub> de *Corynebacterium diphtheriae* 7,1 a 12,5 microgramos • Oligosacárido meningocócico del grupo W-135 5 microgramos Conjugado con proteína CRM<sub>197</sub> de *Corynebacterium diphtheriae* 3,3 a 8,3 microgramos • Oligosacárido meningocócico del grupo Y 5 microgramos Conjugado con proteína CRM<sub>197</sub> de *Corynebacterium diphtheriae* 5,6 a 10,0 microgramos. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo y solución para solución inyectable (polvo y solución inyectable). El polvo es compacto y de color blanco a blanquecino. La solución es incolora y transparente. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Menveo está indicado para la inmunización activa de niños (a partir de los 2 años), adolescentes y adultos con riesgo de exposición a *Neisseria meningitidis* de los serogrupos A, C, W-135 e Y, con el fin de prevenir la infección por enfermedades invasivas. El uso de esta vacuna se debe realizar de acuerdo con las recomendaciones oficiales. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología Niños (a partir de los 2 años), adolescentes y adultos Menveo se debe administrar en una dosis única (0,5 ml). Para garantizar la presencia de concentraciones de anticuerpos óptimas contra todos los serogrupos cubiertos por la vacuna, el calendario de vacunación primaria con Menveo debe finalizar un mes antes de que comience el riesgo de exposición a los serogrupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*. Se han observado anticuerpos bactericidas (hSBA ≥ 1:8) en al menos un 64% de los sujetos 1 semana después de la vacunación (ver sección 5.1 para consultar los datos sobre inmunogenicidad para cada uno de los serogrupos). Personas de edad avanzada Los datos disponibles para los sujetos con edades entre los 56-65 años son limitados y no existen en el caso de personas mayores de 65 años. Dosis de refuerzo Existen datos de persistencia de anticuerpos a largo plazo hasta 5 años después de la vacunación con Menveo (ver secciones 4.4 y 5.1). Menveo se puede administrar como dosis de refuerzo a sujetos que han recibido anteriormente vacunación primaria con Menveo, otras vacunas conjugadas frente al meningococo o la vacuna polisacárida no conjugada frente al meningococo. La necesidad y el momento de una dosis de refuerzo en sujetos vacunados anteriormente con Menveo se definirá de acuerdo con las recomendaciones de cada país. Población pediátrica (menores de 2 años de edad) No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Menveo en niños menores de 2 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. Forma de administración Menveo se administra como inyección intramuscular, preferentemente en el músculo deltoides. No se debe administrar por vía intravenosa, subcutánea o intradérmica. Es necesario realizar la inyección en lugares diferentes en el caso de que se administre más de una vacuna al mismo tiempo. Para consultar las instrucciones de preparación y reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o el toxoide diftérico (CRM<sub>197</sub>), o una reacción potencialmente mortal tras la administración previa de una vacuna que contenga componentes similares (ver sección 4.4). Como ocurre con otras vacunas, la administración de Menveo ha de posponerse en personas que padezcan una enfermedad febril grave. La presencia de una infección leve no supone una contraindicación. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Antes de la inyección de cualquier vacuna, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones conocidas para la prevención de reacciones alérgicas o de otro tipo, entre las que se incluye un historial clínico y un estado de salud actualizado completos. Como con todas las vacunas inyectables, deben estar siempre disponibles de inmediato un tratamiento médico y una supervisión adecuados en caso de que ocurra una reacción anafiláctica rara tras la administración de la vacuna. En relación con la vacunación, pueden producirse reacciones de ansiedad, tales como reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones de estrés, como respuesta psicógena a la inyección con aguja (ver sección 4.8 Reacciones adversas). Es importante contar con los procedimientos necesarios para evitar que el paciente se lesione a causa de un desfallecimiento. Menveo no se debe administrar por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia. Menveo no ofrece protección contra infecciones causadas por cualquiera de los otros serogrupos de *N. meningitidis* no incluidos en la vacuna. Al igual que sucede con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados (ver sección 5.1). Los estudios con Menveo han mostrado una disminución de los títulos de anticuerpos bactericidas en suero frente al serogrupo A al usar el complemento humano en el ensayo (hSBA (ver sección 5.1)). Se desconoce la importancia clínica de la disminución de los títulos humorales hSBA frente al serogrupo A. Si se espera que un sujeto esté en riesgo particular de exposición a MenA y recibió una dosis de Menveo aproximadamente más de un año antes, se puede considerar la administración de una dosis de refuerzo. No existen datos sobre la aplicabilidad de la vacuna en el tratamiento profiláctico después de la exposición. En sujetos inmunodeprimidos, la vacunación puede no producir una respuesta de anticuerpos protectora adecuada. A pesar de que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no supone una contraindicación, Menveo no ha sido evaluado de forma específica en sujetos inmunodeprimidos. Las personas con deficiencias de complemento o con asplenia funcional o anatómica podrían no mostrar una respuesta inmunitaria a vacunas conjugadas frente al meningococo de los serogrupos A, C, W-135 e Y. Los sujetos con deficiencias del complemento hereditarias (por ejemplo, deficiencias de C3 o C5) y los sujetos que están recibiendo tratamientos que inhiben la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) tienen un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por *Neisseria meningitidis* de los grupos A, C, W-135 e Y, incluso aunque desarrollen anticuerpos después de la vacunación con Menveo. Debido al riesgo de hematomas, Menveo no ha sido evaluado en personas con trombocitopenia, trastornos hemorrágicos o que se encuentran bajo tratamiento con anticoagulantes. La relación riesgo-beneficio para personas en riesgo de hematoma tras una inyección intramuscular ha de ser evaluada por profesionales sanitarios. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Menveo se puede administrar de forma concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: hepatitis A y B monovalente y combinada, fiebre amarilla, fiebre tifoidea (polisacárido Vi), encefalitis japonesa, rabia y meningococo del grupo B (Bexsero). En adolescentes (de 11 a 18 años de edad), Menveo ha sido evaluado en dos estudios de coadministración con la vacuna Tdap (tétanos, difteria reducida y tos ferina acelular) adsorbida sola o en combinación con la vacuna recombinante cuadrivalente contra el virus de papiloma humano (VPH) (tipos 6, 11, 16 y 18), las cuales toleran dicha coadministración. No existieron indicios de un aumento de frecuencia de la reactividad o de cambio en el perfil de seguridad de las vacunas en ninguno de los estudios. Las respuestas humorales a Menveo o a los componentes de las vacunas contra la difteria, el tétanos o el VPH no se vieron afectadas de manera negativa por la coadministración. La administración de Menveo un mes después de la Tdap dio como resultado respuestas séricas al serogrupo W-135 considerablemente inferiores. Dado que no se produjo ningún efecto directo en la tasa de seroprotección, en este momento se desconocen las consecuencias clínicas. Hubo indicios de cierta supresión de la respuesta humoral a dos de los tres antígenos de tos ferina. Se desconoce la relevancia clínica de dicha observación. Tras la vacunación, más del 97% de los sujetos mostraba títulos de tos ferina detectables frente a los tres antígenos de tos ferina. Para niños de 2 a 10 años de edad, no existen datos disponibles para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de otras vacunas infantiles cuando se administran de forma concomitante con Menveo. La administración concomitante de Menveo y otras vacunas, aparte de las nombradas anteriormente, no ha sido estudiada. Las vacunas concomitantes han de ser administradas siempre en distintos lugares de inyección y, preferiblemente, en miembros opuestos. Debería comprobarse si las reacciones adversas podrían verse intensificadas por la coadministración. Si el receptor de una vacuna se está sometiendo a un tratamiento inmunodepresor, podría darse una disminución de la respuesta inmunitaria. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** No existen suficientes datos clínicos disponibles sobre la exposición durante la gestación. Según estudios no-clínicos, Menveo no tuvo efectos perjudiciales directos o indirectos en lo que respecta al embarazo, al desarrollo embrionario / fetal, al parto o al desarrollo postnatal. Teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* de los serogrupos A, C, W-135 e Y, el embarazo no debería impedir la vacunación en el caso de que el riesgo de exposición esté claramente definido. A pesar de que los datos clínicos disponibles sobre el uso de Menveo durante la lactancia son insuficientes, es poco probable que los

anticuerpos excretados en la leche pudieran ser dañinos para el lactante. Por ello, es posible el uso de Menveo durante la lactancia. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se ha llevado a cabo ningún estudio relativo a los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han descrito pocos casos de mareos tras la vacunación. Esto podría afectar de forma temporal a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas.** Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad en función de la frecuencia. Las frecuencias se definen de esta manera: Muy frecuentes: (≥ 1/10) Frecuentes: (≥ 1/100 a < 1/10) Poco frecuentes: (≥ 1/1.000 a < 1/100) Raras: (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) Muy raras: (< 1/10.000) Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) **Reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos Niños de 2 a 10 años de edad** En total 3.464 sujetos de entre 2 y 10 años fueron expuestos a Menveo en ensayos clínicos ya finalizados. La caracterización del perfil de seguridad de Menveo en niños de 2 a 10 años de edad se basa en datos procedentes de cuatro ensayos clínicos en los cuales 3.181 sujetos recibieron Menveo. Las reacciones adversas más frecuentes durante los ensayos clínicos normalmente persistieron durante uno o dos días y no fueron graves. Las reacciones adversas fueron: Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: trastornos de la alimentación. Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: somnolencia, cefalea. Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: erupción cutánea. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: migraja, artralgia. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy frecuentes: irritabilidad, malestar general, dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, (≤ 50 mm), induración en el lugar de la inyección (≤ 50 mm). Frecuentes: eritema en el lugar de la inyección (>50mm), induración en el lugar de la inyección (>50mm), escalofríos, fiebre ≥ 38°C. Poco frecuentes: prurito en el lugar de la inyección. Sujetos de entre 11 y 65 años de edad La caracterización del perfil de seguridad de Menveo en adolescentes y adultos se basa en datos procedentes de cinco ensayos clínicos aleatorizados y controlados en los que participaron 6.401 sujetos (de 11 a 65 años de edad) a los que se administró Menveo. Del total de vacunados, el 58,9%, 16,4%, 21,3% y 3,4% se encontraban en los grupos de 11-18, 19-34, 35-55 y 56-65 años, respectivamente. Los dos estudios primarios de seguridad fueron ensayos aleatorizados y comparativos con tratamiento activo que involucraron a participantes de entre 11 y 55 años (N=2.663) y de entre 19 y 55 años (N=1.606), respectivamente. La incidencia y gravedad de cualquier reacción, ya fuera local, sistémica o de otro tipo, fueron, generalmente, similares en todos los grupos de Menveo de todos los estudios y dentro de los grupos de adolescentes y adultos. El perfil de reactividad y la frecuencia de acontecimientos adversos en los sujetos de entre 56 y 65 años a los que se administró Menveo (N=216) fueron parecidos a los observados en los sujetos vacunados con Menveo de entre 11 y 55 años. Las reacciones adversas locales y sistémicas más comunes observadas en los ensayos clínicos fueron el dolor en el lugar de la inyección y la cefalea. La lista que se incluye a continuación indica las reacciones adversas referidas en tres ensayos clínicos fundamentales y en dos de apoyo, organizadas según la clase de órgano o sistema. En general, los efectos secundarios más frecuentes que se describieron durante los ensayos clínicos duraron de uno a dos días y no fueron graves. Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: cefalea. Poco frecuentes: mareos. Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: náusea. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: erupción cutánea. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy frecuentes: migraja Frecuentes: artralgia. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Muy frecuentes: dolor, eritema (≤ 50 mm) o induración (≤ 50 mm) en el lugar de la inyección y malestar general. Frecuentes: eritema (> 50 mm) o induración (> 50 mm) en el lugar de la inyección, fiebre ≥ 38°C y escalofríos. Poco frecuentes: prurito en la zona de inyección. En el grupo de adolescentes, la seguridad y tolerabilidad de la vacuna se mostraron favorables en relación con la Tdap y no cambiaron de forma sustancial con la administración concomitante o secuencial de otras vacunas. **Experiencia tras la comercialización (todos los grupos de edades)** Trastornos del sistema inmunológico: Frecuencia no conocida: hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. Trastornos del sistema nervioso: Frecuencia no conocida: convulsión tónica, convulsión febril, síncope. Trastornos del oído y del laberinto: Frecuencia no conocida: vértigo. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuencia no conocida: celulitis en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, incluida la hinchazón extensa del miembro inyectado. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, www.notificaram.es. **4.9. Sobredosis.** No se han notificado casos de sobredosis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vacunas meningocócicas; código ATC: J07AH08. Inmunogenicidad La eficacia de Menveo se ha calculado mediante la medición de la producción de anticuerpos anticapsulares específicos para cada serogrupo con actividad bactericida. Se calculó la actividad bactericida sérica (SBA, por sus siglas en inglés) mediante el uso de suero humano como fuente de complemento exógeno (hSBA). El hSBA fue el correlato original de la protección frente a la enfermedad meningocócica. Se evaluó la inmunogenicidad en ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos y comparativos con tratamiento activo en los que participaron niños (de 2 a 10 años), adolescentes (11-18 años), adultos (19-55 años) y adultos de mayor edad (56-65 años). Inmunogenicidad en niños de 2 a 10 años En el estudio fundamental V59P20, se comparó la inmunogenicidad de Menveo con ACWY-D. Se vacunó a 1.170 niños con Menveo y 1.161 recibieron la vacuna comparadora en las poblaciones por protocolo. En dos estudios de apoyo, V59P8 y V59P10, se comparó la inmunogenicidad de Menveo con la de ACWY-PS. En el estudio fundamental V59P20, aleatorizado, con enmascaramiento del observador, en el que los participantes fueron estratificados por edad (de 2 a 5 años y de 6 a 10 años), se comparó la inmunogenicidad de una dosis única de Menveo un mes después de la vacunación con una dosis única de ACWY-D. Los resultados sobre la inmunogenicidad un mes después de la vacunación con Menveo entre los sujetos de 2 a 5 años y de 6 a 10 años se resumen a continuación en la Tabla 1

**Tabla 1: Respuestas de anticuerpos séricos bactericidas un mes después de la vacunación con Menveo en los sujetos de 2 a 5 años y de 6 a 10 años de edad.**

Serogrupo	2-5 años		6-10 años	
	hSBA ≥ 1:8 (95% IC)	hSBA GMTs (95% IC)	hSBA ≥ 1:8 (95% IC)	hSBA GMTs (95% IC)
A	N = 606	N = 606	N = 551	N = 551
	72% (68, 75)	26 (22, 30)	77% (74, 81)	35 (29, 42)
C	N = 607	N = 607	N = 554	N = 554
	68% (64, 72)	18 (15, 20)	77% (73, 80)	36 (29, 45)
W-135	N = 594	N = 594	N = 542	N = 542
	90% (87, 92)	43 (38, 50)	91% (88, 93)	61 (52, 72)
Y	N = 593	N = 593	N = 545	N = 545
	76% (72, 79)	24 (20, 28)	79% (76, 83)	34 (28, 41)

En otro estudio aleatorizado, con enmascaramiento del observador (V59P8), niños estadounidenses fueron vacunados con una única dosis de Menveo (N=284) o de ACWY-PS (N=285). En los niños de 2 a 10 años de edad, así como en cada estrato de edad (2-5 y 6-10 años), la respuesta inmunitaria determinada a través del porcentaje de sujetos con respuesta sérica, hSBA ≥ 1:8 y las GMTs no solamente fue no inferior con respecto a la vacuna comparadora ACWY-PS, sino que todas fueron estadísticamente superiores al comparador para todos los serogrupos y todas las determinaciones inmunitarias un mes después de la vacunación. Un año después de la vacunación, Menveo continuó siendo estadísticamente superior a ACWY-PS para los serogrupos A, W-135 e Y, estimado a través del porcentaje de sujetos con hSBA ≥ 1:8 y GMTs. Menveo mostró no-inferioridad en estos criterios de valoración para el serogrupo C (Tabla 2). Se desconoce la relevancia clínica de las respuestas inmunitarias superiores después de la vacunación.

**Tabla 2: Inmunogenicidad de una dosis de Menveo o ACWY-PS en sujetos de 2 a 10 años de edad, determinada al mes y doce meses tras la vacunación.**

Serogrupo	1 mes tras la vacunación				12 meses tras la vacunación			
	hSBA ≥ 1:8 (95% IC)		hSBA GMTs (95% IC)		hSBA ≥ 1:8 (95% IC)		hSBA GMTs (95% IC)	
	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS
A	N = 280	N = 281	N = 280	N = 281	N = 253	N = 238	N = 253	N = 238
	79% (74, 84)	37% (31, 43)	36 (30, 44)	6,31 (5,21; 7,64)	23% (18, 29)	13% (9, 18)	3,88 (3,39; 4,44)	3 (2,61; 3,44)
C	N = 281	N = 283	N = 281	N = 283	N = 252	N = 240	N = 252	N = 240
	73% (68, 78)	54% (48, 60)	26 (21, 34)	15 (12, 20)	53% (47, 59)	44% (38, 51)	11 (8,64; 13)	9,02 (7,23; 11)
W-135	N = 279	N = 282	N = 279	N = 282	N = 249	N = 237	N = 249	N = 237
	92% (88, 95)	66% (60, 71)	60 (50, 71)	14 (12, 17)	90% (86, 94)	45% (38, 51)	42 (35, 50)	7,57 (6,33; 9,07)
Y	N = 280	N = 282	N = 280	N = 282	N = 250	N = 239	N = 250	N = 239
	88% (83, 91)	53% (47, 59)	54 (44, 66)	11 (9,29; 14)	77% (71, 82)	32% (26, 38)	27 (22, 33)	5,29 (4,34; 6,45)

En un estudio (V59P10) aleatorizado, con enmascaramiento del observador, realizado en Argentina, los niños fueron vacunados con una única dosis de Menveo (N=949) o ACWY-PS (N=551). La inmunogenicidad fue evaluada en un subconjunto de 150 sujetos en cada grupo de la vacuna. La respuesta inmunitaria observada en los niños de 2 a 10 años de edad fue muy similar a la observada en el estudio V59P8 mostrado anteriormente: la respuesta inmunitaria a Menveo 1 mes después de la vacunación, estimada a través del porcentaje de sujetos con respuesta sérica, hSBA ≥ 1:8 y GMTs, fue no inferior en comparación con ACWY-PS. Se realizó un estudio aleatorizado, con enmascaramiento del observador (V59P7) en niños de 12 a 59 meses de edad en Finlandia y Polonia. Un total de 199 sujetos de 2 a 5 años de edad fueron incluidos en el grupo de la población de inmunogenicidad de Menveo por protocolo y 81 sujetos de 3 a 5 años de edad fueron incluidos en el grupo de ACWY-PS. Un mes después de la primera vacunación, los porcentajes de sujetos con hSBA ≥ 1:8 fueron consistentemente superiores en el grupo de Menveo para los cuatro serogrupos (63% frente al 39%, 46% frente al 39%, 78% frente al 59%, y 65% frente al 57% para Menveo en comparación con ACWY-PS para los serogrupos A, C, W-135, e Y, respectivamente). En un estudio aleatorizado, con enmascaramiento del observador (V59\_57), realizado en Estados Unidos, se comparó la inmunogenicidad de una serie de 2 dosis y una dosis única en niños de 2 a 5 años y de 6 a 10 años de edad (N=715). Al inicio del estudio, el porcentaje de sujetos con hSBA ≥ 1:8 en los dos estratos de edad era del 1%-5% para el serogrupo A, del 13%-28% para el serogrupo C, del 42%-64% para el serogrupo W-135 y del 6%-19% para el serogrupo Y. Un mes después de la última vacunación, el porcentaje de sujetos con hSBA ≥ 1:8 en el grupo con 2 dosis y en el grupo con una dosis única en los dos estratos de edad era el siguiente: 90%-95% frente a 76%-80% para el serogrupo A, 98%-99% frente a 76%-87% para el serogrupo C, 99% frente a 93%-96% para el serogrupo W-135 y 96% frente a 65%-69% para el serogrupo Y. Las GMTs fueron más elevadas en el grupo con 2 dosis que el grupo con una dosis única 1 mes después de la vacunación en ambos estratos de edad; no obstante, esta diferencia fue menos pronunciada en el estrato de mayor edad. Un año después de la vacunación, los porcentajes de sujetos con hSBA ≥ 1:8 tras la serie de 2 dosis y la dosis única fueron más bajos que 1 mes después de la vacunación (30% después de la serie de 2 dosis, 11%-20% después de la dosis única para el serogrupo A; 61%-81% y 41%-55% para el serogrupo C; 92%-94% y 90%-91% para el serogrupo W-135; 67%-75% y 57%-65% para el serogrupo Y). Las diferencias entre las GMTs de hSBA del grupo con 2 dosis y las del grupo con una dosis única 1 año después de la vacunación fueron inferiores a las observadas 1 mes después de la vacunación. Se desconoce el beneficio clínico de una serie de vacunación de 2 dosis en los niños de 2 a 10 años de edad. *Persistencia de la respuesta inmunitaria y respuesta a la dosis de refuerzo en niños de 2 a 10 años de edad* La persistencia de anticuerpos a los 5 años de la vacunación primaria se evaluó en el estudio V59P20E1, que fue una ampliación del estudio V59P20. Se observó persistencia de anticuerpos frente a los serogrupos C, W-135 e Y; los porcentajes de sujetos con hSBA ≥ 1:8 fueron del 32% y el 56% frente al serogrupo C en los sujetos de 2-5 y 6-10 años de edad, respectivamente, del 74% y el 80% frente al serogrupo W-135 y del 48% y el 53% frente al serogrupo Y. Las GMTs fueron, respectivamente, de 6,5 y 12 para el serogrupo C, de 19 y 26 para el serogrupo W-135 y de 8,13 y 10 para el serogrupo Y. En lo que respecta al serogrupo A, el 14% y el 22% de los sujetos de 2-5 y 6-10 años de edad, respectivamente, presentaron un hSBA ≥ 1:8 (GMTs de 2,95 y 3,73). Los niños también recibieron una dosis de refuerzo de Menveo 5 años después de la vacunación primaria con una dosis única. Todos los sujetos de ambos grupos de edades presentaron un hSBA ≥ 1:8 en todos los serogrupos, con títulos de anticuerpos varias veces superiores a los observados tras la vacunación primaria (Tabla 3). **Tabla 3: Persistencia de respuestas inmunitarias 5 años después de la vacunación primaria con Menveo y de respuestas inmunitarias 1 mes después de una dosis de refuerzo entre sujetos de 2 a 5 años y de 6 a 10 años de edad en el momento de la vacunación primaria.**

Serogrupo	2-5 años				6-10 años			
	Persistencia a los 5 años		1 mes después de la dosis de refuerzo		Persistencia a los 5 años		1 mes después de la dosis de refuerzo	
	hSBA ≥ 1:8 (95% IC)	GMTs de hSBA (95% IC)	hSBA ≥ 1:8 (95% IC)	GMTs de hSBA (95% IC)	hSBA ≥ 1:8 (95% IC)	GMTs de hSBA (95% IC)	hSBA ≥ 1:8 (95% IC)	GMTs de hSBA (95% IC)
A	N = 96	N = 96	N = 95	N = 95	N = 64	N = 64	N = 60	N = 60
	14% (7, 22)	2,95 (2,42; 3,61)	100% (96, 100)	361 (299, 436)	22% (13, 34)	3,73 (2,74; 5,06)	100% (94, 100)	350 (265, 463)
C	N = 96	N = 96	N = 94	N = 94	N = 64	N = 64	N = 60	N = 60
	32% (23, 43)	6,5 (4,75; 8,9)	100% (96, 100)	498 (406, 610)	56% (43, 69)	12 (7,72; 19)	100% (94, 100)	712 (490, 1.036)
W-135	N = 96	N = 96	N = 95	N = 95	N = 64	N = 64	N = 60	N = 60
	74% (64, 82)	19 (14, 25)	100% (96, 100)	1.534 (1.255, 1.873)	80% (68, 89)	26 (18, 38)	100% (94, 100)	1.556 (1.083, 2.237)
Y	N = 96	N = 96	N = 94	N = 94	N = 64	N = 64	N = 59	N = 59
	48% (38, 58)	8,13 (6,11; 11)	100% (96, 100)	1.693 (1.360, 2.107)	53% (40, 66)	10 (6,51; 16)	100% (94, 100)	1.442 (1.050, 1.979)

**Inmunogenicidad en sujetos de 11 años de edad y mayores** Durante el estudio fundamental (V59P13), se administró a los adolescentes o adultos una dosis de Menveo (N=2.649) o la vacuna ACWY-D para la comparación (N=875). Se obtuvieron sueros tanto antes como 1 mes después de la vacunación. En otro estudio (V59P6) realizado en 524 adolescentes, se comparó la inmunogenicidad de Menveo con la de la vacuna ACWY-PS. **Inmunogenicidad en adolescentes** En la población de 11

a 18 años del estudio fundamental, V59P13, se realizó una comparación de la inmunogenicidad de una sola dosis de Menveo un mes después de la vacunación con ACWY-D. En la Tabla 4 se muestra un resumen de los resultados de inmunogenicidad tras un mes desde la aplicación de Menveo.

**Tabla 4: Respuestas de anticuerpos séricos bactericidas un mes después de la vacunación con Menveo en sujetos de 11-18 años.**

Serogrupo	N	GMT (95% IC)	hSBA ≥ 1:8 (95% IC)
A	1.075	29 (24, 35)	75% (73, 78)
C	1.396	50 (39, 65)	85% (83, 87)
W-135	1.024	87 (74, 102)	96% (95, 97)
Y	1.036	51 (42, 61)	88% (85, 90)

En el subconjunto de sujetos con edades comprendidas entre los 11 y los 18 que se mostraron seronegativos al inicio del estudio (hSBA < 1:4), la proporción de personas que alcanzaron un hSBA ≥ 1:8 después de una dosis de Menveo fue la siguiente: serogrupo A 75% (780/1.039); serogrupo C 80% (735/923); serogrupo W-135 94% (570/609); serogrupo Y 81% (510/630). En el estudio de no inferioridad, V59P6, se analizó la inmunogenicidad en un grupo de adolescentes de entre 11 y 17 años, que habían sido aleatorizados para recibir Menveo o ACWY-PS. Se demostró que Menveo no era inferior a la vacuna ACWY-PS para los cuatro serogrupos (A, C, W-135 e Y) de acuerdo con la respuesta al suero, las proporciones que consiguieron hSBA ≥ 1:8 y (GMT).

**Tabla 5: Inmunogenicidad de una dosis de Menveo o ACWY-PS en adolescentes según el cálculo realizado un mes después de la vacunación.**

Serogrupo	hSBA ≥ 1:8 (95% IC)		GMTs de hSBA (95% IC)	
	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS
A	N = 140	N = 149	N = 140	N = 149
	81% (74, 87)	41% (33, 49)	33 (25, 44)	7,31 (5,64; 9,47)
C	N = 140	N = 147	N = 140	N = 147
	84% (77, 90)	61% (53, 69)	59 (39, 89)	28 (19, 41)
W-135	N = 138	N = 141	N = 138	N = 141
	91% (84, 95)	84% (77, 89)	48 (37, 62)	28 (22, 36)
Y	N = 139	N = 147	N = 139	N = 147
	95% (90, 98)	82% (75, 88)	92 (68, 124)	35 (27, 47)

Trascurrido un año tras la vacunación en estos mismos sujetos, comparados con la ACWY-PS, una proporción más alta de vacunados con Menveo presentaron hSBA ≥ 1:8 para los serogrupos C, W-135, e Y, con resultados comparables en el caso del serogrupo A. Se observaron hallazgos similares en la comparación de las GMTs de hSBA. *Persistencia de la respuesta inmunitaria y respuesta a la dosis de refuerzo en adolescentes* En el estudio V59P13E1 se evaluó la persistencia de respuestas inmunitarias frente a los serogrupos A, C, W-135 e Y a los 21 meses, 3 años y 5 años de la vacunación primaria entre sujetos con edades comprendidas entre los 11 y los 18 años en el momento de la vacunación. El porcentaje de sujetos con un hSBA ≥ 1:8 se mantuvo constante frente a los serogrupos C, W-135 e Y entre los 21 meses y los 5 años siguientes a la vacunación en el grupo con Menveo, y disminuyó ligeramente con el tiempo frente al serogrupo A (Tabla 6). A los 5 años de la vacunación primaria, el porcentaje de sujetos con un hSBA ≥ 1:8 era significativamente más alto en el grupo con Menveo que en el grupo de referencia sin vacunación previa frente a los cuatro serogrupos.

**Tabla 6: Persistencia de respuestas inmunitarias aproximadamente 21 meses, 3 años y 5 años después de la vacunación con Menveo (los sujetos tenían entre 11 y 18 años de edad en el momento de la vacunación).**

Serogrupo	Punto temporal	Porcentajes de sujetos con hSBA ≥ 1:8		GMTs de hSBA	
		Menveo	Menveo	Menveo	Menveo
A		N=100	N=100		
	21 meses	45 (35, 55)	6,57 (4,77-9,05)		
	3 años	38 (28, 48)	5,63 (3,97-7,99)		
C		N=100	N=100		
	21 meses	61 (51, 71)	11 (8,12-15)		
	3 años	68 (58, 77)	16 (11-25)		
W-135		N=99	N=99		
	21 meses	86 (77, 92)	18 (14-25)		
	3 años	85 (76, 91)	31 (21-46)		
Y		N=99	N=99		
	21 meses	71 (61, 80)	14 (10-19)		
	3 años	69 (59, 78)	14 (9,68-20)		

Se administró una dosis de refuerzo de Menveo 3 años después de la vacunación primaria con Menveo o ACWY-D. Ambos grupos mostraron una respuesta consistente a la dosis de refuerzo de Menveo un mes después de la vacunación (el 100% de los sujetos presentó un hSBA ≥ 1:8 en todos los serogrupos) y dicha respuesta persistió en gran medida durante los 2 años siguientes a la dosis de refuerzo en el caso de los serogrupos C, W-135 e Y (entre un 87% y un 100% de los sujetos presentó un hSBA ≥ 1:8 en todos los serogrupos). Se observó un pequeño descenso en los porcentajes de sujetos con un hSBA ≥ 1:8 frente al serogrupo A, aunque dichos porcentajes siguieron siendo elevados (entre un 77% y un 79%). Las GMTs disminuyeron con el tiempo conforme a lo esperado, pero siguieron siendo entre 2 y 8 veces mayores que los valores anteriores a la dosis de refuerzo (Tabla 8). En el estudio V59P6E1, el porcentaje de receptores de Menveo con un hSBA ≥ 1:8 un año después de la vacunación siguió siendo significativamente mayor que el de los receptores de ACWY-PS frente a los serogrupos C, W-135 e Y, y similar entre los dos grupos del estudio frente al serogrupo A. Las GMTs de hSBA para los serogrupos W-135 e Y fueron más elevadas entre los receptores de Menveo. A los 5 años de la vacunación, el porcentaje de receptores de Menveo con un hSBA ≥ 1:8 siguió siendo significativamente mayor que el de los receptores de ACWY-PS para los serogrupos C e Y. En el caso de los serogrupos W-135 e Y, se observaron GMTs de hSBA más elevadas (Tabla 7).

**Tabla 7: Persistencia de respuestas inmunitarias aproximadamente 12 meses y 5 años después de la vacunación con Menveo y ACWY-PS (los sujetos tenían entre 11 y 18 años de edad en el momento de la vacunación).**

Serogrupo	Punto temporal	Porcentajes de sujetos con hSBA ≥ 1:8			GMTs de hSBA		
		Menveo	ACWY-PS	Valor de p Menveo frente a ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS	Valor de p Menveo frente a ACWY-PS
A	12 meses	41% (27, 56)	43% (28, 59)	0,73	5,19 (3,34; 8,09)	6,19 (3,96; 9,66)	0,54
	5 años	30% (18, 45)	44% (30, 59)	0,15	5,38 (3,29; 8,78)	7,75 (4,83; 12)	0,24
C	12 meses	82% (68, 91)	52% (37, 68)	< 0,001	29 (15, 57)	17 (8,55; 33)	0,22
	5 años	76% (62, 87)	62% (47, 75)	0,042	21 (12, 37)	20 (12, 35)	0,92
W-135	12 meses	92% (80, 98)	52% (37, 68)	< 0,001	41 (26, 64)	10 (6,41; 16)	< 0,001
	5 años	72% (58, 84)	56% (41, 70)	0,093	30 (18, 52)	13 (7,65; 22)	0,012
Y	12 meses	78% (63, 88)	50% (35, 65)	0,001	34 (20, 57)	9,28 (5,5; 16)	< 0,001
	5 años	76% (62, 87)	50% (36, 64)	0,002	30 (18, 49)	8,25 (5,03; 14)	< 0,001

Se administró una dosis de refuerzo de Menveo 5 años después de la vacunación primaria con Menveo o ACWY-PS. Siete días después de la dosis de refuerzo, entre el 98% y el 100% de los sujetos que habían recibido Menveo anteriormente y entre el 73% y el 84% de los sujetos que habían recibido ACWY-PS alcanzaron un hSBA ≥ 1:8 frente a los serogrupos A, C, W-135 e Y. Un mes después de la vacunación, los porcentajes de sujetos con un hSBA ≥ 1:8 eran de entre el 98% y el 100% y de entre el 84% y el 96%, respectivamente. También se observó un aumento significativo de las GMTs de hSBA frente a los cuatro serogrupos a los 7 y a los 28 días de la dosis de refuerzo (Tabla 8).

**Tabla 8: Respuesta a la dosis de refuerzo: respuestas de anticuerpos bactericidas a la dosis de refuerzo de Menveo administrada a los 3 o 5 años de la vacunación primaria con Menveo o ACWY-PS en sujetos con edades comprendidas entre los 11 y los 17 años.**

Serogrupo	Punto temporal	Porcentajes de sujetos con hSBA ≥ 1:8			GMTs de hSBA		
		V59P13E1 (3 años después de la vacunación)		V59P6E1 (5 años después de la vacunación)	V59P13E1 (3 años después de la vacunación)		V59P6E1 (5 años después de la vacunación)
		Menveo	Menveo	ACWY-PS	Menveo	Menveo	ACWY-PS
A	Antes de la dosis de refuerzo	N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49
	7 días	21% (10, 37)	29% (17, 43)	43% (29, 58)	2,69 (1,68; 4,31)	5,16 (3,46; 7,7)	7,31 (4,94; 11)
	28 días	100% (92, 100)	98% (89, 100)	94% (83, 99)	326 (215, 494)	819 (514, 1305)	147 (94, 232)
	2 años	79% (63, 90)	-	-	22 (12, 41)	-	-
	Antes de la dosis de refuerzo	N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49
C	7 días	55% (39, 70)	78% (63, 88)	61% (46, 75)	16 (8,66; 31)	20 (13, 33)	19 (12, 31)
	28 días	100% (92, 100)	100% (93, 100)	84% (70, 93)	597 (352, 1014)	1217 (717, 2066)	51 (30, 86)
	2 años	95% (84-99)	-	-	124 (62-250)	-	-
	Antes de la dosis de refuerzo	N=41	N=49	N=49	N=41	N=49	N=49
	7 días	88% (74, 96)	73% (59, 85)	55% (40, 69)	37 (21, 65)	29 (17, 49)	12 (7,02; 19)
W-135	7 días	-	100% (93, 100)	84% (70, 93)	-	1685 (1042, 2725)	34 (21, 54)
	28 días	100% (91, 100)	100% (93, 100)	92% (80, 98)	673 (398, 1137)	1644 (1090, 2481)	47 (32, 71)
	2 años	100% (91, 100)	-	-	93 (58, 148)	-	-
	Antes de la dosis de refuerzo	N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49
	7 días	74% (58, 86)	78% (63, 88)	51% (36, 66)	14 (8,15; 26)	28 (18, 45)	7,8 (4,91; 12)
Y	7 días	-	98% (89, 100)	76% (61, 87)	-	2561 (1526, 4298)	21 (13, 35)
	28 días	100% (92, 100)	100% (93, 100)	96% (86, 100)	532 (300, 942)	2092 (1340, 3268)	63 (41, 98)
	2 años	95% (84, 99)	-	-	55 (30, 101)	-	-

**Inmunogenicidad en adultos** En el ensayo fundamental de inmunogenicidad, V59P13, se evaluaron las respuestas inmunitarias de adultos con edades comprendidas entre los 19 y los 55 años. En la Tabla 9 se presentan los resultados. En el subconjunto de sujetos con edades comprendidas entre los 19 y los 55, que se mostraron seronegativos al inicio del estudio, la proporción de personas que alcanzó un hSBA ≥ 1:8 después de una dosis de Menveo fue la siguiente: serogrupo A 67% (582/875); serogrupo C 71% (401/563); serogrupo W-135 82% (131/160); y serogrupo Y 66% (173/263).

**Tabla 9: Respuestas de anticuerpos bactericidas en suero tras un mes desde la vacunación con Menveo en sujetos de 19 a 55 años.**

Serogrupo	n	GMT (95% IC)	hSBA ≥ 1:8 (95% IC)
A	963	31 (27, 36)	69% (66, 72)
C	902	50 (43, 59)	80% (77, 83)
W-135	484	111 (93, 132)	94% (91, 96)
Y	503	44 (37, 52)	79% (76, 83)

La aparición de la respuesta inmunitaria tras la vacunación primaria con Menveo en sujetos sanos con edades comprendidas entre los 18 y los 22 años se evaluó en el estudio V59P6E1. Siete días después de la vacunación, el 64% de los sujetos alcanzaron un hSBA ≥ 1:8 frente al serogrupo A y entre el 88% y el 90% de los sujetos presentaron anticuerpos bactericidas frente a los serogrupos C, W-135 e Y. Un mes después de la vacunación, entre el 92% y el 98% de los sujetos presentaron un hSBA ≥ 1:8 frente a los serogrupos A, C, W-135 e Y. También se observó una respuesta inmunitaria consistente, medida por las GMTs de hSBA, frente a todos los serogrupos a los 7 días (GMTs entre 34 y 70) y a los 28 días (GMTs entre 79 y 127) de la vacunación con una dosis única. **Inmunogenicidad en adultos de más edad** La inmunogenicidad comparativa de Menveo frente a ACWY-PS fue evaluada en sujetos con edades de entre 56 y 65 años en el estudio V59P17. La proporción de sujetos con hSBA ≥ 1:8 no fue inferior a la vacuna ACWY-PS para todos los serogrupos, y fue estadísticamente superior para los grupos A e Y (Tabla 10).

**Tabla 10: Inmunogenicidad de una dosis de Menveo o ACWY-PS en adultos de 56 a 65 años según el cálculo realizado un mes después de la vacunación.**

Serogrupo	Menveo hSBA ≥ 1:8 (95% IC)	ACWY-PS hSBA ≥ 1:8 (95% IC)
A	N= 83	N= 41
	87% (78, 93)	63% (47, 78)
C	N= 84	N= 41
	90% (82, 96)	83% (68, 93)
W-135	N= 82	N= 39
	94% (86, 98)	95% (83, 99)
Y	N= 84	N= 41
	88% (79, 94)	68% (52, 82)

**Datos disponibles en niños de 2 a 23 meses de edad** La inmunogenicidad de Menveo en niños de 2 a 23 meses de edad fue evaluada en varios estudios. Aunque un alto porcentaje de sujetos alcanzaron títulos de hSBA por encima de 1:8 tras series de 4 dosis de Menveo, con porcentajes inferiores en estudios de series de dos dosis y de una sola dosis, Menveo se comparó con otra vacuna meningocócica en solo un estudio pivotal, donde no se pudo proporcionar una respuesta al menos equivalente a una vacuna conjugada monovalente del serotipo C (después de una sola dosis a la edad de 12 meses). Los datos disponibles actualmente no son suficientes para establecer la eficacia de Menveo en niños menores de 2 años de edad. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** No procede. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para la reproducción y el desarrollo. En las pruebas realizadas en animales de laboratorio, no se observaron reacciones adversas en conejos que acababan de dar a luz o en su descendencia hasta el día 29 después del parto. No se apreciaron efectos en la fertilidad de conejos hembras que recibieron Menveo antes del apareamiento y durante la gestación. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Polvo Sacarosa. Potasio dihidrógeno fosfato. **Solución inyectable** Sodio dihidrógeno fosfato monohidrato. Cloruro de sodio. Agua para preparaciones inyectables. **6.2. Incompatibilidades.** Este medicamento no se debe mezclar con otros, excepto con aquellos mencionados en la sección 6.6 **6.3. Periodo de validez.** 3 años. Tras la reconstitución, el medicamento debe ser usado de forma inmediata. No obstante, se ha demostrado la estabilidad química y física tras la reconstitución durante 8 horas por debajo de los 25° C. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2° C y 8° C). No congelar. Conservar los viales en el embalaje original con el fin de protegerlos 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 vial (vidrio tipo I) con un tapón (caucho de butilo con superficie recubierta de fluoropolímero) y solución en vial (vidrio tipo I) con un tapón (caucho butilo). Tamaño de envase de una dosis (2 viales) o cinco dosis (10 viales). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Menveo ha de ser preparado para la administración mediante la reconstitución del polvo del vial con la solución del otro vial. **El contenido de los dos diferentes viales (MenA polvo y MenCWY solución) se debe mezclar antes de la vacunación, con lo que se obtiene 1 dosis de 0,5 ml.** Es necesario inspeccionar visualmente los componentes de la vacuna antes y después de la reconstitución. Extraer todo el contenido del vial con la solución usando una jeringa y una aguja adecuada (21G, 40 mm de longitud o 21G, 1 ½ pulgadas de longitud) e inyectarlo en el vial con el polvo para reconstituir el componente de conjugado MenA. Invertir y agitar el vial enérgicamente y a continuación extraer 0,5 ml del producto reconstituido. Es necesario tener en cuenta que es normal que una pequeña cantidad de líquido permanezca en el vial después de la extracción de la dosis. Tras la reconstitución, la vacuna es una solución transparente, de incolora a ligeramente amarilla, sin partículas extrañas visibles. En caso de que se observe alguna partícula extraña y/o una variación del aspecto físico, hay que desechar la vacuna. Antes de la inyección, cambiar la aguja por una adecuada para la administración. Es necesario asegurarse de que no hay burbujas de aire en la jeringuilla antes de inyectar 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. TÍTULO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** GSK Vaccines S.R.L. Via Fiorentina 1 53100 Siena, Italia **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/10/614/002 EU/1/10/614/003 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 15 de marzo de 2010. Fecha de la última renovación: 4 de diciembre de 2014. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 29/05/2019. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu> **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Sin cupón precinto. Menveo 1 vial de polvo liofilizado + 1 vial de disolvente P.V.P. 52,54 e P.V.P. IA 54,64 €.

**Recomendaciones del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.<sup>1,2</sup>**

Desde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud se acordaron recientemente las recomendaciones de vacunación frente a meningococo B y meningococo de serogrupos A, C, W e Y (con vacuna tetravalente) a los siguientes grupos de riesgo:

- Asplenia anatómica o disfunción esplénica grave.
- Deficiencias del sistema de complemento.
- Tratamiento con *anti-tumorales*.
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Padecimiento anterior de enfermedad meningocócica invasiva.
- Personal de laboratorio expuesto a meningococo.
- En caso de agrupaciones de casos (brotes) u otras situaciones en las que las autoridades sanitarias lo considerasen necesario. En las personas con infección por el VIH se recomienda la utilización de vacuna tetravalente (frente a serogrupos A, C, W e Y).

La Comisión de Salud Pública reunida a fecha de 14 de marzo de 2019, acordó introducir la vacuna tetravalente frente a meningococo de forma sistemática en población adolescente. Se sustituirá la vacunación actual a los 12 años de edad con vacuna frente a meningococo C por vacuna tetravalente frente a meningococo por serogrupos A, C, W e Y. Esta sustitución se llevará a cabo de forma gradual debiendo estar implementada en todo el territorio a lo largo de 2020. Además de la captación activa y vacunación de varias cohortes de adolescentes y adultos jóvenes durante 2-3 años para cubrir la población hasta los 18 años de edad.<sup>3</sup>

**1. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.** Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Acceso febrero 2020. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo\\_todas\\_las\\_edades.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf) **2. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.** Preguntas y Respuestas sobre la vacunación frente a la Meningitis. Acceso febrero 2020. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Preguntas\\_respuestas\\_Vacunacion\\_frente\\_meningitis.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Preguntas_respuestas_Vacunacion_frente_meningitis.pdf) **3. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.** Acuerdo alcanzado en la comisión de salud pública en relación a la Vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva. Acceso febrero 2020. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Acuerdo\\_CSP\\_Vacunacion\\_frente\\_meningitis.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Acuerdo_CSP_Vacunacion_frente_meningitis.pdf)

# FRENTE A LA EMI, NO TE LA JUEGUES



Vacuna meningocócica del grupo B  
(ADNr, de componentes, adsorbida)

**96%**  
de reducción  
de la incidencia.\*<sup>1</sup>



pueden  
**COADMINISTRARSE.**<sup>3,4</sup>



**MENVEO**

Vacuna conjugada frente al meningococo  
de los serogrupos A, C, W135 e Y.

**88%**  
de efectividad y una reducción  
total de la mortalidad con  
una sola dosis.<sup>#2</sup>

\*Entre la población elegible a la vacunación de 2 meses a 20 años en Saguenay-Lac-Saint-Jean (SLSJ), Quebec (Canadá). Resultando un impacto global de la campaña de vacunación en SLSJ en la reducción del riesgo de EMI por MenB en la cohorte vacunada del 86%, con una efectividad vacunal estimada del 79%.<sup>1</sup>

<sup>#2</sup>Entre jóvenes y adultos del servicio militar de las Fuerzas Armadas de Corea del Sur. Resultando efectiva para la protección frente a Men ACWY en viajeros, residencias de estudiantes, aglomeraciones y servicio militar.<sup>2</sup>

FICHAS TÉCNICAS Y RECOMENDACIONES OFICIALES EN EL INTERIOR.

**Bexsero.** Vacuna meningocócica del grupo B (ADNr, de componentes, adsorbida).  
Información de seguridad.<sup>3</sup>

#### Reacciones adversas:

**Lactantes y niños (hasta 10 años de edad):** Muy frecuentes: trastornos de alimentación, tendencia al sueño, llanto inusual, cefalea, diarrea, vómitos (poco frecuentes después de la dosis de recuerdo), erupción (niños pequeños de 12 a 23 meses, poco frecuente después de la dosis de recuerdo), artralgia, fiebre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), dolor agudo a la presión en el lugar de la inyección (incluyendo dolor intenso en el lugar de la inyección definido como llanto cuando se mueve la extremidad en la que se administró la inyección), eritema, hinchazón e induración en el lugar de la inyección, irritabilidad.

**Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos:** Muy frecuentes: cefalea, náuseas, hinchazón, induración, eritema y dolor agudo en el lugar de la inyección (incluyendo dolor intenso en la zona de inyección definido como dolor que impide realizar la actividad diaria normal), malestar general, mialgia, artralgia.

Consultar Ficha Técnica de Bexsero para información adicional sobre las contraindicaciones, precauciones y reacciones adversas.

**MENVEO.** Vacuna conjugada contra meningococo de los serogrupos A, C, W135 e Y. Información de seguridad.<sup>4</sup>

#### Reacciones adversas:

**Niños de 2 a 10 años de edad:** Muy frecuentes: somnolencia, cefalea, irritabilidad, malestar general, dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, ( $\leq 50$  mm), induración en el lugar de la inyección ( $\leq 50$  mm).

**Sujetos de entre 11 y 65 años de edad:** Muy frecuentes: cefalea, náusea, mialgia, dolor, eritema ( $\leq 50$  mm) o induración en el lugar de la inyección ( $\leq 50$  mm), malestar general.

Consultar Ficha Técnica de Menveo para información adicional sobre las contraindicaciones, precauciones y reacciones adversas.

**Referencias:** 1. Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, *et al.* Impact of a mass vaccination campaign against Serogroup B meningococcal disease in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of Quebec four years after its launch. *Vaccine* 2019;37:4243-4245. 2. Im JH, Woo H, Ha BM, *et al.* Effectiveness of a single dose of the quadrivalent meningococcal conjugate vaccine, MenACWY-CRM, in the Korean Armed Forces. *Vaccine* 2020;38:730-732. 3. Ficha Técnica Bexsero 03/2019. GSK. 4. Ficha Técnica Menveo 05/2019. GSK.