

# VOX paediatrica

ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ANDALUCÍA OCCIDENTAL Y EXTREMADURA  
Y  
PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ANDALUCÍA ORIENTAL CEUTA Y MELILLA

<http://www.spaoyex.es/>

Volumen 27 | Nº 2 | Diciembre 2020

## DESDE LA DIRECCIÓN

*Montserrat Antón Gamero*

## EDITORIAL

Síndromes de compresión vascular en niños

*Josefina Vicente Rueda*

## Vox en imagen

Síndrome del cascanueces: una causa infrecuente de hematuria

*Paula Pérez Naranjo, Elena Moya Sánchez, Jade García Espinosa*

## Nota clínica

Conceptos y manejo del síndrome de Wilkie

*Aurora Sánchez González, Carlos Cadaval Gallardo, María del Mar Moreno García, Juan Morcillo Azcarate, Alejandro Rodríguez Martínez*

## Original

Revisión de casos de craneosinostosis en los últimos 25 años

*Cintia Bermejo Fernández, Cristóbal Coronel Rodríguez, Sarah García Spencer, Mónica Rivero Garvía, Miguel Ángel Sánchez Romero, M<sup>a</sup> Cinta Guisado Rasco*

## Original

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. Descripción clínica y pronóstico tras el tratamiento prolongado

*Alejandra Mercado-Rodríguez, Katherine Flores-Rojas, Blai Morales-Romero, Mercedes Gil Campos*

## Original

Enfermedad por arañazo de gato en niños: serie de casos y revisión de la literatura

*Gloria Toledo Muñoz-Cobo, Rosario Mateos Checa, Claudia García Barrionuevo, Cecilia Calzada García-Mora, Pedro Márquez Mira, Borja Croche Santander.*

## Original

Transmisión vertical de la enfermedad de Chagas en España: consideraciones a tener en cuenta ante caso sospechoso o confirmado

*Alicia Martínez Sebastián, Laura Martínez Sebastián*

## Artículo especial

Alergia a proteínas de leche de vaca: situaciones concretas, restricción dietética materna y propuesta de manejo

*Rafael Martín-Masot, María Rocío Martín Moya, Laura García Soto, Víctor Manuel Navas-López*

## Vox en imagen

Signo de la cúpula en la perforación gástrica

*María Desamparados Villalba Pérez, Fernando Moya Domingo*

## INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES



# Comprometidos con la prevención de la obesidad infantil



## Nutribén innova®



**SIN ACEITE DE PALMA**

- BPL1** Enriquecida con  **$\alpha$ -lactoalbúmina**, proteína mayoritaria de la leche materna<sup>(1)</sup> ➔ **Mejor digestibilidad**<sup>(1,2)</sup>
- BPL1** **33%  $\beta$ -palmitato** ➔
  - Favorece la consistencia de las heces<sup>(3)</sup>
  - Mayor cantidad de ácidos grasos saturados en posición  $\beta$  reduce los casos de estreñimiento<sup>(4)</sup>
- BPL1** Enriquecida en **DHA\*** y **ARA**, ayudan a la maduración del sistema nervioso central y de la retina<sup>(5)</sup>
- BPL1** **BPL1** No afecta la temperatura de preparación ➔ **Paraprobiótico seguro y estable**<sup>(6)</sup>  
*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145

\* De acuerdo al Reglamento Delegado (UE) 2016/128).

**Referencias:** 1. Infant formulas with increased concentrations of alpha-lactalbumin. Eric L. Lein. Am. J. Clin Nutr 2003;77 (suppl): 1555s-8s v. 2. Alpha-lactalbumin enriched low-protein infant formulas: a comparison to breast-milk feeding. Heine WE, Radke M, Wutzke KD, Peters E, Kundt G. Acta Paediatr 1996; 85:1024-8. 3. Zou L, Pande G, Akoh CC. Infant Formula Fat Analogs and Human Milk Fat: New Focus on Infant Developmental Needs. Annu Rev Food Sci Technol. 2016;7:139-165. 4. López-López A, et al. The influence of dietary palmitic acid triacylglyceride position on the fatty acid, calcium and magnesium contents of at term newborn faeces. Early Hum Dev. 2001;65 Suppl: S83-94. 5. Effects of a low birthweight infant formula containing human milk levels of docosahexaenoic and arachidonic acids. Koletzko, Edenhofer, Lipowsky, Reinhardt. 6. Valentina Taverniti, Simone Guglielmetti. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept), Genes Nutrition. 2011 aug; 6(3): 261-271, Published on line.

**Nutribén®**  
Especialistas en alimentación infantil

**N** **ÁREA PROFESIONAL**  
Nutribén®

[www.nutriben.es/profesionales](http://www.nutriben.es/profesionales)

Aviso importante: La leche materna es el mejor alimento para el lactante.  
Material destinado a profesional sanitario.

# VOX paediátrica

equipea | XON

Órgano de Expresión de la Sociedad de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura  
<http://www.spaoyex.es/>

Revista Oficial de la Sociedad de Pediatría de Andalucía Oriental  
<https://www.spao.es/>

## C O N S E J O E D I T O R I A L

### DIRECTOR FUNDADOR:

Antonio González-Meneses y  
González-Meneses †

### DIRECTORA EJECUTIVA:

Montserrat Antón Gamero  
(Córdoba)

### SUBDIRECTORES EJECUTIVOS:

Ignacio Ibarra de la Rosa (Córdoba)  
Eduardo Ortega Páez (Granada)

### DIRECTORES HONORARIOS:

Ramón Hernández Rastrollo  
José del Pozo Machuca

### CONSEJO ASESOR

#### Junta Directiva de SPAOYEX

Juan Luis Pérez Navero  
*Presidente*

Manuel Navarro Villén  
*Vicepresidente Atención Hospitalaria*

Rafael Sánchez Polaina  
*Vicepresidente Atención Extrahospitalaria  
y Primaria*

Antonio Manuel Vázquez Florido  
*Secretario*

Daniel Ruiz Díaz  
*Tesorero*

Emilia Hidalgo-Barquero del Rosal  
*Vocal Badajoz*

María Jesús García García  
*Vocal Cáceres*

Francisco Macías López  
*Vocal Cádiz*

José Rumbao Aguirre  
*Vocal Córdoba*

David Mora Navarro  
*Vocal Huelva*

Beatriz Espín Jaime  
*Vocal Sevilla*

José Ignacio Santamaría Ossorio  
*Cirugía Pediátrica*

Pedro Agudo Montore  
*Representante de MIR*

#### Junta Directiva de SPAO

Julio Romero González  
*Presidente*

Guadalupe del Castillo Aguas  
*Vicepresidenta*

José Antonio Hurtado Suazo  
*Secretario*

Mar Rodríguez Vázquez del Rey  
*Tesorera*

Fernando Galán Muñoz  
*Vocal Almería*

José Emilio Callejas Pozo  
*Vocal Granada*

Olga Escobosa Sánchez  
*Vocal Especialidades*

José Manuel González Gómez  
*Vocal Málaga*

Antonio Alcoba Conde  
*Vocal por Ceuta y Melilla*

Eduardo Ortega Páez  
*Vocal Ped. Ambulatoria*

Antonio Cabrera Molina  
*Vocal Pediatras jubilados*

Javier Castejón Casado  
*Vocal Cirugía Pediátrica*

Pedro Piñero Domínguez  
*Vocal Médicos Especialistas en Formación*

### COMITÉ EDITORIAL

Antonio Alcoba Conde (Melilla)

M<sup>a</sup> Teresa Alonso Salas (Sevilla)

Federico Argüelles Martín (Sevilla)

Antonio Bonillo Perales (Almería)

Ramón Cañete Estrada (Córdoba)

Cristóbal Coronel Rodríguez (Sevilla)

Beatriz Espín Jaime (Sevilla)

Rafael Espino Aguilar (Sevilla)

Mar Espino Hernández (Madrid)

Carmen Fidalgo Campaña (Cádiz)

Enrique Galán Gómez (Badajoz)

M<sup>a</sup> Jesús García García (Cáceres)

Mercedes Gil Campos (Córdoba)

Ignacio Gómez de Terreros Sánchez (Sevilla)

José González Hachero (Sevilla)

Antonio González Meneses López (Sevilla)

Emilia Hidalgo-Barquero del Rosal (Badajoz)

Francisco Macías López (Cádiz)

Antonio Muñoz Hoyos (Granada)

Martín Navarro Merino (Sevilla)

Manuel Navarro Villén (Sevilla)

Olaf Neth (Sevilla)

Esther Ocete Hita (Granada)

Joaquín Ortiz Tardío (Cádiz)

Javier Pérez Frías (Málaga)

Juan Luis Pérez Navero (Córdoba)

Julio Romero González (Granada)

Juan Ruiz Canela Cáceres (Sevilla)

Antonio Vázquez Florido (Sevilla)

# VOX | paediatrica

---

VOX PAEDIATRICA es el órgano de Expresión de la Sociedad de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura.

VOX PAEDIATRICA acepta artículos originales, notas clínicas, revisión (bajo la forma de estado del arte o tópicos de importancia clínica que repasan la bibliografía internacional más relevante) y cartas al director (para comentarios y discusiones acerca de la línea editorial de la publicación).

© Reservados todos los derechos. Absolutamente todo el contenido de VOX PAEDIATRICA está protegido por las leyes vigentes referidas a los derechos de propiedad intelectual.

Todos los artículos publicados en VOX PAEDIATRICA están protegidos por el Copyright, que cubre los derechos exclusivos de reproducción y distribución de los mismos. Los derechos de autor y copia (Copyright) pertenecen a VOX PAEDIATRICA conforme lo establecido en la Convención de Berna y la Convención Internacional del Copyright. Todos los derechos reservados.

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 534 bis del Código Penal vigente en España, podrán ser castigados con penas de multa y privación de libertad quienes reprodujeran o plagiaran, en todo o en parte, una obra literaria, artística o científica fijada en cualquier tipo de soporte sin la preceptiva autorización.

## **Edita**

SPAOPYEX

## **Maquetación**

Luque Printing Ideas

## **Imprime**

Luque Printing Ideas

## **ISSN**

1133-2778

## **Depósito Legal**

CO-1156-2018

## **Colabora**

SPA0

Los editores no podrán ser tenidos por responsables de los posibles errores aparecidos en la publicación ni tampoco de las consecuencias que pudieran aparecer por el uso de la información contenida en esta revista.

La inclusión de anuncios en VOX PAEDIATRICA no supone de ninguna forma un respaldo o aprobación de los productos promocionales por parte de los editores de la revista o sociedades miembros, del cuerpo editorial y la demostración de la calidad o ventajas de los productos anunciados son de la exclusiva responsabilidad de los anunciantes.

El uso de nombres de descripción general, nombres comerciales, nombres registrados... en VOX PAEDIATRICA, incluso si no están específicamente identificados, no implica que esos nombres no estén protegidos por leyes o regulaciones. El uso de nombres comerciales en la revista tiene propósitos exclusivos de identificación y no implican ningún tipo de reconocimiento por parte de la publicación o sus editores.

Las recomendaciones, opiniones o conclusiones expresadas en los artículos de VOX PAEDIATRICA son realizadas exclusivamente por los autores, de forma que los editores declinan cualquier responsabilidad legal o profesional en esta materia. Los editores no se hacen responsables del incumplimiento de las leyes de propiedad intelectual por cualesquiera de los autores.

Publicación semestral (2 números al año)

## **Suscripción gratuita**

**Normas publicación:** <http://www.spaoyex.es/voxp>

**Protección de datos:** La Sociedad de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de datos de Carácter Personal

*Acceso gratuito al texto íntegro de la publicación, disponible desde el año 1.999.*

© Sociedad de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura

Visítenos en INTERNET: [www.spaoyex.es](http://www.spaoyex.es)



**DULCINEA**

Derechos de copyright y las condiciones de auto-archivo de revistas científicas españolas

Latindex nº de folio 8125

## S U M A R I O

Volumen 27, Número 2, Diciembre 2020  
Publicación semestral

<b>Desde la Dirección</b> .....	5
<i>Montserrat Antón Gamero</i>	
<b>Editorial</b>	
Síndromes de compresión vascular en niños .....	7
<i>Josefina Vicente Rueda</i>	
<b>Vox en imagen</b>	
Síndrome del cascanueces: una causa infrecuente de hematuria.....	9
<i>Paula Pérez Naranjo, Elena Moya Sánchez, Jade García Espinosa</i>	
<b>Nota clínica</b>	
Conceptos y manejo del síndrome de Wilkie .....	10
<i>Aurora Sánchez González, Carlos Cadaval Gallardo, María del Mar Moreno García, Juan Morcillo Azcarate, Alejandro Rodríguez Martínez</i>	
<b>Original</b>	
Revisión de casos de craneosinostosis en los últimos 25 años .....	13
<i>Cintia Bermejo Fernández, Cristóbal Coronel Rodríguez, Sarah García Spencer, Mónica Rivero Garvía, Miguel Ángel Sánchez Romero, M<sup>a</sup> Cinta Guisado Rasco</i>	
<b>Original</b>	
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. Descripción clínica y pronóstico tras el tratamiento prolongado .....	21
<i>Alejandra Mercado-Rodríguez, Katherine Flores-Rojas, Blai Morales-Romero, Mercedes Gil Campos</i>	
<b>Original</b>	
Enfermedad por arañazo de gato en niños: serie de casos y revisión de la literatura.....	30
<i>Gloria Toledo Muñoz-Cobo, Rosario Mateos Checa, Claudia García Barrionuevo, Cecilia Calzada García-Mora, Pedro Márquez Mira, Borja Croche Santander.</i>	
<b>Original</b>	
Transmisión vertical de la enfermedad de Chagas en España: consideraciones a tener en cuenta ante caso sospechoso o confirmado .....	37
<i>Alicia Martínez Sebastián, Laura Martínez Sebastián</i>	
<b>Artículo especial</b>	
Alergia a proteínas de leche de vaca: situaciones concretas, restricción dietética materna y propuesta de manejo.....	41
<i>Rafael Martín-Masot, María Rocío Martín Moya, Laura García Soto, Víctor Manuel Navas-López</i>	
<b>Vox en imagen</b>	
Signo de la cúpula en la perforación gástrica .....	50
<i>María Desamparados Villalba Pérez, Fernando Moya Domingo</i>	

35 Congreso Nacional

# SEPEAP

# 2021

SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE PEDIATRÍA  
EXTRAHOSPITALARIA Y  
ATENCIÓN PRIMARIA



**PALEXCO A CORUÑA**  
30 SEPTIEMBRE - 2 OCTUBRE



**GRUPO PACIFICO**  
The power of meeting

C/Marià Cubi, 4 - Pral. 08006 Barcelona  
C/Castelló 128, 7ª planta 28006 Madrid  
congresosepeap@pacifico-meetings.com  
www.sepeap.org

## Desde la Dirección

.....  
 Montserrat Antón Gamero. *Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba*  
 .....

Presentamos el segundo número del año 2020 inmersos en la pandemia por SARS CoV-2 pero con los recursos necesarios y la ilusión para continuar perseverando en la labor editorial.

Tras aplazar la celebración de la XXIII Reunión Científica Conjunta de la SPAOYEX y SPAO por la situación epidémica y de restricción de movilidad, la Junta directiva de la SPAOYEX anuncia en este número la próxima celebración en modalidad virtual adaptándose a los nuevos tiempos y necesidades.

Durante estos meses se iniciaron con éxito las sesiones clínicas telemáticas con la participación voluntaria de centros de atención primaria y hospitalarios de las provincias de nuestra sociedad científica. Vox Paediatrica como herramienta de formación y difusión del conocimiento al servicio de los pediatras, ofrece la próxima publicación de los resúmenes del contenido de dichas sesiones.

Este número comienza con un interesante editorial sobre los síndromes de compresión vascular donde Vicente<sup>1</sup> hace una descripción clara y concisa de los más frecuentes en niños contribuyendo así a mejorar el grado de sospecha clínica del lector. En su editorial hace referencia a los síndromes de cascanueces y de Wilkie que contiene este número presentados como Vox en imagen<sup>2</sup> y nota clínica<sup>3</sup> respectivamente.

También se publican cuatro originales: Dos revisiones retrospectivas sobre las craneosinostosis<sup>4</sup> y el síndrome de Smith Lemli Opitz<sup>5</sup> y otros dos sobre enfermedades infecciosas como la enfermedad por arañazo de gato<sup>6</sup> y la enfermedad de Chagas<sup>7</sup>. Además, un artículo especial donde Martín-Masot et al.<sup>8</sup> revisan algunos aspectos controvertidos sobre la alergia a las proteínas de la leche de vaca.

Completamos el número con un caso ilustrado en imagen<sup>9</sup> del signo de la cúpula en una perforación gástrica.

Finalmente, coincidiendo con el final del año y como en ocasiones anteriores, el Comité editorial de Vox Paediatrica agradece a los revisores que han trabajado con esfuerzo contribuyendo a que la estimulante tarea editorial consiga su objetivo, sin ellos la pervivencia de la revista sería imposible. En este número se listan aquellos que han colaborado en este año 2020.

Para concluir, Vox Paediatrica lamenta la pérdida y rinde homenaje en sus obituarios a dos pediatras miembros de nuestra sociedad que sin duda han contribuido con su quehacer al desarrollo de la Pediatría. D.E.P.

### Bibliografía

- 1.- Vicente Rueda J. Síndromes de compresión vascular en niños. Vox Paediatr 2020; 27:7-8
- 2.- Pérez Naranjo P, Moya Sánchez E, García Espinosa J. Síndrome del cascanueces: una causa infrecuente de hematuria. Vox Paediatr 2020; 27:9
- 3.- Sánchez González A, Cadaval Gallardo C, Moreno García MM, Morcillo Azcarate J, Rodríguez Martínez A. Conceptos y manejo del síndrome de Wilkie. Vox Paediatr 2020; 27:10-12
- 4.- Bermejo Fernández C, Coronel Rodríguez C, García Spencer S, Rivero Garvía M, Sánchez Romero MA, Guisado Rasco MC. Revisión de casos de craneosinostosis en los últimos 25 años. Vox Paediatr 2020; 27:13-20
- 5.- Mercado-Rodríguez A, Flores-Rojas K, Morales-Romero B, Gil Campos M. Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. Descripción clínica y pronóstico tras el tratamiento prolongado. Vox Paediatr 2020; 27:21-29
- 6.- Toledo Muñoz-Cobo G, Mateos Checa R, García Barriónuevo C, Calzada García-Mora C, Márquez Mira P, Croche Santander B. Enfermedad por arañazo de gato en niños: serie de casos y revisión de la literatura. Vox Paediatr 2020; 27:30-36
- 7.- Martínez Sebastián A, Martínez Sebastián L. Transmisión vertical de la enfermedad de Chagas en España: consideraciones a tener en cuenta ante caso sospechoso o confirmado. Vox Paediatr 2020; 27: 37-40
- 8.- Martín-Masot R, Martín Moya MR, García Soto L, Navas-López VM. Alergia a proteínas de leche de vaca: situaciones concretas, restricción dietética materna y propuesta de manejo. Vox Paediatr 2020; 27:41-49
- 9.- Villalba Pérez MD, Moya Domingo F. Signo de la cúpula en la perforación gástrica. Vox Paediatr 2020; 27:50

# Visite nuestra página web

**Sociedad de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura**

**Actividades**

- Reuniones previas SPAOYEX
- Estatutos
- Junta Directiva
- Sesiones Clínicas multicéntricas telemáticas interhospitalarias y de Atención Primaria
- Noticias
- Biblioteca
- Calendarios vacunales
- Sesiones Clínicas de Interés en Pediatría
- Temas pediátricos de interés general
- Asociarse
- Boletín
- Contacto

**Actividades**

Sesión Clínica telemática interhospitalaria y de Atención Primaria, patrocinada por la SPAOYEX sobre "Adecuación de la prescripción de antimicrobianos en los Servicios de Urgencias Pediátricas", presentada por el Hospital Infantil Juan Ramón Jiménez de Huelva, el próximo **Jueves día 17-12-20** a las 8, 15 h, a través de la plataforma Circuit en el enlace <https://eu.yourcircuit.com/guest?token=cd3edce9-f284-4b0f-8c78-c7ece526db6d>

**Master en Emergencias Pediátricas** desarrollado por la Escuela SAMU. Inicio **enero 2021**

2ª Sesión Clínica Telemática interhospitalarias y de Atención Primaria día 17-11-20 de 8,15 h a 8,45 h.

Manejo del Fallo Hepático. Indicación de Trasplante Hepático Infantil y Resultados. Fomento: Rafael González de Caldas Marchal. Moderador: Juan Luis Pérez Navero. Servicio de Pediatría, Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba, a través del enlace de la plataforma CIRCUIT: <https://eu.yourcircuit.com/guest?token=cd3edce9-f284-4b0f-8c78-c7ece526db6d>

Las sesiones clínicas virtuales interactivas de la SPAOYEX van a comenzar a partir del día 15-10-20 de 8,15 a 8,45 h a través de la plataforma CIRCUIT.

Sesiones Clínicas Interactivas Telemáticas Hospitalarias y de Atención Primaria organizadas por SPAOYEX. Inicio en próximo mes de octubre 2020

Webinar construyendo el futuro en tiempos de crisis Salud. 19-23 octubre 2020

**XXIII Reunión Científica conjunta de la SPAOYEX y SPAO.** Programa provisional. Huelva. **Aplazada al 9-10 abril 2021.**

**Carta aplazamiento Reunión**

Web de la reunión

**TALLERES XXIII REUNIÓN CIENTÍFICA CONJUNTA SPAOYEX Y SPAO. HUELVA DÍA 8-4-21. ACREDITADO POR LA ACSA**

1º TALLER DE ECOGRAFÍA A PIE DE CAMA PARA PEDIATRAS. MAÑANA Y TARDE. 24 PLAZAS

2º TALLER BÁSICO DE ECOGRAFÍA ABDOMINAL PARA PEDIATRAS DE ATENCIÓN PRIMARIA Y URGENCIAS. MAÑANA Y TARDE. 12 PLAZAS

**NOTA:**

Para la reserva de plaza de los Talleres se tendrá en cuenta los participantes que ya estaban previamente inscritos. En febrero del 2021 se abrirán de nuevo las inscripciones de las plazas que queden libres hasta completar el número indicado de participantes en cada Taller.

**Vaccine Virtual Days. 29 y 30 de Junio.** Programa. Invitación.

Webinar: Actualización en Errores Innatos del Metabolismo: Academia Metabólica y Academia Propiética. 23 de Junio a las 18.00 horas

Sesión Virtual organizada por la Academia Iberoamericana de Farmacia sobre "Evolución del COVID-19 en los países Iberoamericanos" día 13 de mayo a las 20.30 hora española, programa y enlace para conexión por si es de interés: <https://eu.soccolab.com/guest/D5F9B313D54847893601A1B8FFD39398>

"Desconfinamiento y Vacunas". 12 de mayo a las 16:30 horas. organizado por Gaceta Médica y El Global en el que se abordará el efecto de la crisis provocada por el SARS COV-2 en las coberturas vacunales. <https://youtu.be/nYEmvVWGUFQ>

Webinar AEP: COVID-19: Entender la pandemia y plantear el futuro. 23 abril 19 horas. [Accede al video](#)

Webinar Asociación Española de Pediatría: Salud infantil y del adolescente en tiempos de la COVID-19. (pregunta al experto) 15 abril

Webinar sobre "La salud de los niños y adolescentes en tiempos del COVID-19". [Accede al video](#)

IV Congreso Nacional Dolor y Cáncer, Madrid 12-13 marzo 2020

II Congreso Nacional sobre el Trastorno de Aprendizaje No Verbal, Córdoba 7 de marzo 2020

VII Curso de Neurología Pediátrica

**Noticias**

21-11-20. Decálogo de las Vacunaciones del Lactante Prematuro

Junio 2020. Propuesta de la AEP ante la fiebre en la escuela

14-05-2020. La AEP elabora una propuesta de apertura gradual de escuelas y colegios

13-05-2020. Los pediatras de Andalucía celebran la incorporación de la enfermería pediátrica en la atención primaria

28-04-2020. Comunicado oficial de la AEP en relación con las informaciones internacionales publicadas sobre varios cuadros clínicos graves en población pediátrica en otros países

20-04-2020. Posicionamiento de la AEP sobre el confinamiento de la población infanto-juvenil en la pandemia Covid-19

15-04-2020. Publicación en BOJA de la Orden de 7 de abril de 2020, por la que se encomienda a los profesionales sanitarios de formación especializada el ejercicio provisional de las funciones de facultativo/a especialista de área de Pediatría, pediatra de atención primaria, durante la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19.

- Puede acceder a los resúmenes de los últimos números de Vox Paediatrica.
- También puede acceder a los números anteriores completos de Vox Paediatrica.
- Información sobre Congresos.
- Informe sobre Premios y Becas.
- Ofertas de trabajo.
- A través de nuestra Web tiene un amplio campo de conexiones.

Nuestra Web  
**www.spaoyex.es**

# Síndromes de compresión vascular en niños

.....

Josefina Vicente Rueda.

Sección de Radiología Pediátrica. Servicio Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Vicente Rueda J. Síndromes de compresión vascular en niños. *Vox Paediatr* 2020; 27:7-8

Los síndromes de compresión vascular, en los que una estructura vascular queda atrapada por otras estructuras anatómicas en un espacio reducido, son entidades poco frecuentes y su diagnóstico es difícil en la mayoría de las ocasiones. Las manifestaciones clínicas son muy variadas, desde casos asintomáticos descubiertos de forma incidental con el consiguiente sobrediagnóstico, hasta sintomatología inespecífica que con frecuencia desemboca en diagnósticos erróneos o retrasados. Sin embargo, el hecho de que afecte fundamentalmente a personas jóvenes y sanas que pueden beneficiarse a largo plazo de un tratamiento precoz y efectivo, hace importante su reconocimiento<sup>1</sup>.

Aunque las pruebas de imagen juegan un papel fundamental en el diagnóstico, éste no puede basarse exclusivamente en los hallazgos radiológicos, máxime teniendo en cuenta que el tratamiento debe ser quirúrgico o endovascular en muchas ocasiones. La ecografía Doppler suele ser el primer método de aproximación al diagnóstico, el angio TAC es la prueba de elección aunque en ocasiones puede ser sustituido por el estudio vascular por Resonancia Magnética (RM) y la arteriografía, técnica *gold standard*, quedaría reservada para casos no concluyentes o para tratamiento endovascular<sup>2</sup>.

El espectro de síndromes de compresión vascular es amplio, destacando el síndrome del opérculo torácico, y los síndromes de compresión de vasos abdominales como el del ligamento arcuato, el de May-Thurner o los dos síndromes que se incluyen en éste número: el síndrome de cascanueces o nutcracker y el de Wilkie o pinza aortomesentérica<sup>1</sup>.

El estrecho torácico superior es el compartimento comprendido entre la columna cervical y el mediastino, extendiéndose hasta el borde inferior del músculo pectoral menor, consta a su vez de tres espacios: el costo-clavicular, el interescaleno y el retropectoral menor. En este espacio y por diferentes causas (desde anomalías óseas congénitas como la costilla cervical o adquiridas como callos de fractura, hasta anomalías de los tejidos blandos, como fibrosis o hipertrofia muscular) pueden comprimirse tanto el plexo braquial como los vasos subclavios (venas o ar-

terias). La sintomatología neurológica es la más frecuente, apareciendo en el 95% de los casos. El paciente tipo es el joven deportista con síntomas si realiza ejercicios repetitivos con el brazo. La radiografía simple nos permite valorar las estructuras óseas, la ecografía Doppler color, aún con limitaciones para el estudio de la vena subclavia, posibilita el estudio dinámico y la valoración de posibles trombosis, el angio TAC y la angio RM con contraste tanto estudios dinámicos como anatómicos de excelente resolución. En los casos sintomáticos el tratamiento puede ser quirúrgico (extracción de la primera costilla, escalenectomía) o endovascular en forma de fibrinolisis o colocación de *stent*<sup>3</sup>.

El ligamento arcuato es un arco fibroso que une las cruas diafragmáticas a través del hiato aórtico, situándose craneal al tronco celiaco en la mayoría de las ocasiones, pero en algunas personas tiene un trayecto anterior al tronco celiaco, comprimiéndolo. En la mayoría de los casos no aparecen síntomas. El paciente tipo del síndrome del ligamento arcuato, sería una mujer joven (20-40 años) con dolor epigástrico después de las comidas o durante el ejercicio. Nuevamente, tanto el angio TAC como la angio RM son las técnicas de elección, permitiendo detectar el punto de la estenosis, dilataciones postestenóticas y la existencia de colaterales. No existe consenso acerca del tratamiento indicado, aunque es principalmente quirúrgico y reservado para pacientes jóvenes muy sintomáticos, con dolor y pérdida de peso<sup>4</sup>.

Más infrecuente sería el síndrome de May-Thurner, en el que la vena ilíaca común izquierda queda comprimida entre la arteria ilíaca derecha y la 5ª vértebra lumbar. Este hallazgo anatómico se puede encontrar en más del 60% de la población, pero rara vez se acompaña de síntomas tales como hinchazón del miembro inferior izquierdo, dolor e incluso trombosis venosa<sup>1</sup>.

En este número se presentan dos casos, correspondientes al síndrome de Wilkie o síndrome de la arteria mesentérica superior y al síndrome del cascanueces o nutcracker. Los autores (Sánchez González<sup>5</sup> et al y Pérez Naranjo<sup>6</sup> et al, repectivamente) revisan tanto las manifestaciones clínicas como el diagnóstico radiológico de éstos síndromes. Am-

bos tienen su origen en la disminución del ángulo existente entre la arteria mesentérica superior y la aorta, en muchas ocasiones relacionado con pérdida de grasa mesentérica. En esta situación podrían quedar comprimidos tanto el duodeno como la vena renal izquierda a su paso entre la aorta y la vena mesentérica superior con la consiguiente sintomatología de obstrucción intestinal alta en el primer caso como la hematuria y varices gonadales debidos a hiperpresión de la vena renal izquierda en el segundo<sup>1,7</sup>.

La prevalencia de síndromes de compresión vascular en niños es desconocida, aunque se estima inferior al 1% de la población general, los pacientes suelen ser jóvenes, fundamentalmente mujeres en el síndrome de Wilkie y niños en el caso del síndrome de *nutcracker*. Su diagnóstico es difícil dada la discordancia de los hallazgos radiológicos con la sintomatología, muchas veces ausente. Pero su conocimiento es importante ya que pueden explicar muchos síntomas de dudoso origen. El diagnóstico, por tanto, debe basarse en una alta sospecha clínica y una apropiada utilización de los métodos de imagen, tal como hacen hincapié los autores en los casos presentados aportando imágenes diagnósticas de gran calidad. El radiólogo debe conocer la anatomía de las estructuras implicadas en cada uno de ellos tanto para el correcto diagnóstico como para el planteamiento terapéutico.

## Bibliografía

- 1.- Sanabria J, Zabala A, Di Caro V, Pietrani M, Rabellino M. Síndromes compresivos vasculares: un desafío diagnóstico. Revista argentina de radiología 2019; 83 (4): 160-169.
- 2.- Lamba R, Tanner D, Sekhon S, McGahan J, Corwin M, Lall Ch. Multidetector CT of Vascular Compression Syndromes in the Abdomen and Pelvis. RadioGraphics 2014; 34:93-115.
- 3.- Raptis C, Sridar S, Thompson R, Fowler K, Bhalla S. Imaging of the Patient with Thoracic Outlet Syndrome. Radiographics 2016; 36 (4): 984-1000.
- 4.- Horton K, Talamini M, Fishman E. Median Arcuate Ligament Syndrome: Evaluation with CT Angiography. Radiographics 2005; 25: 1177-1182.
- 5.- Pérez Naranjo P, Moya Sánchez E, García Espinosa J. Síndrome del cascanueces: una causa infrecuente de hematuria. Vox Paediatr 2020; 27:9.
- 6.- Sánchez González A, Cadaval Gallardo C, Moreno García MM, Morcillo Azcarate J, Rodríguez Martínez A. Conceptos y manejo del síndrome de Wilkie. Vox Paediatr 2020; 27:10-12.
- 7.- Nickavar A. Nutcracker syndrome; a rare cause of hematuria. J Nephrothol 2016; 5 (4): 144-145.

## Vox en imagen

# Síndrome del cascanueces: una causa infrecuente de hematuria

Paula Pérez Naranjo<sup>1</sup>, Elena Moya Sánchez<sup>1</sup>, Jade García Espinosa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario clínico San Cecilio. Granada, <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Recibido: 22/06/2020 Aceptado: 24/11/2020

Pérez Naranjo P, Moya Sánchez E, García Espinosa J. Síndrome del cascanueces: una causa infrecuente de hematuria. Vox Paediatr 2020; 27:9

**Palabras clave:** Síndrome de cascanueces, hematuria, vena renal izquierda

Mujer de 6 años de edad, en seguimiento por hematuria macroscópica de dos años de evolución, que cursa en brotes intermitentes en relación con el ejercicio físico. Se realiza ecografía abdominal que excluye la presencia de litiasis o signos de nefrocalcinosis, si bien en el estudio Doppler color se visualizan la aorta abdominal y arteria mesentérica superior (AMS) de calibre conservados destacando una dilatación de la vena renal izquierda de hasta 7 mm. Debido a la persistencia de la clínica y la alta sospecha diagnóstica de síndrome de cascanueces se completa el estudio con tomografía computarizada (TC) con contraste intravenoso (Figura 1) para mayor definición anatómica y exclusión de otras posibles etiologías, en la que se visualiza compresión de la vena renal izquierda entre la AMS y la aorta, hallazgos compatibles con síndrome del cascanueces.

Debido a la adecuada evolución clínica de la paciente se decide en un primer momento tratamiento conservador y revisión en un año mediante ecografía Doppler.

El síndrome del cascanueces o síndrome de "nutcracker" es una causa poco frecuente de hematuria. Consiste en una anomalía vascular en la que se encuentra comprimida la vena renal izquierda entre la aorta y la AMS, lo que se denomina síndrome del cascanueces anterior<sup>1,2</sup>, debido a un ángulo muy agudo entre ambas arterias (rango normal 38-65°)<sup>3</sup>.

La presentación clínica es variable, desde casos asintomáticos a hematuria micro o macroscópica, dolor episódico en flanco izquierdo, dolor pélvico o várices gonadales<sup>3</sup>.

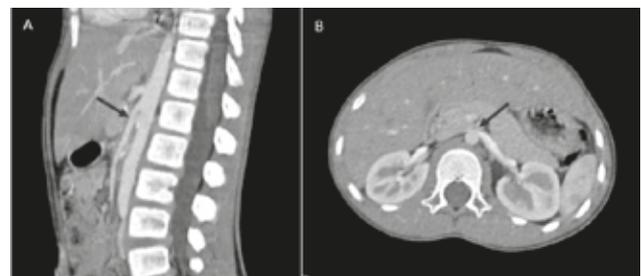
La hematuria está producida por el aumento de presión retrógrada en el sistema venoso renal izquierdo que condiciona pequeñas roturas de venas varicosas en la pelvis renal<sup>1,2</sup>, por lo que es importante tener en cuenta este síndrome en el diagnóstico diferencial de hematuria no glomerular indolente, intermitente o microhematurias de etiología inexplicable<sup>2,3</sup>, que permita un diagnóstico precoz y prevenir posibles complicaciones posteriores, como la trombosis de la vena renal izquierda<sup>3</sup>.

El síndrome del cascanueces no debe confundirse con el síndrome de la AMS (síndrome de Wilkie), en el cual la AMS comprime la tercera porción duodenal, si bien ambos pueden estar asociados.

Con respecto a la actitud terapéutica sigue siendo un tema controvertido. En los casos que presenten hematuria leve o con síntomas leves y tolerables, se recomienda un tratamiento conservador, sobre todo en pacientes jóvenes ya que se ha visto que en la mayoría de los casos los síntomas se resuelven durante el crecimiento. Sin embargo, se puede considerar la cirugía para la hematuria macroscópica, especialmente si es recurrente, para síntomas graves que incluyen dolor en el costado o abdominal, anemia, disfunción autonómica así como deterioro de la función renal que incluye proteinuria ortostática persistente<sup>4</sup>.

### Bibliografía

- 1.- González Herrero M, Toledano Bueno J, Antón Gamero M. Síndrome del cascanueces. Una causa poco frecuente de hematuria. Rev Pediatr Aten Primaria 2017; 19: 259-261.
- 2.- Campañá Cobas NG, Durán Álvarez S, Abradelo Rodríguez AF, Díaz Zayas N, Hernández Hernández JS. A propósito de dos casos de síndrome de cascanueces. Rev Cubana Pediatr 2014; 86: 390-396.
- 3.- Sablón González N, Lorenzo Villalba N, Parodis López Y, González Díaz P, Boada Díaz J, Kechida M. Síndrome del cascanueces [Nutcracker syndrome]. Medicina (B Aires) 2019; 79:150-153.
- 4.- Ananthan K, Onida S, Davies AH. Nutcracker Syndrome: An Update on Current Diagnostic Criteria and Management Guidelines. Eur J Vasc Endovasc Surg 2017; 53: 886-894.



**Figura 1.** TC abdominopélvica con contraste intravenoso. A: reconstrucción multiplanar en plano sagital en el que se aprecia ángulo cerrado entre la aorta y la arteria mesentérica superior, de aproximadamente 10° (flecha). B: imagen en plano axial en la que se observa marcada compresión y disminución del calibre de la vena renal izquierda, la cual queda comprimida (flecha), hallazgos compatibles con síndrome del cascanueces.

Autor para correspondencia: Elena Moya Sánchez  
elemoya89@gmail.com

## Nota clínica

# Conceptos y manejo del síndrome de Wilkie

Aurora Sánchez González<sup>1</sup>, Carlos Cadaval Gallardo<sup>2</sup>, María del Mar Moreno García<sup>1</sup>, Juan Morcillo Azcarate<sup>3</sup>, Alejandro Rodríguez Martínez<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Pediatría. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>2</sup>Cirugía Pediátrica. Instituto Hispalense de Pediatría. Sevilla. <sup>3</sup>Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Recibido: 29/07/2020 Aceptado: 26/12/2020

Sánchez González A, Cadaval Gallardo C, Moreno García MM, Morcillo Azcarate J, Rodríguez Martínez A. Conceptos y manejo del síndrome de Wilkie. Vox Paediatr 2020; 27:10-12

### Introducción

El síndrome de Wilkie o síndrome de la arteria mesentérica superior (AMS) es una entidad poco conocida que cursa con clínica de obstrucción intestinal alta y tiene unos criterios diagnósticos bien establecidos, aunque a menudo desconocidos por el pediatra general. En este trabajo presentamos un caso clínico diagnosticado y tratado en nuestro centro.

### Caso clínico

Paciente varón de 11 años con historia de dolor abdominal crónico de 2 años de evolución, localizado en epigastrio, con evolución desfavorable y empeoramiento progresivo en cuanto a intensidad y frecuencia del dolor, que refiere casi diario. Asocia distensión abdominal, saciedad precoz y vómitos esporádicos. Se objetiva una pérdida ponderal de 5 kg desde el inicio del cuadro que condiciona un descenso de percentiles de peso e IMC (de 44 y 79 a 24 y 22, respectivamente), manteniendo estable el percentil de talla. La exploración física del paciente es normal, sin presentar ningún signo de alarma. Como antecedentes familiares destacan neoplasias de páncreas y colon (sin saber especificar la estirpe tumoral) en familiares de 2º y 3º grado. No presenta enfermedades de interés, únicamente fue intervenido a los 3 años por fístula perianal.

Se realiza estudio de dolor abdominal crónico (analítica completa que incluye hemograma, perfiles básico, hepático, lipídico y tiroideo, amilasa sérica, inmunoglobulinas, anticuerpos antitransglutaminasa, estudio de alergia a alimentos, estudio microbiológico en heces, sustancias reductoras en heces y detección del antígeno fecal de *Helicobacter pylori*), sin datos relevantes en ninguno de los estudios. Se solicita asimismo una ecografía abdominal, en la que se aprecia un estrechamiento de la pinza aorto-mesentérica. Figura 1. Ante estos hallazgos se decide realizar

una tomografía computarizada (TC) abdominal con contraste que muestra una disminución del ángulo aorto-mesentérico (23º), patológico si es inferior a 25º (Figura 2), y una distancia disminuida (6 mm) entre la aorta y la AMS, patológico si es inferior a 10 mm (Figura 3), con leve dilatación del duodeno proximal, compatibles con un síndrome de Wilkie. No se realiza tránsito intestinal dado que el grado de dilatación del duodeno había sido bien definido con la TC abdominal. Con este diagnóstico de sospecha, se decide mantener actitud expectante, recomendando una dieta fraccionada y medidas posturales. Se demoran medidas de descompresión digestiva alta como el uso de sonda nasogástrica así como los procinéticos. Sin embargo, debido a la larga evolución y al deterioro clínico del paciente con rechazo total de la ingesta y pérdida de peso continuada, se decide finalmente indicar una duodenoyeyunostomía laparoscópica: tras disecar la tercera porción duodenal se realiza una anastomosis laterolateral con endograpadora entre el yeyuno (a 10 cm del ángulo de Treitz) y la tercera porción duodenal. Tras la cirugía presenta una evolución clínica postoperatoria satisfactoria, sin incidencias a destacar. Se inicia nutrición parenteral en las primeras 24



Figura 1. Ecografía abdominal con disminución ángulo entre aorta y AMS.

Autor para correspondencia: Aurora Sánchez González  
sanchezaurora71n@gmail.com

horas y posteriormente tolerancia oral al cuarto día postoperatorio, con alta hospitalaria al sexto día tras adecuada tolerancia oral y buen manejo del dolor. A los dos meses de la cirugía se realiza un tránsito intestinal, que muestra un adecuado paso de contraste desde duodeno a yeyuno proximal, de calibre normal, sin imágenes de estenosis ni dilatación. Después de diez meses de la intervención, el paciente se encuentra asintomático, presenta una adecuada ingesta oral y ha aumentado de peso con recuperación de percentiles.

### Discusión

El síndrome de Wilkie o síndrome de arteria mesentérica superior es descrito inicialmente por Von Rokintansky en 1842, aunque es Wilkie quien estudia más detenidamente esta entidad, y publica la primera serie de 75 pacientes en 1927<sup>1,2</sup>. Se trata de una enfermedad vascular rara, con una incidencia que oscila entre el 0,013-0,3%<sup>3</sup>. Se da con mayor frecuencia en mujeres y adultos jóvenes, aunque también puede aparecer en población pediátrica<sup>4</sup>. La etiología en niños no está bien definida. En adultos, se cree que es resultado de una reducción de la grasa mesentérica que sirve como cojinete entre la aorta abdominal y la AMS<sup>3</sup> y provoca una reducción del ángulo normal existente entre el origen de las dos arterias, lo que determina la compresión de la tercera porción duodenal y da lugar a clínica de obstrucción intestinal alta<sup>5-7</sup>. Esto se da en pacientes que sufren una pérdida rápida y excesiva de peso (trastornos de la conducta alimentaria como anorexia nerviosa, neoplasias, infecciones crónicas, quemaduras graves, cirugía bariátrica...) o en aquellos en los que tras una cirugía se distorsiona el ángulo entre las dos arterias (cirugía vascular, cirugía de escoliosis, esofagectomía)<sup>5</sup>. También pueden ser congénitos, por acortamiento del ligamento de Treitz o un origen anómalo de la AMS. Su forma de presentación es en muchas ocasiones inespecífica, pudiendo debutar con un amplio abanico de síntomas<sup>4,5,8</sup>. Se debe sospechar ante un cuadro insidioso y prolongado de dolor abdominal posprandial, náuseas, vómitos, saciedad precoz y, en casos crónicos, pérdida ponderal<sup>6</sup>. El dolor alivia

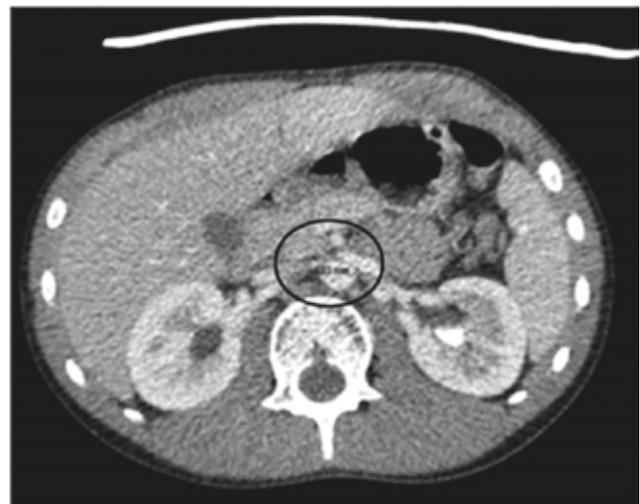
en decúbito prono, decúbito lateral izquierdo o en posición genupectoral, maniobras que relajan la presión de la arteria mesentérica sobre el duodeno<sup>2</sup>.

Para su diagnóstico son fundamentales las pruebas de imagen. Existen unos parámetros radiológicos establecidos y reproducibles que junto a una historia clínica y semiología compatibles permiten establecer el diagnóstico. Históricamente el estudio del tránsito intestinal con bario, que permite observar la dilatación de la primera y segunda porción duodenales y la compresión de la tercera, y la arteriografía, eran las pruebas diagnósticas utilizadas. Actualmente se prefiere la TC abdominal con contraste, al demostrar una mayor sensibilidad diagnóstica, con parámetros de estudio bien definidos<sup>2</sup>: presentan un ángulo aortomesentérico  $<25^\circ$  (normal:  $25^\circ$  a  $50^\circ$ ) y una distancia entre la aorta y la AMS es de 2 a 8 mm (normal: 10 a 28 mm). La gravedad de los síntomas se correlaciona con la distancia aorta-AMS.

El tratamiento es generalmente conservador, mediante corrección inicial de alteraciones hidroelectrolíticas y metabólicas, descompresión digestiva alta, incluyendo utilización de sondas o mediante maniobras posturales y, por último, recuperación progresiva del estado nutricional y tolerancia oral con una dieta hipercalórica fraccionada, disminuyendo cantidad y tiempo entre tomas, e incluso uso de procinéticos<sup>8,9</sup>. Tras una revisión exhaustiva de la bibliografía actual no existen datos concluyentes acerca de la tasa de efectividad del tratamiento médico. Por otro lado, aquellos pacientes con cuadros crónicos suelen requerir intervención quirúrgica<sup>10</sup>. La cirugía está indicada en pacientes con: 1. Fracaso del tratamiento conservador. 2. Enfermedad de larga evolución con pérdida ponderal progresiva y dilatación duodenal con estasis. 3. Enfermedad ulcerosa péptica complicada secundaria a estasis biliar y reflujo<sup>2</sup>. Existen varias técnicas como la técnica de Strong, la gastroyeyunostomía y la duodenoyeyunostomía, que es a día de hoy el procedimiento de elección<sup>3,5,10,11</sup>.



**Figura 2.** TAC abdominal que muestra una disminución del ángulo aorto-mesentérico ( $23^\circ$ )



**Figura 3.** TAC abdominal donde se observa distancia disminuida (6mm) entre la aorta y la arteria mesentérica superior

La técnica de Strong consiste en una cirugía desrotacional que reposiciona la tercera y cuarta porción duodenales a la derecha de la AMS, evitando así que el asa duodenal quede fijada en el ángulo aortomesentérico. Aunque este procedimiento mantiene la integridad del tránsito intestinal, tiene una tasa de fracaso del 25%. Se considera de elección en lactantes en los que se sospecha una malformación anatómica congénita que predispone a esta patología<sup>5</sup>. La gastroyeyunostomía también presenta un alto riesgo de fracaso: permite la descompresión gástrica pero no alivia la compresión duodenal, por lo que puede persistir la clínica digestiva. Además, puede llevar a la aparición de un síndrome de asa ciega o de úlceras pépticas recurrentes. La duodenoyeyunostomía fue introducida por primera vez por Starley en 1910, y en 1998, Gersin y Heniford describieron por primera vez una duodenoyeyunostomía laparoscópica. Con esta técnica se moviliza el duodeno en todas sus porciones, se identifica el defecto y se utiliza una endograpadora lineal para proceder a la anastomosis latero-lateral entre la tercera porción duodenal y yeyuno proximal. Se considera el tratamiento de elección del síndrome de Wilkie, con una tasa de éxito que alcanza el 90%. Actualmente se prefiere el abordaje laparoscópico frente a la cirugía abierta por un tiempo de recuperación rápido, dolor postoperatorio reducido y estancia hospitalaria más corta<sup>3,5</sup>. Como complicación, en algunos pacientes puede aparecer el síndrome de asa ciega, que puede ocasionar desnutrición y sobrecrecimiento bacteriano, y se ha descrito la gastroparesia tras la corrección quirúrgica, consecuencia de la atonía gástrica y duodenal<sup>5</sup>.

### Conclusiones

El síndrome de Wilkie continúa siendo una patología desconocida y por tanto infradiagnosticada, por lo que para su detección es fundamental un alto índice de sospecha. A pesar de ser una patología muy infrecuente en la práctica clínica habitual, debemos tenerlo en cuenta en el diagnóstico diferencial de aquellos pacientes con dolor abdominal y clínica de obstrucción intestinal alta. La prueba de imagen con mayor sensibilidad y especificidad es la TC abdominal con contraste. El manejo inicial es conservador, en estadios avanzados o ante ausencia de respuesta, la duodenoyeyunostomía laparoscópica es el procedimiento de elección con alta tasa de éxito.

### Bibliografía

- 1.- Baber YF, O'Donnell C. Sudden Death Due to Undiagnosed Wilkie Syndrome. *Am J Forensic Med Pathol.* 2016;37(2):54-56.
- 2.- Fernández López M.<sup>a</sup> T., López Otero M.<sup>a</sup> J., Bardasco Alonso M.<sup>a</sup> L., Alvarez Vázquez P., Rivero Luis M.<sup>a</sup> T., López Barros G. Síndrome de Wilkie: a propósito de un caso. *Nutr. Hosp.* 2011 Jun; 26 (3): 646-649.
- 3.- Khodear Y, Al-Ramli W, Bodnar Z. Laparoscopic management of a complicated case of Wilkie's syndrome: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2017;37: 177-179.
- 4.- Molina Proaño GA, Cobo Andrade MM, Guadalupe Rodríguez RA, et al. Wilkie's syndrome, a missed opportunity. *J Surg Case Rep.* 2018.
- 5.- González Hermosillo-Cornejo D, Díaz Girón-Gidi A, Vélez-Pérez FM, Lemus-Ramírez RI, Andrade Martínez-Garza P. Síndrome de Wilkie. Reporte de un caso [Wilkie Syndrome. A case report]. *Cir Cir.* 2017;85(1):54-59.
- 6.- Zaraket V, Deeb L. Wilkie's Syndrome or Superior Mesenteric Artery Syndrome: Fact or Fantasy? *Case Rep Gastroenterol.* 2015;9(2):194-199.
- 7.- Farina R, Foti PV, Cocuzza G, et al. Wilkie's syndrome. *J Ultrasound.* 2017;20(4):339-342.
- 8.- Adame JD, Falconi G, Harberger S. A Case of Wilkie's Syndrome: Consideration of Alternative Diagnosis in the Setting of Chronic Abdominal Pain. *Cureus.* 2019;11:e6074.
- 9.- Ahlfors R, Jensen D. Wilkie's Syndrome as the Cause of Stomach Pain in a Young Woman. *Ugeskr Laeger.* 2018;180(36):V02180130.
- 10.- Catarino Santos S, Loureiro AR, Simão R, Pereira J, Pinheiro LF, Casimiro C. Wilkie's syndrome: a case report of favourable minimally invasive surgery. *J Surg Case Rep.* 2018;2:rjy027.
- 11.- Laparoscopic management for Wilkie's syndrome. Manejo laparoscópico para el síndrome de Wilkie. *Cir Cir.* 2019; 87:22-27.

## Original

# Revisión de casos de craneosinostosis en los últimos 25 años

Cintia Bermejo Fernández<sup>1</sup>, Cristóbal Coronel Rodríguez<sup>2</sup>, Sarah García Spencer<sup>1</sup>, Mónica Rivero Garvía<sup>3</sup>, Miguel Ángel Sánchez Romero<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Cinta Guisado Rasco<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>2</sup>Pediatría EBAP. Centro de Salud "Amante Laffón". Distrito Sanitario de AP. Sevilla.

<sup>3</sup>Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>4</sup>Centro de Salud "Mercedes Navarro". Distrito Sanitario de AP. Sevilla.

Recibido: 22/09/2020 Aceptado: 04/12/2020

Bermejo Fernández C, Coronel Rodríguez C, García Spencer S, Rivero Garvía M, Sánchez Romero MA, Guisado Rasco MC. Revisión de casos de craneosinostosis en los últimos 25 años. *Vox Paediatr* 2020; 27:13-20

Presentado en: Craneosinostosis. Nuestra experiencia en un hospital de tercer nivel. CVII Reunión de la Sociedad de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura. Cáceres. 8 y 9 de marzo del 2019.

### Resumen

#### Introducción:

La craneosinostosis consiste en el cierre precoz de una o más suturas craneales que provoca deformidades del cráneo. Puede ser aislada o estar asociada a síndromes. Afecta a 1 de cada 2000 nacimientos. Un diagnóstico y tratamiento precoz mejora el pronóstico de la enfermedad. El objetivo del presente trabajo es realizar un análisis descriptivo de nuestra experiencia en un hospital de tercer nivel en niños con tal diagnóstico.

#### Material y métodos:

Se revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas de los pacientes con craneosinostosis seguidos o intervenidos en nuestro hospital en los últimos 25 años. Se recogieron datos sobre la fecha de nacimiento, sexo, edad de diagnóstico y de intervención, tipo de deformidad, cuadro sindrómico asociado, alteraciones neurológicas, complicaciones quirúrgicas, antecedentes familiares, edad gestacional, tipo de parto y fórmula obstétrica.

#### Resultados:

La craneosinostosis es más común en hombres y la escafocefalia es la más frecuente. La mediana de edad al diagnóstico son 3 meses y 6,5 meses a la cirugía. Un 36,5% son sindrómicas. El 55,8% presenta alteraciones neurológicas, siendo la más común el retraso psicomotor. La edad media a la cirugía es menor cuando es endoscópica. Existen más trastornos neurológicos en usuarios no operados.

#### Conclusiones:

La craneosinostosis es un proceso inusual, pero debe sospecharse ante una deformidad craneal, con el objetivo de tratarla precozmente y evitar complicaciones. Sería interesante realizar estudios sobre dicha patología, concretamente sobre la relación con los trastornos neurológicos, dado su escaso número, para conseguir un abordaje precoz y eficaz de los mismos.

#### Palabras clave:

Craneosinostosis, niño; síndrome; terapia; pronóstico

Craniosynostoses cases revision during the last 25 years.

#### Abstract

#### Introduction:

Craneosynostosis is the early fusion of one or more cranial sutures. That condition can lead skull deformities and functional or structural brain abnormalities. It can be

isolated or associated to syndromes. It's prevalence is 1 of 2000 new births. Early diagnosis and treatment can improve the disease prognosis. The aim of the current work is to develop a descriptive analysis of our experience in a third level hospital with children with craneosynostosis.

**Material and methods:** The clinical histories of the patients with craneosynostosis followed or underwent intervention in our hospital in the last 25 years were analyzed retrospectively. The data collected was: date of birth, gender, age at diagnosis or intervention, type of deformity, associated syndromes, neurological disorders, complications, family history, gestational age and pregnancy history.

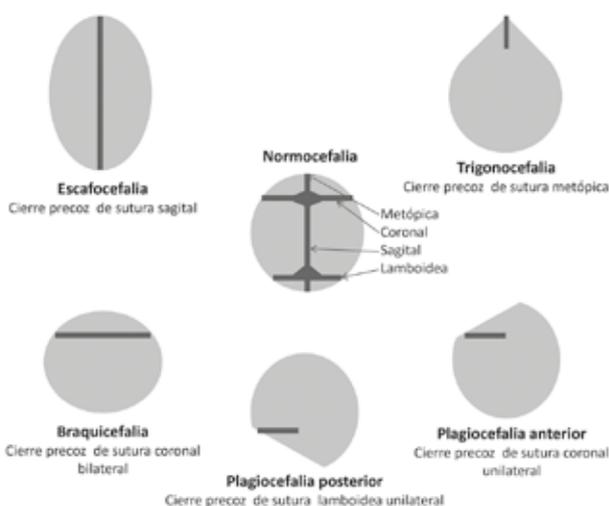
**Results:** Craniosynostosis occurs predominantly in males. The most common is scaphocephaly. The median age of diagnosis are 3 months and 6,5 months respecting surgery. 55,8% of patients show neurological complications (the most common is psychomotor retardation). 36,5% are syndromic. The use of endoscopic surgery is associated to a younger average age. Neurological complications are most common in patients who haven't undergone surgery.

**Conclusions:** Craniosynostosis is an unusual process. However, it must be taken into account when dealing with a cranial deformity in order to treat it early and avoid complications. It would be interesting to promote research development about this pathology (mainly focused on its relation with neurological disorder) so as to achieve early diagnosis.

**Key words:** Craniosynostosis, child, incidence, therapy, syndrome

## Introducción

La craneosinostosis (CS) se define como el cierre precoz de una o más suturas del cráneo lo que conduce a una deformidad craneal. Cuando son múltiples o muy graves se suelen acompañar de defectos visuales o auditivos, crisis epilépticas, hipertensión intracraneal (HTIC) o retraso psicomotor, y se asocian más frecuentemente a síndromes. Son más frecuentes en hombres y su frecuencia se estima en 1 de cada 2000 nacimientos<sup>1</sup>. Las CS principales son escafocefalia o dolicocefalia (la más frecuente), plagiocefalia, trigonocefalia, braquicefalia o compleja (si se cierran dos o más suturas)<sup>1,2</sup>. Figura 1.



**Figura 1.** Craneosinostosis más frecuentes.

Se muestra la sutura cerrada prematuramente en cada tipo de CS y la deformidad craneal que produce como consecuencia. Fuente: Elaboración propia

En muchas de las CS asociadas a síndromes existen mutaciones con ganancia de función del gen receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (*FGFR*). La herencia suele ser autosómica dominante y los síndromes más frecuentes son: Apert, Crouzon, Pfeiffer, Muenke, Saethre-Chotzen, Carpenter y Antley-Bixler<sup>3</sup>.

El diagnóstico de la CS se realiza mediante anamnesis, exploración física, estudio antropométrico de la cabeza con metro y cefalómetro y TAC craneal<sup>1,4</sup>. En las CS simples no es necesario realizar pruebas complementarias si el diagnóstico clínico no ofrece dudas<sup>3</sup>. Su tratamiento es preferiblemente quirúrgico y antes del año<sup>1,5</sup>. La técnica quirúrgica varía en función de la deformidad y la edad del paciente. En el caso de la escafocefalia, la más frecuente, la técnica quirúrgica más común en menores de cuatro meses es la suturectomía abierta o endoscópica. A partir de esta edad suelen realizarse remodelaciones craneales<sup>6</sup>. Los niños que se operan de manera precoz y exitosa presentan mejor pronóstico, en cuanto a complicaciones y secuelas asociadas, sin embargo, siguen presentando riesgo de déficit neurocognitivos menores<sup>3</sup>.

Como se ha comentado, en el abordaje de este proceso se debe realizar un estudio antropométrico. Para ello resulta útil el cefalómetro de infocefalia (Figura 2), con el que se determina el índice cefalométrico y el índice de plagiocefalia, que junto con la medida del perímetro craneal permiten realizar una correcta valoración<sup>4</sup>.

El índice cefalométrico cuantifica el grado de alargamiento o acortamiento del cráneo, y se calcula dividiendo la distancia biparietal máxima entre la distancia antero-posterior en la línea media y multiplicando el resultado por 100. Se considera normal un valor entre 75 y 85. Valores inferiores

indican escafocefalia y valores superiores braquicefalia. El índice de plagiocefalia se obtiene restando la medida de la diagonal craneal mayor menos la menor. A mayor diferencia entre las diagonales, mayor grado de deformidad. Para calcular las diagonales también nos podemos ayudar de cintas elásticas con marcas anteriores y posteriores que indican los puntos de referencia (Figura 2). También existen aparatos que realizan una reconstrucción tridimensional del cráneo y calculan estas medidas de manera informatizada<sup>4</sup>.

Hemos de diferenciar la plagiocefalia por CS de la posicional, que se define como el aplanamiento occipital unilateral debido a la presión que ejerce el peso de la cabeza sobre dicha región. Las causas pueden ser prenatales o más frecuentemente postnatales (apoyo constante de la cabeza sobre la región occipital de un lado durante los primeros días de vida)<sup>1,3,4</sup>. La prevalencia de plagiocefalia posicional varía del 8-14% al 33% en los lactantes menores de 6 meses<sup>4</sup>. La forma más usual es la plagiocefalia posterior (70%)<sup>3</sup>. La incidencia de plagiocefalia posicional ha aumentado desde el año 2000 debido a la recomendación de dormir en decúbito supino para prevenir el síndrome de muerte súbita<sup>4</sup>. Las alteraciones posturales se asocian a hipotonía pero no existen evidencias para relacionarlas con disfunción cerebral<sup>4,7</sup>.

La alta prevalencia de este proceso puede llevar a confusión con la verdadera deformación, la CS, y que se propongan tratamientos erróneos en los casos reversibles, ya que en la mayoría de los casos se resuelve con ejercicios de estiramientos, giros del cuello, durmiendo en decúbito lateral hacia el lado contrario o con cojines ortopédicos. En casos graves, podría ser necesario la colocación de una ortesis craneal y como último recurso, la cirugía<sup>4,8,9</sup>.

Para un correcto diagnóstico y tratamiento es esencial, en primer lugar, la detección y derivación temprana por parte del pediatra de Atención Primaria y, en segundo lugar, ya en el hospital de referencia, contar con un equipo multidisciplinar, formado por pediatras, neurocirujanos, especialistas en dismorfología y rehabilitadores<sup>6</sup>. Pocos hospitales son referencia en esta patología, aunque en nuestro país tene-

mos algunos que han sido premiados por las cirugías innovadoras y exitosas que realizan, tales como craneoplastias, distracción osteogénica o cirugías endoscópicas<sup>5</sup>.

### Objetivos

El objetivo principal es describir la población adscrita a un hospital de tercer nivel que padece CS, comparándola con otras poblaciones y profundizar en su estudio. El trabajo se centra en manejo y pronóstico de la misma, dada la importancia de su diagnóstico temprano, a nivel de Atención Primaria, para derivarlas a la mayor brevedad posible a Neurocirugía. Un tratamiento precoz disminuye el riesgo de complicaciones y alteraciones estéticas y neurológicas. Las revisiones sobre CS son escasas, y teniendo en cuenta la importancia que puede tener este proceso en el desarrollo del niño, se ha escogido este tema como motivo de estudio.

### Material y Métodos

**Diseño:** Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo en una serie de casos de CS en pacientes pediátricos.

**Entorno y temporalidad:** La selección de participantes y recogida de datos se llevó a cabo mediante la búsqueda de historias clínicas informatizadas, de pacientes con CS seguidos o intervenidos en un hospital de tercer nivel, desde el 1 de enero de 1993 hasta el 31 de diciembre de 2018.

**Población:** Los criterios de inclusión fueron pacientes seguidos o intervenidos de CS en un hospital de tercer nivel durante su infancia en los últimos 25 años. Los criterios de exclusión fueron pacientes intervenidos o diagnosticados en la edad adulta o con un diagnóstico distinto de CS.

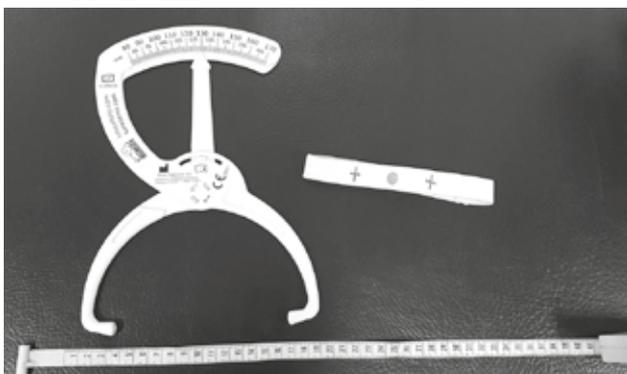
**Hoja de recogida de datos:** Se rellenó una hoja modelo de vaciado de datos a cada paciente individualmente. Se transcribieron los datos a una hoja de cálculo en Microsoft Office Excel 2013, que conformó la base de datos del estudio.

**Análisis estadístico:** Para el estudio de los datos recogidos se aplicaron métodos de estadística descriptiva y analítica (media y mediana si distribución asimétrica, rango, frecuencia y pruebas de significación estadística) a través de la aplicación informática de Microsoft Office Excel 2013 y el programa estadístico IBM SPSS versión 25.0.

### Aspectos éticos y de buena práctica clínica

Se respetó en todo momento la confidencialidad con respecto a los datos de los pacientes, siguiendo los protocolos establecidos. La información procedente de la hoja de recogida de datos se trató de manera totalmente anónima, además, el trabajo se realizó sobre una base de datos debidamente anonimizada.

Este estudio se realizó de acuerdo con la legislación y recomendaciones vigentes para los estudios de investigación en niños y fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del área geográfica correspondiente.



**Figura 2.** Cefalómetro y cinta homogeneizadora.

Aparataje útil en el estudio antropométrico de la cabeza.  
Fuente: Fotografía propia

**Tabla 1.** Análisis descriptivo de la muestra (N=52).

Características	Variables	Frecuencia	Porcentaje
<b>Sexo (N=52)</b>	Hombre	34	65,4%
	Mujer	18	34,6%
<b>Prematuridad (N=49)</b>	Sí	14	26,9%
	No	35	67,3%
<b>Tipo de parto (N=39)</b>	Eutócico	15	28,8%
	Espátulas	2	3,8%
	Cesárea	19	36,5%
	Fórceps	1	1,9%
	Ventosa	2	3,8%
<b>Tipo de deformación (N=52)</b>	Braquicefalia	8	15,4%
	Escafocefalia	19	36,5%
	Plagiocefalia anterior	10	19,2%
	Plagiocefalia posterior	6	11,5%
	Trigonocefalia	5	9,6%
	Compleja	4	7,7%
<b>Malformación o síndrome (N=52)</b>	Sí	19	36,5%
	No	33	63,5%
<b>Intervención quirúrgica (N=52)</b>	Sí	32	61,5%
	No	20	38,5%
<b>Complicaciones quirúrgicas (N=32)</b>	Sí	11	34,4%
	No	21	65,6%

## Resultados

Inicialmente la muestra estaba formada por 76 pacientes pero se excluyeron 24 de ellos por no cumplir criterios de inclusión. La muestra final incluyó un total de 52 pacientes cuyo análisis descriptivo se expone en la Tabla 1.

La mediana de edad al diagnóstico fueron 3 meses (rango 0-120) y de la intervención quirúrgica 6,5 meses (rango 0,2-82). La escafocefalia fue la CS más frecuente.

El 61,5% de los pacientes fueron sometidos a cirugía. En el 68,8% de ellos se ha realizado una técnica abierta y en los restantes endoscópica. Braquicefalia y escafocefalia son las deformidades en las que se empleó la técnica endoscópica más frecuentemente. La técnica quirúrgica más frecuente fue la remodelación craneal (50%) y en un 46,9% se colocaron placas reabsorbibles. La cirugía fue más frecuente en CS complejas y en plagiocefalia anterior (80%).

El 55,8% de los pacientes ha presentado alguna afectación neurológica. Lo más frecuente es el retraso psicomotor (34,5%), seguido de epilepsia (13,5%), discapacidad intelectual (7,7%), trastornos de conducta (5,8%), parálisis cerebral (5,8%), alteraciones visuales (3,8%) e hipoacusia (1,9%). En cuanto a complicaciones quirúrgicas, la más frecuente fue la asimetría craneal (13,5%), seguida de HTIC (5,8%), transfusión (3,8%), infección de la herida quirúrgica (3,8%) e hidrocefalia (1,9%).

En un 9,6% se encontraron alteraciones estructurales cerebrales.

Se ha estudiado la asociación estadística entre complicaciones quirúrgicas y tipo de técnica utilizada (abierta o cerrada), sin encontrar diferencias significativas. Tabla 2.

En cambio, existen diferencias significativas en la media de edad de la intervención según técnica abierta o endoscópica. Tabla 3. También existe más patología neurológica en pacientes con CS no intervenida (Tabla 4), pero no hay diferencia según la técnica utilizada. Tabla 5.

## Discusión

Las revisiones de CS son escasas, una de las más recientes fue publicada por Tirado et al<sup>10</sup> donde describieron un 15% de CS sindrómicas y que un 70-85% afectan a una sola sutura. Como en la mayoría de las series predominó en hombres, la escafocefalia fue el tipo de CS más frecuente y la HTIC, la complicación más destacada, aunque asintomática en muchas ocasiones, por su carácter indolente y de bajo grado. La epilepsia y la ceguera eran más frecuentes en CS complejas. A nivel cognitivo, parecía que el déficit más importante se encontraba en el lenguaje. En este estudio encontramos resultados similares, 36,5% CS sindrómicas, 92,3% CS unisuturales, más frecuente en hombres (65,4%) y el tipo más común es también la escafocefalia (36,5%), aunque en nuestro caso destaca el retraso psicomotor como complicación más importante.

**Tabla 2.** Complicaciones quirúrgicas según técnica (abierta o endoscópica).

		Complicaciones quirúrgicas		Total	Valor de p
		Sí	No		
Tipo de intervención	Abierta	8	14	22	0,526
	Endoscópica	3	7	10	
	Total	11	21		

Según la reciente revisión de Garrocho et al<sup>11</sup> la CS más frecuente es la escafocefalia. Destacó la mutación en los genes *FGFR*, presente en la mayoría de cuadros sindrómicos y relacionada con la morfogénesis del oído interno<sup>11,12</sup>. Las complicaciones más frecuentes fueron: HTIC, alteraciones visuales, auditivas, hidrocefalia y retraso psicomotor. La edad media a la cirugía fueron 8,9 meses, edad mayor comparada con nuestra mediana (3 meses)<sup>11,13</sup>. En comparación, la muestra de este estudio presenta menor prevalencia de HTIC, hidrocefalia y alteraciones visuales o auditivas.

La mediana de edad de la intervención fueron 6,5 meses, adecuada según las últimas revisiones que señalan que ésta debe ocurrir en los primeros 12 meses. En los últimos años las técnicas endoscópicas, con material reabsorbible y virtuales están generando mejores resultados<sup>10,11</sup>; así lo demuestra el estudio de Larysz et al<sup>14</sup>, que afirma que el 70% de los padres opinan que la forma de la cabeza de sus hijos tras la cirugía era similar a la de otros niños. Además, recientemente, están cobrando importancia las técnicas mínimamente invasivas, como la expansión craneal inducida por aparatos<sup>15,16</sup>. La corrección estética no es tan eficaz en casos sindrómicos. Por otro lado, hay otros trabajos, incluido este, que no encuentran diferencias en cuanto a morbilidad con técnicas endoscópicas y abiertas, aunque las primeras presentan menor riesgo de transfusión, menor duración del procedimiento y de la hospitalización<sup>17,18</sup>. Además las técnicas endoscópicas permiten la cirugía a edades más tempranas (3 meses), en comparación con las técnicas abiertas (6-12 meses), hecho que se constata en este estudio<sup>18</sup>. En este caso la técnica endoscópica fue más frecuente en escafocefalia, quizás debido al mayor volumen de pacientes y a mayor experiencia.

Dávalos-Ruiz et al<sup>19</sup>, hicieron un estudio sobre manejo quirúrgico, encontrando una edad media a la cirugía de 10,5 meses. La técnica quirúrgica más frecuente fue la craneotomía modificada (37,5%), sobre todo en escafocefalia; sin embargo, en trigonocefalia y plagiocefalia anterior la técnica más usada fue el avance fronto-orbitario; a diferencia de este trabajo, donde la remodelación craneal fue la técnica quirúrgica más frecuente.

Dentro de las complicaciones que se producen como consecuencia de la no intervención, la que prevalece es la asimetría craneal.

En esta muestra, un 34,4% no se intervinieron quirúrgicamente. Quizás en ellos los defectos eran pequeños, no existía HTIC o se han diagnosticado tardíamente, y se decide no operar porque el grado de deformidad craneal se mantiene estable con el crecimiento<sup>20</sup>. A pesar de ello se han encontrado diferencias significativas en cuanto a patología neurológica, que está más presente en pacientes que no han sido intervenidos.

En relación a lo anterior, Aldridge et al<sup>21</sup> concluyen que el riesgo aumentado de deterioro neurológico de los pacientes con CS no parece relacionarse con cambios globales en la corteza cerebral, sin embargo, los pacientes afectados de escafocefalia presentan mayor volumen ventricular, y los de trigonocefalia, menor espesor en cuerpo caloso y vermis cerebeloso. Además, hay estudios que concluyen que la escafocefalia aislada no afecta al desarrollo neurológico, salvo al área del lenguaje<sup>20</sup>. No existen suficientes estudios en los que se correlacionen las alteraciones anatómicas o funcionales cerebrales con déficit cognitivo, sin embargo, dichas alteraciones son comunes, apareciendo en la mitad de los pacientes con CS, siendo la más frecuente la hidrocefalia externa benigna y la malformación Chiari tipo I<sup>22</sup>.

Según los últimos estudios, la HTIC es la alteración cerebral funcional más frecuente (4-20% en CS simples y 30-60% en complejas) y se debe a diversos factores entre los que se encuentran, la desproporción entre cráneo y cerebro, hidrocefalia, drenaje venoso anómalo y trastornos respiratorios<sup>23,24</sup>. Además, presenta mayor prevalencia en escafocefalia y plagiocefalia<sup>24</sup>. En este estudio la HTIC aparece en un porcentaje global bajo (5,76%).

Son muchos los trabajos en los que se relaciona la CS con problemas cognitivos, incluido este. El retraso cognitivo es multifactorial, influyendo los déficits auditivos, visuales, la HTIC y las frecuentes hospitalizaciones<sup>10,11,13</sup>. Sobre ello Speltz et al<sup>25</sup> realizaron un estudio de casos y controles,

**Tabla 3.** Mediana de edad en la cirugía (en meses) según técnica (abierta o endoscópica).

		Frecuencia	Mediana de edad de la cirugía	Desviación típica	Valor de p
Tipo de intervención	Abierta	22	15,77	18,478	0,023
	Endoscópica	10	1,90	1,370	

**Tabla 4.** Alteraciones neurológicas según intervención quirúrgica o no.

		Alteraciones neurológicas		Total	Valor de p
		Sí	No		
Intervención	Sí	13	19	32	0,005
	No	16	4	20	
	Total	29	23		

encontrando diferencias significativas en coeficiente intelectual y en cálculo matemático, puntuaciones ligeramente inferiores en lectura y ortografía y comparables en problemas específicos del aprendizaje. Estos déficits fueron más acusados en plagiocefalia. Una revisión realizada por Moreno et al<sup>24</sup> encontró resultados inconsistentes, aunque en los tres primeros años de vida predominaban el retraso psicomotor, en preescolares las alteraciones del lenguaje (43%) y a edad escolar las alteraciones del funcionamiento ejecutivo, conductuales, del lenguaje (30-50%), del aprendizaje y déficit de atención. En cambio, hasta el 50% de las muestras estudiadas no encontraban diferencias significativas.

En este trabajo las alteraciones neurológicas son más frecuentes en CS asociadas a síndromes (78,95% frente al 51,51% en no síndromicas). En este sentido, Yarnell et al<sup>26</sup> evidenció mayor riesgo de alteraciones del comportamiento ejecutivo y del desarrollo adaptativo en el síndrome de Muenke, CS síndromica más prevalente. Y Maximino et al<sup>27</sup>, encontró alteraciones en el lenguaje (66,67%), discapacidad intelectual (22,2%) y anomalías cerebrales (46,4%) en pacientes con Síndrome de Apert y de Crouzon.

Se ha excluido la cefalea como alteración neurológica ya que en muchos casos es puntual y leve y no parece estar relacionada con la propia CS. La epilepsia sí se ha incluido, pero este dato debe leerse con precaución porque en ocasiones puede ser primaria y no relacionada con la CS, ya que no se asocia a síndromes o a complicaciones quirúrgicas.

Más de un 30% de las historias encontradas han sido excluidas porque no cumplían los criterios de inclusión. En algunos casos se trataba de pacientes con plagiocefalia posicional. Su diagnóstico es más temprano y es también más frecuente en varones y en prematuros. No suele tener complicaciones neurológicas, sin embargo, Anales de Pediatría publicó un artículo en el que se evidenciaban colecciones pericerebrales de líquido cefalorraquídeo en un 23% de los casos<sup>28</sup>. Su diagnóstico también debe ser

precoz para corregir la deformidad craneal<sup>16</sup>. Suelen corresponderse con plagiocefalias posteriores, en contraposición, la plagiocefalia posterior sinostósica es la más rara de todas las CS<sup>8,28</sup>.

Se han descrito más trastornos respiratorios durante el sueño en los niños con CS (sobre todo si son síndromicas o complejas), debido a la hipoplasia de los huesos de la cara, siendo el más común la apnea obstructiva del sueño<sup>13,23</sup>.

El 36,5% de la muestra son CS síndromicas. En ellas se recomienda un estudio molecular para llegar al diagnóstico, ya que suelen presentar características clínicas comunes y expresividad variable<sup>29-31</sup>. Parece que existen más CS síndromicas que en otras series porque el hospital elegido es de referencia en la comunidad autónoma en la que asienta, y por ello los niños procedentes de otras provincias vienen a este hospital para llevar a cabo su diagnóstico y/o intervención.

**Limitaciones del estudio**

La limitación más importante del estudio ha sido la dificultad para encontrar todos los datos en las historias clínicas. Los datos relativos al parto han sido los más problemáticos, ya que en muchos casos no se encontraban digitalizados.

Se intentó conocer la fórmula obstétrica materna, pero en la mayoría de los casos solo se encontró en el momento del diagnóstico o de la intervención, no existiendo registros posteriores. Por lo que se desechó este dato en el análisis estadístico.

Por último, las alteraciones neurológicas se han descrito como un apéndice aparte, pero algunas de ellas pueden ser consecuencia de la prematuridad del paciente, o ser primarias y no estar relacionada con la CS.

**Conclusión**

La CS es una patología poco frecuente, sin embargo, es prioritario tenerla en cuenta al explorar a un lactante con

**Tabla 5.** Alteraciones neurológicas según técnica quirúrgica (abierta o endoscópica)

		Alteraciones neurológicas		Total	Valor de p
		Sí	No		
Tipo de intervención	Abierta	11	11	22	0,111
	Endoscópica	2	8	10	
	Total	13	19		

deformidad craneal, ya desde Atención Primaria, puesto que su diagnóstico precoz permite evitar importantes secuelas estéticas y funcionales. Su tratamiento es quirúrgico, preferiblemente antes del año de vida.

En este estudio se ha constatado mayor prevalencia de CS en hombres, mayoría de escafocefalia, asociación a prematuridad y a parto por cesárea, complicaciones neurológicas frecuentes, siendo el retraso psicomotor la más común, cuadros sindrómicos asociados más prevalentes que en otras series, mediana de edad al diagnóstico de 3 meses y de 6,5 a la cirugía, menor edad media cuando la cirugía es endoscópica y mayor número de complicaciones neurológicas en no intervenidos.

Existe un porcentaje bastante bajo de cirugías y un número elevado de problemas neurológicos. Se debería aumentar el índice de sospecha y realizar más intervenciones, ya que un tratamiento quirúrgico precoz mejora el pronóstico de la enfermedad.

Existen escasos estudios y menos revisiones sobre CS. Sería interesante realizar investigaciones que la estudien, más concretamente las comorbilidades neurológicas, las alteraciones cerebrales y el tipo de intervención quirúrgica más apropiada. Esto permitiría conocer mejor la enfermedad y abordarla de manera más eficaz.

### Bibliografía

- 1.- Saceda Gutiérrez JM, Carciller Benito F. Malformaciones craneales. Evaluación diagnóstica. En: Guerrero-Fdez J, Cartón Sánchez A, Barreda Bonis A, Menéndez Suso J, Ruiz Domínguez J. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría. 6ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana S. A.; 2018. p 559-65.
- 2.- Bartlett S, Ehrenfeld M, Mast G, Sugar A. Unilateral coronal synostosis (anterior plagiocephaly). En: Surgery Reference [en línea] [consultado el 16/11/2018]. Disponible en: [https://www2.aofoundation.org/wps/portal/!ut/p/a0/04\\_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfG-jzOKN\\_A0M3D2DDbz9\\_UMMDRyDXQ3dw9wMDAx8j-fULsh0VAdAsNSU!/?ActiveNumber=1&StepPos=22&contentUrl=%2Fsrq%2F95a%2F01-Diagnosis%2FD600AnteriorPlagiocephaly.enl.jsp&soloState=true](https://www2.aofoundation.org/wps/portal/!ut/p/a0/04_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfG-jzOKN_A0M3D2DDbz9_UMMDRyDXQ3dw9wMDAx8j-fULsh0VAdAsNSU!/?ActiveNumber=1&StepPos=22&contentUrl=%2Fsrq%2F95a%2F01-Diagnosis%2FD600AnteriorPlagiocephaly.enl.jsp&soloState=true)
- 3.- González GA, Cruz D. Deformidades craneales sinostósicas y no sinostósicas. Medicina (Buenos Aires). 2018; 78 Supl 2: 108-12.
- 4.- Bosch i Hugas J, Costa i Clara J, García Fructuoso G. La plagiocefalia posicional: una labor de Primaria. Pautas de diagnóstico, prevención, seguimiento y derivación desde Atención Primaria. Barcelona: Difoprint; 2012.
- 5.- Profesionales del Hospital Regional de Málaga. La Sociedad Andaluza de Neurocirugía Premia al Hospital Regional de Málaga por un trabajo sobre cirugía craneofacial en niños. En: Servicio Andaluz de Salud [en línea] [consultado el 22/11/2018]. Disponible en: <http://www.sas.junta-andalucia.es/principal/Noticia.asp?codcontenido=10728>
- 6.- Vega Gutiérrez ML, Alía Arroyo I. Craneosinostosis sagital. A propósito de un caso. Rev Pediatr Aten Primaria. 2012; 14: 149-52.
- 7.- Mailchimp. La plagiocefalia afecta a más de un 46% de los bebés. En: Mailchimp [en línea] [consultado el 16/11/2018]. Disponible en: <https://mailchi.mp/ecus.es/craneometro>
- 8.- Han MH, Young Kang J, Young Han H, Cho YH, Jang DH. Relationship between starting age of cranial-remolding-orthosis therapy and effectiveness of treatment in children with deformational plagiocephaly. Childs Nerv Syst. 2017; 33: 1349-56.
- 9.- Van Vlimmeren LA, Engelbert RHH, Pelsma M, Groenewoud HMM, Boere-Boonekamp MM, Nijhuis-van der Sanden MWG. The course of skull deformation from birth to 5 years of age: a prospective cohort study. Eur J Pediatr. 2017; 176: 11-21.
- 10.- Tirado-Pérez IS, Sequeda-Monterroza JF, Zarate-Vergara AC. Craneosinostosis: Revisión de literatura. Rev Univ Salud. 2016; 18:182-9.
- 11.- Garrocho Rangel A, Manríquez Olmos L, Flores Velázquez J, Rosales Bérber MA, Martínez Rider R, Pozos Guillén A. Non-syndromic craniosynostosis in children: Scoping review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2018; 23:421-8.
- 12.- Agochukwu NB, Solomon BD, Muenke M. Hearing loss in syndromic craniosynostoses: Introduction and consideration of mechanisms. Am J Audiol. 2014; 23:135-41.
- 13.- Cielo CM, Marcus CL. Obstructive sleep apnoea in children with craniofacial syndromes. Paediatr Respir Rev. 2015; 16: 189-96.
- 14.- Larysz D, Nieroba E. Subjective assessment of head and facial appearance in children with craniosynostoses surgical treatment. Healthcare. 2018; 6:127-39.
- 15.- Simpson A, Wong A, Bezuhly M. Surgical correction of nonsyndromic sagittal craniosynostosis; concepts and controversies. Ann Plast Surg. 2017; 78:103-10.
- 16.- Morris L. Nonsyndromic craniosynostosis and deformational head shape disorders. Facial Plast Surg Clin N Am. 2016; 24:517-30.
- 17.- Han RH, Nguyen DC, Bruck BS, Skolnick GB, Yarbrough CK, Naidoo SD et al. Characterization of complications associated with open and endoscopic craniosynostosis surgery at a single institution. J Neurosurg Pediatr. 2016; 17:361-70.
- 18.- Proctor MR. Endoscopic craniosynostosis repair. Transl Pediatr 2014; 3:247-58.
- 19.- Dávalos Ruiz E, Haro-Acosta ME, Soria-Rodríguez CG, López López L, Román Matus A. Manejo quirúrgico de craneosinostosis en hospital de segundo nivel. Experiencia de 5 años. Rev Mex Neuroci. 2018; 19:117-26.
- 20.- Al-Shaqsi S, Zellner E, Ching J, Forrest C, Phillips J.

- The natural history of cranial Morphology in sagittal craniosynostosis. *J Craniofac Surg.* 2018; 29:852-5.
- 21.- Aldridge K, Collett BR, Wallace ER, Birgfeld C, Austin JR, Yeh R et al. Structural brain differences in school-age children with and without single-suture craniosynostosis. *Neurosurg Pediatr.* 2017; 19:479-89.
- 22.- Magge KT, Magge SN, Keating, RF, Myseros JS, Boyajian, MJ, Sauerhammer TM, et al. Incidental Findings on Preoperative Computed Tomography for nonsyndromic single suture craniosynostosis. *J Craniofac Surg.* 2014; 25:1327-30.
- 23.- Tan HL, Kheirandish-Gozal L, Abel F, Gozal D. Craniofacial syndromes and sleep-related breathing disorders. *Sleep Med Rev.* 2016; 27:74-88.
- 24.- Moreno J, Yáñez G, Prieto B, Rodríguez Y, García A. Una revisión de la literatura acerca de las características neuropsicológicas de niños con craneosinostosis simple en diferentes edades. *Rev Chil Neuro-Psiquiat.* 2017; 55:52-63.
- 25.- Speltz ML, Collett BR, Wallace ER, Starr JE, Craddock MM, Buono L et al. Intellectual and academic functioning of school-age children with single-suture craniosynostosis. *Pediatrics.* 2015 March; 135:615-23.
- 26.- Yarnell CM, Addissie YA, Hadley DW, Guillen Sacoto MJ, Agochukwu NB, Hart RA et al. Executive Function and Adaptive Behavior in Muenke Syndrome. *J Pediatr.* 2015 Aug; 167:428-34.
- 27.- Maximino LP, Ducati LG, Abramides DVM, Correa CC, Garcia PF, Fernandes AY. Syndromic craniosynostosis: neuro-psycholinguistic abilities and imaging analysis of the central nervous system. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017; 75:862-8.
- 28.- Martínez-Lage JF, Arráez Manrique C, Ruiz-Espejo AM, López-Guerrero AL, Almagro MJ, Galarza M. Deformidades craneales posicionales: estudio clínico-epidemiológico. *An Pediatr (Barc).* 2012; 77:176-83.
- 29.- López Estudillo AS, Rosales Bérber MA, Ruiz Rodríguez S, Pozos Guillén A, Noyola Frías MA, Garrocho Rangel A. Dental approach for Apert syndrome in children: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017; 22: 660-8.
- 30.- Vidal Sanahuja R, Gean Molins E, Sánchez Garré C, Quilis Esquerra J, García Fructuoso G, Costa Clara JM. Síndrome de Crouzon: a propósito de 2 casos. Entidades craneoestenóticas alélicas de los genes *FGFR*. *An Pediatr (Barc).* 2012; 77: 272-8.
- 31.- Yoon AJ, Pham BN, Dipple KM. Genetic screening in patients with craniofacial malformations. *J Pediatr Genet.* 2016; 5:220-4.

## Síndrome de Smith-Lemli-Opitz.

### Descripción clínica y pronóstico tras el tratamiento prolongado

Alejandra Mercado-Rodríguez<sup>1</sup>, Katherine Flores-Rojas<sup>1,2,4</sup>, Blai Morales-Romero, Mercedes Gil Campos<sup>1,2,4</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba.

<sup>2</sup>Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, IMIBIC.

<sup>3</sup>Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Centro de Diagnóstico Biomédico (CDB). Hospital Clínic. Barcelona.

<sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN).

Recibido: 10/06/2020 Aceptado: 23/12/2020

Mercado-Rodríguez A, Flores-Rojas K, Morales-Romero B, Gil Campos M. Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. Descripción clínica y pronóstico tras el tratamiento prolongado. *Vox Paediatr* 2020; 27:21-29

#### Resumen

##### Introducción:

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SSLO) es un síndrome genético autosómico recesivo debido a una mutación en el gen DHCR7, que provoca un déficit en la síntesis de 7-dehidrocolesterol reductasa, enzima catalizadora de la producción de colesterol, resultando en unos niveles anormalmente bajos en plasma del mismo. Este déficit de colesterol en la organogénesis da lugar a un patrón fenotípico característico en estos pacientes, que puede verse influido, entre otros factores, por el genotipo y la eficacia del tratamiento a lo largo del tiempo. El objetivo de este estudio es comparar dos casos con diferente pronóstico para valorar si existe relación con el genotipo y patrón fenotípico que presentan, así como la respuesta de cada uno al tratamiento.

##### Pacientes y métodos:

Estudio descriptivo longitudinal observacional retrospectivo de dos pacientes con SSLO en tratamiento con suplementación de colesterol desde que fueron diagnosticados en la infancia. Se han recogido los valores de colesterol y de sus precursores tóxicos, 7-dehidrocolesterol (DHC) y 8 DHC, en plasma durante los últimos diez años con la finalidad de valorar la evolución del fenotipo y la respuesta al tratamiento.

##### Resultados:

Ambos pacientes diagnosticados de SSLO tras el nacimiento y tratados con suplementación de colesterol desde entonces presentan la mutación IVS8-1G>C, asociada a un fenotipo grave. No obstante, cada uno evoluciona de forma diferente, variando sustancialmente su pronóstico: el caso 1 no responde al tratamiento, con bajos niveles del mismo y un exceso de 7-8DHC en plasma. Sin embargo, la respuesta al tratamiento del caso 2 es muy favorable, con altos niveles de colesterol y bajos niveles de sus precursores tóxicos a lo largo del tiempo.

##### Conclusión:

El genotipo en el SSLO puede condicionar el fenotipo y las posibilidades de éxito en el tratamiento dietético con suplementación de colesterol, incluso en los casos de espectro grave. No obstante, es necesario un adecuado control del colesterol sérico para plantear medidas, ya que su evolución se relaciona con el pronóstico clínico. Por tanto, se debe individualizar el tratamiento atendiendo al control bioquímico del colesterol en suero y del perfil de esteroides. Tanto el patrón fenotípico como el pronóstico pueden ser predecibles según la evolución de los marcadores bioquímicos en plasma.

##### Palabras Clave:

síndrome, Smith-Lemli-Opitz, hipocolesterolemia, esteroides

Autor para correspondencia: Katherine Flores-Rojas  
katherine1.flores@gmail.com

Smith-Lemli-Opitz syndrome. Clinical description and prognosis after prolonged treatment.

### Abstract

**Introduction:** Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS) is an autosomal recessive disorder caused by mutations in the *DHCR7* gene, affecting the synthesis of the 7-dehydrocholesterol reductase enzyme, resulting in low plasma cholesterol levels. These low levels of cholesterol during the organogenesis form a typical phenotypic pattern that can be influenced, among other factors, by both the genotype and effectiveness of the treatment over time. The purpose of this study is to compare two patients with diagnosed SLOS that have different prognosis and assess whether there is an association with the genotype and phenotype they have. We will also analyze the response to treatment.

**Patients and methods:** Descriptive retrospective study of two patients with confirmed diagnosis of SLOS on treatment with cholesterol supplementation since they were diagnosed in childhood. The levels of cholesterol and its toxic precursors in plasma, 7-8DHC, have been collected during the last ten years in order to evaluate the progression in relation with phenotype and response to treatment.

**Results:** Each SLOS patient has a completely different evolution and prognosis over time despite being treated since their diagnosis and sharing the same mutation *IVS8-1G>C*, related to a severe phenotypic pattern since birth. Case 1 has no response to cholesterol supplementation, presenting low cholesterol and high 7-8DHC serum levels whereas Case 2 has a successful response to treatment: cholesterol levels increase and 7-8DHC levels decrease as time goes on.

**Conclusion:** The genotype in the SLOS has an impact in the chances of success in patients on a diet supplement with cholesterol, even in the cases with severe spectrum. However, an adequate control of serum cholesterol is also necessary to propose measures, since its evolution is related to the clinical prognosis. Therefore, treatment should be individualized according to the biochemical control of serum cholesterol and sterols levels. Both the phenotypic pattern and prognosis can be predicted depending on the evolution of the biochemical markers.

**Key words:** syndrome, Smith-Lemli-Opitz, hypocholesterolemia, sterols

### Introducción

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SSLO) está causado por mutaciones en el gen *DHCR7*, localizado en el cromosoma 11, y es de herencia autosómica recesiva. Esta mutación provoca un déficit en la síntesis de la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa (7-DHC), encargada de la conversión de dehidrocolesterol a colesterol. En esta enfermedad, los niveles de colesterol en suero son muy bajos y hay un exceso de sus precursores tóxicos, 7 dehidrocolesterol (DHC) y 8DHC<sup>1</sup>.

El colesterol, además de ser producido por el organismo, tiene también un origen exógeno a través de la dieta y es fundamental en el desarrollo embrionario. Es el precursor de muchas hormonas y constituye un elemento esencial en la formación de las membranas celulares y la mielina<sup>2</sup>. Por tanto, y aunque aún se necesitan más estudios para avanzar en la fisiopatología del SSLO, es muy probable que el patrón fenotípico se vea influenciado por el defecto de la

síntesis endógena de colesterol y el exceso de sus precursores durante la embriogénesis<sup>3</sup>.

Clínicamente, el SSLO presenta unas características que establecen un fenotipo con dismorfia facial típica (frente estrecha, ptosis palpebral, mandíbula y nariz cortas, paladar hendido, implantación baja de las orejas), hipotonía global e hipospadias, además de retraso en el crecimiento tanto prenatal como postnatal, con consecuente talla baja, discapacidad intelectual, malformaciones cardíacas congénitas en más del 50% de los pacientes, disfunción adrenal, alteración en el desarrollo de los genitales externos masculinos, microcefalia en un 80-84% de los casos, polidactilia, sindactilia del segundo y tercer dedos del pie o fotosensibilidad. También asocia malformaciones gastrointestinales como la enfermedad de Hirschprung, estenosis pilórica, reflujo gastroesofágico o colestasis, entre otras. Además, los afectados por SSLO presentan conductas autolesivas, comportamientos autistas, hiperactividad, agresividad, respuesta exagerada a determinados estímulo-

Figura 1A

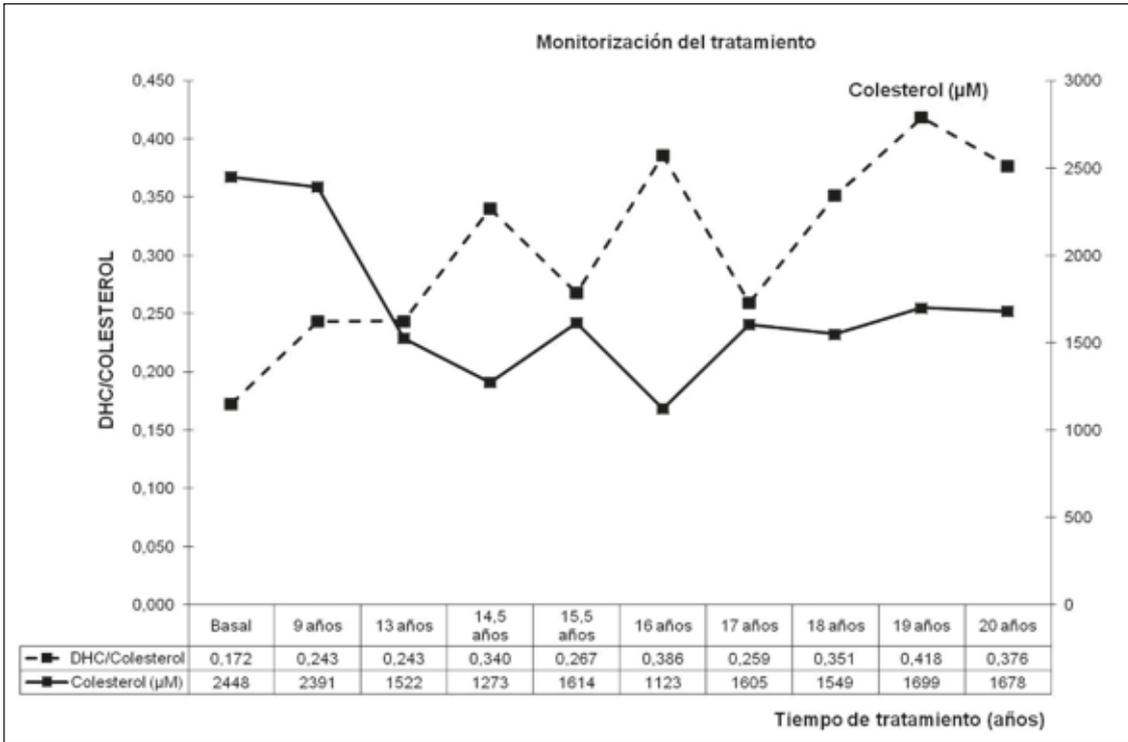


Figura 1B

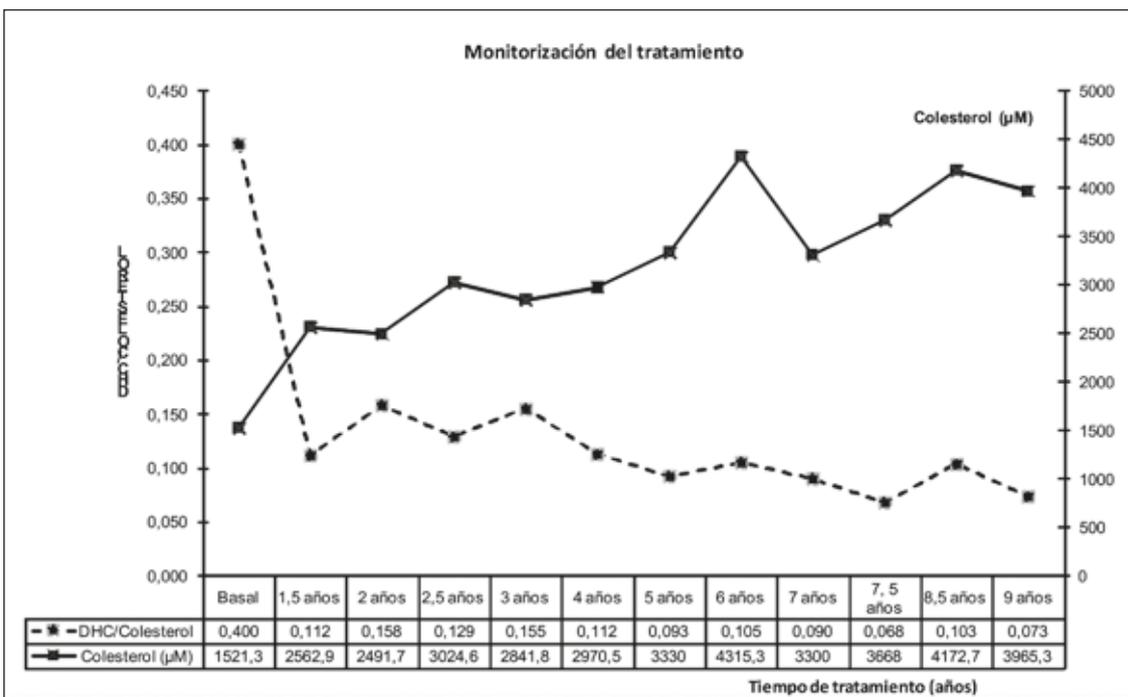


Figura 1A y 1B. Evolución de los valores de colesterol (µM) en plasma y la relación DHC/colesterol del caso 1 (figura 1A) y del caso 2 (figura 1B) en función de la respuesta al tratamiento con suplementación de colesterol desde el diagnóstico y durante aproximadamente 10 años de seguimiento.

los auditivos y visuales, trastornos del sueño y problemas para comunicarse y establecer relaciones sociales. No obstante, a pesar de que la clínica abarca un amplio espectro, en algunos individuos puede cursar con mínimos síntomas y deformidades menores<sup>1</sup>.

La gravedad clínica se puede valorar con la escala de Kelley y Hennekan<sup>4</sup>, con el inconveniente de que no incluye los trastornos conductuales y cognitivos<sup>5</sup>. Con esta escala se ha demostrado una fuerte correlación entre genotipo y fenotipo, aunque hay pacientes con el mismo genotipo y distinto

patrón fenotípico<sup>6</sup>, sugiriendo la existencia de otros factores implicados que aún se encuentran en fase de estudio<sup>7</sup>. Hay más de 160 mutaciones genéticas descritas<sup>8</sup>, siendo mucho más prevalente en el norte y centro de Europa, especialmente en países como Eslovaquia o República Checa. La mutación más frecuente y asociada a un fenotipo grave del SSLO es c.964-1G>C, también conocida como IVS8-1G>C, tratándose de una mutación que afecta al splicing (splice acceptor variant). Existen otras frecuentes como c.452G>A, c.1210C>T o c.278C>T (T93M), tratándose esta última de una mutación con cambio de sentido (missense mutation) y siendo más frecuente en el área mediterránea y Cuba, estando asociada a un fenotipo más leve. Además, se han descrito casos diagnosticados de SSLO que presentan tanto la mutación IVS8-1G>C como la T93M, confiriendo un fenotipo leve-moderado en estos pacientes<sup>2</sup>.

El tratamiento del SSLO se basa en la administración de colesterol como suplemento, aunque no siempre disminuye el exceso de 7-8DHC. Esto podría resolverse con la toma de simvastatina en los pacientes respondedores<sup>9</sup>. La simvastatina es un inhibidor de la enzima HMG-CoA reductasa, esencial en la biosíntesis de lípidos y colesterol, que reduce los niveles de precursores de colesterol como 7-8DHC en pacientes cuya síntesis de colesterol es deficiente<sup>10</sup>. También regula la actividad residual enzimática de 7DHC al incrementar la expresión alélica del gen *DHCR7*, aumentando el colesterol y disminuyendo 7-8DHC. Sin embargo, la evidencia de mejoría clínica con su uso se ve limitada por la escasez de estudios en la actualidad, respaldando la necesidad de seguir evaluando otras opciones como el trasplante hepático y posibles terapias que puedan tener beneficios significativos para los pacientes, siendo esencial un adecuado conocimiento de cómo estas alteraciones bioquímicas ocurridas en el SNC pueden afectar al SSLO para comprender los procesos patológicos que subyacen y para el futuro desarrollo de terapias en déficits neurológicos, tratando siempre de mantener un perfil controlado de esteroides en plasma y en líquido cefalorraquídeo (LCR)<sup>9</sup>.

El objetivo de este estudio es comparar dos casos de SSLO con diferente pronóstico en relación al genotipo y patrón fenotípico que presentan, así como la respuesta de cada uno al tratamiento.

### Pacientes y métodos

Se ha realizado un estudio descriptivo observacional de seguimiento longitudinal retrospectivo de dos pacientes con SSLO, en tratamiento con suplementación de colesterol desde su diagnóstico, durante los últimos diez años con al menos una medida de colesterol y sus metabolitos en suero por año y un seguimiento clínico semestral durante este periodo. Este estudio ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital.

### Resultados

**Caso 1:** Adulto de 20 años que presenta un patrón fenotípico muy grave: dismorfia facial con microcefalia, boca de

pez, paladar ojival muy pronunciado y talla baja. Su evolución es muy desfavorable, con retraso mental sin lenguaje, conexión con el medio sólo a través de pictogramas, desequilibrio afectivo y conductas autolesivas continuas.

A los 9 meses de edad, tras detectar niveles muy inferiores al valor normal de colesterol en sangre en varias analíticas realizadas desde su nacimiento y cursar con un fenotipo típico de SSLO, se le realizó un estudio genético molecular. El estudio puso de manifiesto la presencia de las mutaciones IVS8-1G>C (exón 9) y T93M (exón 4) en el gen *DHCR7*, confirmando el diagnóstico de SSLO, siendo ambos padres portadores: el padre es portador de la mutación IVS8-1G>C y la madre de T93M.

Tras un seguimiento bioquímico desde su diagnóstico, presenta niveles de colesterol bajos (Figura 1A), siempre por debajo de 2.500 µM, llegando incluso a presentar 1.123 µM con 16 años. Los niveles de los metabolitos 7DHC y 8DHC se mantienen estables a lo largo del tiempo, pero muy elevados, en torno a 400 µM/L (Figura 2A). La respuesta al tratamiento con colesterol desde el diagnóstico de SSLO ha sido nula a pesar de haber probado varias formulaciones de colesterol y dosis de hasta 300mg/kg/día, sin observar aumento de colesterol en suero dependiente de esta suplementación. El tratamiento adicional con simvastatina con la intención de reducir los niveles de los precursores 7-8DHC tampoco ha tenido efecto. Se realizó cultivo de fibroblastos obtenidos a partir de biopsia de piel en condiciones deficientes de colesterol con el fin de inducir la síntesis endógena del mismo. A los 7 días, se realizó la cuantificación del colesterol y de los precursores 7-DHC y 8-DHC mediante cromatografía de gases. Tras este estudio funcional se observó que la síntesis inicial de colesterol estaba activada, aunque parece existir un bloqueo que impide la síntesis final. Además, el paciente presenta malabsorción intestinal, y una anemia ferropénica persistente que precisa tratamiento suplementario con hierro.

**Caso 2:** Niño de 8 años con retraso simétrico del crecimiento intrauterino, que al nacer presentaba fallo de medro: peso, talla y perímetro craneal menores al percentil 3 (en torno a -2,7 DS). Su patrón fenotípico es característico: retrognatía según secuencia de Pierre Robin, fisura palatina, pabellones auriculares displásicos con inserción límite e hipoplasia de los genitales. Además, cursa con hipoplasia de cuerpo caloso e hipotonía en la suspensión ventral.

En el estudio neonatal se realizó un estudio genético de síndrome de Jacobsen (delección 11q) y despistaje de delección 22q11. A los 6 meses, tras la sospecha clínica de SSLO por el fenotipo clínico, se solicitó un estudio del metabolismo de los esteroides en suero que mostró un perfil típico del síndrome sospechado. Tras la biopsia de piel para realizar el estudio enzimático se observó deficiencia de la enzima 7DHC reductasa. Para confirmación del diagnóstico, se le realizó un estudio genético molecular en el cual se detectaron las mutaciones c.461C>T y c.964-G1G>C (IVS8-1G>C) en el gen *DHCR7*, siendo ambos padres portadores.

Figura 2 A

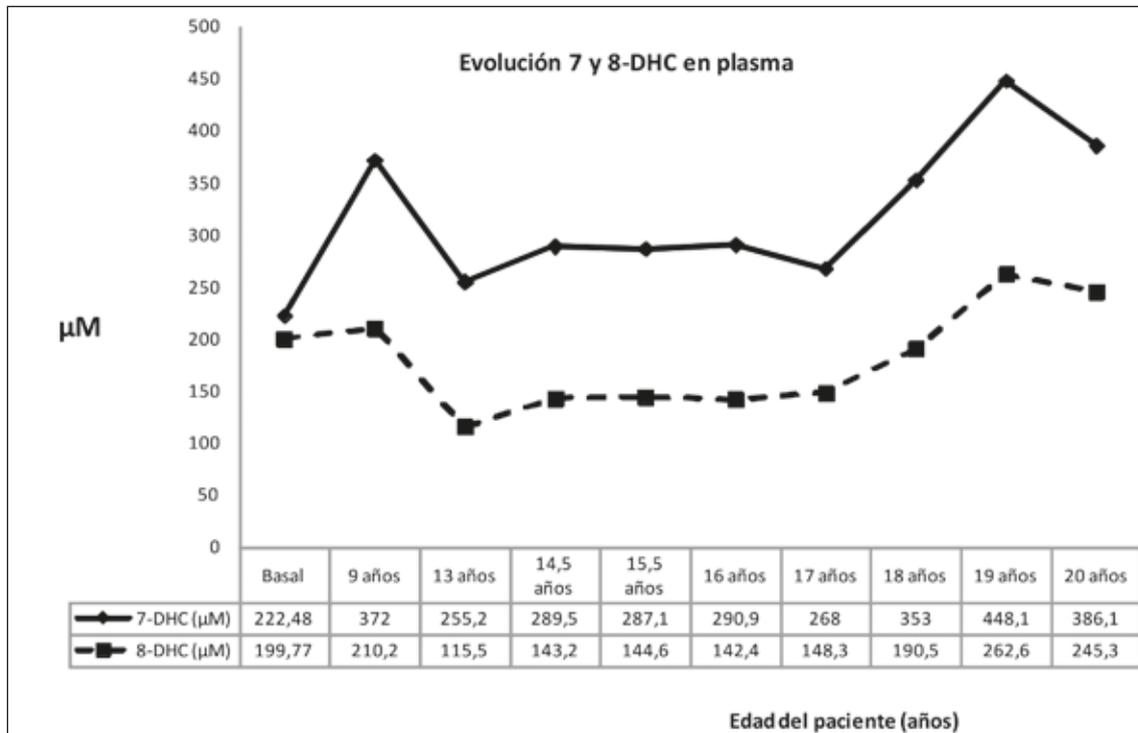


Figura 2 B

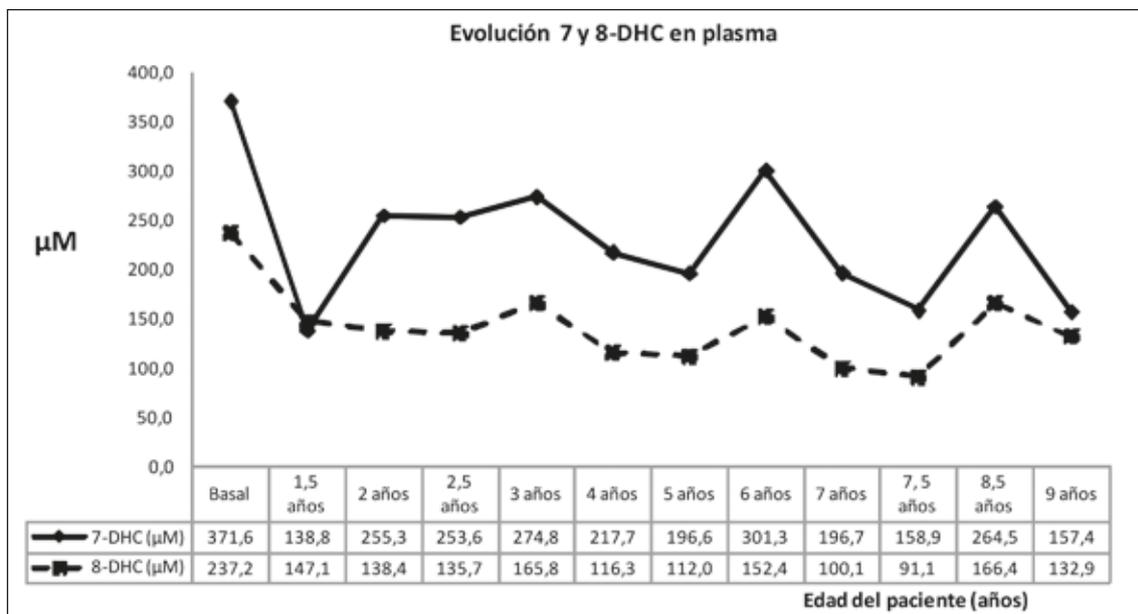


Figura 2A y 2B. Evolución de los valores de 7DHC y 8DHC (μM/L) en plasma durante los aproximadamente 10 años de seguimiento del caso 1 (figura 2A) y caso 2 (figura 2B) antes y a partir del tratamiento con colesterol.

El desarrollo ponderoestatural ha sido bajo, con dificultades para la alimentación por la micrognatia y fisura palatina, de la que fue intervenido. Inició marcha autónoma con 18 meses. Preciso alimentación mediante gastrostomía por anorexia pertinaz y reflujo gastroesofágico grave que también fue intervenido quirúrgicamente, además de presentar infecciones frecuentes. A los 3 años continuaba usando gastrostomía por necesidades nutricionales, aunque

ya ingería prácticamente todo por boca. Emitía alrededor de unas 10 palabras sueltas, y comprendía órdenes más complejas. Subía y bajaba escaleras con apoyo. Se hacía entender con gestos, además de presentar una buena intención comunicativa, con hiperactividad. Actualmente, a sus 8 años, el paciente presenta un fenotipo típico de SSLO, con un paladar ojival y boca de pez. Su talla está en percentil 2 y el peso en percentil 10. La evolución cog-

nitivo-motora está siendo muy favorable adquiriendo un lenguaje normal con voz nasal, buena expresión y comprensión, aunque con dificultades para la lecto-escritura. No presenta alteraciones conductuales.

Los niveles séricos de colesterol son normales, siempre por encima de 2.000  $\mu\text{M}$  (Figura 1B) y los metabolitos como el 7DHC y 8DHC están estables, en torno a 100  $\mu\text{M}/\text{L}$  en suero, que descendieron notablemente al comienzo del tratamiento con suplementación con colesterol al diagnóstico (7-DHC pasó de 371'6  $\mu\text{M}$  a 138'8  $\mu\text{M}$ , mientras que 8-DHC disminuyó de 237'2  $\mu\text{M}$  a 147'1  $\mu\text{M}$ ), y que siguieron disminuyendo, manteniendo valores estables en los últimos diez años, asociándose a la evolución clínica (Figura 2B). La dosis de suplementación con colesterol, que era inicialmente de 120 mg/kg/día, se ha ido reduciendo hasta los 50 mg/kg/día, sin precisar dosis mayores. Se valoró respuesta a tratamiento con estatinas, sin clara evidencia de efecto positivo en el estudio funcional en fibroblastos, ya que no resultó ser eficaz al no evidenciar elevación en el colesterol total ni disminución de los metabolitos tóxicos. No precisa tratamiento con hierro ni otros suplementos.

Ambas familias recibieron consejo genético y, ante su deseo genésico, se les realizó diagnóstico prenatal mediante biopsia corial y amniocentesis en sus sucesivos embarazos. Actualmente, estos pacientes tienen dos hermanos sanos cada uno.

## Discusión

El presente estudio muestra que el pronóstico de un paciente con SSLO puede ser más o menos favorable en función del genotipo y fenotipo que presente. Ello puede condicionar la respuesta al tratamiento, diferente en cada individuo, destacando la necesidad de individualizarlo en función de los niveles bioquímicos de colesterol y esteroides en suero.

El paciente del caso 1 presenta las siguientes mutaciones: IVS8-1G>C y T93M. La primera de ellas es la más frecuente y está asociada a un fenotipo grave del SSLO, mientras que la segunda se asocia a un fenotipo más leve. Se han descrito casos de pacientes que presentan ambas mutaciones, asociándose a un patrón fenotípico leve-moderado<sup>2</sup>. Sin embargo, este paciente manifiesta un fenotipo muy grave y un pronóstico clínico muy desfavorable, con ausencia de respuesta a la suplementación de colesterol. Con los años progresa hacia un retraso mental grave, con conductas autolesivas, asociados a aquellos casos de SSLO con un importante déficit de colesterol<sup>11</sup>. Sin embargo, el caso 2, a pesar de poseer la misma mutación que el caso 1, c.964-1G>C (IVS8-1G>C), y asociarse a un patrón fenotípico grave desde el nacimiento<sup>2</sup>, ha tenido una excelente evolución, sin alteraciones conductuales o psicoafectivas relevantes. Además ha presentado una reducción del ratio DHC/colesterol (Figura 1B), ya que hay un descenso de los niveles de los metabolitos 7-8DHC en plasma de forma progresiva, con buena respuesta al tratamiento con suplementación de colesterol, aumentando los niveles

del mismo. Sin embargo, el colesterol no atraviesa la BHE, por lo que a pesar de que los niveles de sus metabolitos hayan disminuido en plasma en el caso 2, seguiría existiendo un exceso en el LCR afectando al SNC. Por tanto, no se puede afirmar, según otros estudios, que dicho tratamiento mejore favorablemente el desarrollo cognitivo y motor de estos pacientes<sup>12</sup>, ya que no está claro cómo la normalización de los niveles de colesterol en plasma podría afectar positivamente a la estructura de la mielina, al desarrollo mental o al comportamiento de estos pacientes<sup>13</sup>, como sí parece ocurrir con la toma de simvastatina. Esto podría indicarnos que una evolución pronóstica favorable del SSLO en relación al desarrollo cognitivo-conductual puede ser independiente del tratamiento con colesterol, planteando la existencia de otros factores que sí pueden verse involucrados.

En cuanto al genotipo, se conoce que la mutación c.964-1G>C, se asocia a un fenotipo muy grave, tal y como se ha expuesto anteriormente, e incluso a abortos espontáneos. Esta correlación se ha comprobado en estudios muy recientes con judíos asquenazis, debido a la alta frecuencia de portadores de dicha mutación en esta población (2.3%)<sup>14</sup>. Teniendo en cuenta este dato, podemos decir que el paciente del caso 1 sí cumple con esta afirmación, si bien es cierto que presenta además otra conocida mutación (T93M) que podría asociarse a un patrón fenotípico más o menos grave. Por otro lado, el paciente del caso 2, a pesar de presentar la misma mutación c.964-1G>C y un fenotipo típico de SSLO, tiene un pronóstico fenotípico muy favorable. Estos resultados parecen indicar que el genotipo influye en el fenotipo en la mayoría de los casos con SSLO estudiados, pero es posible que existan otros factores que puedan interferir con el fenotipo. Por tanto, habrá que seguir estudiando la influencia del genotipo en la evolución del SSLO, siendo necesarios futuros estudios que investiguen en profundidad qué factores pudieran estar involucrados en el pronóstico de este síndrome. Hay estudios que han demostrado que la toma de antipsicóticos como aripiprazol, haloperidol o del antidepresivo trazodona elevan los niveles de 7DHC en plasma, pudiendo alterar el desarrollo neurológico embrionario si hay un consumo de los mismos por parte de la madre durante el embarazo<sup>15,16</sup>, constituyendo por tanto otro factor a tener en cuenta que podría relacionarse con mutaciones en el gen 7DHC. En este caso, ninguno de los dos pacientes había sido expuesto durante su desarrollo prenatal o postnatal a antipsicóticos ni antidepresivos.

En concordancia con los hallazgos de otros autores<sup>13,17,18</sup> observamos que el tratamiento con suplementación de colesterol sigue siendo el recomendado en el SSLO, pudiendo mejorar los niveles de colesterol y reducir los de sus precursores tóxicos en algunos pacientes, sin detectarse efectos adversos que impidan su uso. Las dosis recomendadas varían entre 150-300 mg/kg/día, que pueden ir reduciéndose de manera individualizada según la respuesta de cada paciente, observando que además de mejorar los niveles de colesterol en plasma, también parece tener

efectos beneficiosos en la fotosensibilidad con la que cursan muchos pacientes con SSLO<sup>18</sup>.

Otro tratamiento alternativo o adicional al del colesterol sería la toma de simvastatina<sup>9,18</sup>. Los pacientes con SLO presentan un grado variable de actividad residual del enzima 7-DHC reductasa que tiene relación directa con la gravedad de la presentación clínica. El tratamiento con simvastatina de fibroblastos de pacientes SLO disminuye los niveles de los precursores 7-DHC y 8-DHC e incrementa la síntesis de colesterol. El incremento en la síntesis de colesterol se produce debido a una inducción de la expresión de los alelos mutados que da lugar a un incremento de la actividad residual. Es por ello que la evaluación de la respuesta bioquímica de los fibroblastos de pacientes SLO al tratamiento con simvastatina puede resultar útil para la selección de pacientes que pudieran ser tributarios a dicho tratamiento. En un ensayo clínico controlado con placebo, aleatorizado, cruzado, doble ciego y realizado con 23 pacientes entre 4 y 18 años de edad, se ha comprobado que el tratamiento con simvastatina frente a placebo mejoró la relación 7DHC/colesterol en plasma, así como la irritabilidad de los pacientes estudiados. Mientras que la eficacia del tratamiento con suplementación de colesterol puede verse limitada por la incapacidad de este para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), la simvastatina sí la atraviesa, reduciendo el exceso de precursores tóxicos de colesterol en el sistema nervioso central (SNC). Se sospecha que dicha acumulación en el SNC puede ser la causa de que los pacientes con SSLO presenten alteraciones cognitivas y comportamientos anormales, tal y como le ocurre al paciente del caso 1, ya que el 7DHC en exceso puede llegar a ser tóxico, alterando la composición de proteínas, la mielinización del sistema nervioso, las propiedades fisicoquímicas y las funciones de señalización de las membranas celulares. Es por ello que la irritabilidad presente en pacientes con SSLO podría verse mejorada gracias a una reducción de los metabolitos de colesterol en el SNC. No obstante, previo a este ensayo ya se realizaron estudios con la simvastatina, donde algunos pacientes manifestaron efectos adversos y en otros se redujo el nivel de 7DHC y se aumentó el de colesterol, ambos en suero. Esta discrepancia de respuestas al tratamiento entre pacientes podría entenderse sabiendo que la expresión de 7DHCR está regulada por el factor de transcripción SREBP2, proteína que regula la homeostasis lipídica del organismo al controlar la expresión de enzimas necesarias para la síntesis de colesterol, ácidos grasos, triglicéridos y fosfolípidos. Este factor se activa cuando la síntesis endógena de colesterol se reduce, aumentando la transcripción de la mayoría de genes de la vía sintética de colesterol, entre ellos, del gen 7DHCR. Con este ensayo se confirmó que el tratamiento con simvastatina aumentó la expresión alélica de 7DHCR, con actividad residual enzimática, mejorando significativamente los niveles de esteroides en plasma y reduciendo notablemente los de 7DHC. No obstante, a pesar de que los efectos adversos recogidos durante el ensayo fueron mínimos y siendo considerada la simvastatina como

un tratamiento relativamente seguro, la evidencia de mejoría clínica se ve limitada al tratarse de un estudio con una muestra relativamente pequeña, por lo que debe ser usada con precaución en relación a la seguridad a largo plazo<sup>9</sup>. Sin embargo, el avance en el conocimiento del mecanismo de esta molécula podría dar lugar en el futuro al desarrollo de nuevas terapias que mejoren el deterioro cognitivo y el pronóstico del SSLO y de otras enfermedades con defecto en la biosíntesis de colesterol. En nuestro estudio, la prueba funcional en fibroblastos al tratamiento con estatinas no ha dado lugar a respuesta sobre los niveles de colesterol o de sus metabolitos en ninguno de los dos pacientes entre las condiciones con y sin simvastatina. Esto sugiere que en los fibroblastos de dichos pacientes no se produce un incremento en la actividad residual del enzima 7-DHC reductasa que pudiera revertir en un incremento de los niveles de colesterol. En cambio, como cabe esperar, en los fibroblastos tratados con simvastatina se observa una disminución de los precursores 7DHC+8DHC así como de la relación (7DHC+8DHC)/colesterol debido a la inhibición ejercida por la simvastatina sobre el enzima HMG-CoA reductasa, primer paso en la vía de síntesis del colesterol. Por tanto, estos resultados no apoyarían la indicación de un tratamiento con simvastatina en estos dos pacientes. Esto podría explicar la discrepancia existente entre pacientes con SSLO mencionada en el comentado ensayo clínico, donde la simvastatina parece reducir la relación 7DHC/colesterol en plasma en algunos pacientes, pero la mejoría clínica no es suficiente ni aplicable a todos ellos.

El trasplante de hígado también se está contemplando como una posible terapia alternativa al tratamiento con suplementación de colesterol o simvastatina, realizándose a edades tempranas tras ser diagnosticada la enfermedad. Recientes estudios en un paciente de 19 meses de edad con SSLO y cirrótico han demostrado que un trasplante hepático precoz puede ser considerado en aquellos pacientes cuya síntesis endógena de colesterol sea deficiente, incluso en ausencia de cirrosis, pudiendo ser una futura opción de tratamiento en el SSLO, ya que en este estudio se consiguieron niveles normales de colesterol, reducción de los metabolitos tóxicos y prevención del deterioro neurológico, y se observó que el paciente mejoró notablemente su comportamiento y alteraciones cognitivas<sup>19</sup>. También se ha realizado trasplante hepático en una paciente de 8 años con latosterolosis<sup>13</sup>, otra causa de hipocolosterolemia y déficit neurológico<sup>10,19</sup>, que a los 14 meses de edad debutó con colestasis intrahepática y a los 2 años se sospechó de SSLO, observando que el exceso en plasma era de latosterol y no de 7DHC. Al año de realizarse dicho trasplante, sus niveles de colesterol y alteraciones cognitivas mejoraron favorablemente. Por tanto, parece que si la alteración metabólica de colesterol se corrigiese a edades tempranas mediante un trasplante hepático precoz, se podría frenar el deterioro neurológico con un grado de plasticidad residual neuronal inherente a un SNC en desarrollo que podría verse beneficiado de la normalización de los niveles de colesterol, y de latosterol en este caso<sup>13</sup>.

No obstante, serían necesarios futuros estudios que profundicen en esta alternativa terapéutica.

El SSLO se manifiesta clínicamente de forma precoz, pero en un 10% de los pacientes, los niveles de colesterol en plasma pueden llegar a ser normales, por lo que no es un factor específico para el diagnóstico, siendo necesario recurrir a la medida de los niveles de esteroides en plasma<sup>1</sup> y al estudio genético prenatal<sup>20,21</sup>. El diagnóstico precoz parece condicionar un tratamiento más temprano asociado al fenotipo final, además de evitar pruebas innecesarias y orientando a las familias a través del estudio genético<sup>20</sup>. En nuestro estudio, a pesar de que ambos pacientes fueron diagnosticados a edades muy tempranas, el caso 1 presenta una evolución desfavorable mientras que el caso 2 tiene mejor pronóstico. Esto podría indicarnos que una adecuada evolución no siempre podría depender de un diagnóstico y tratamiento precoces. Se han demostrado casos en los cuales, a pesar de una detección de SSLO y tratamiento tempranos, hay pacientes que siguen cursando con retraso cognitivo y del desarrollo neuromotor, sin ser del todo corregidos los niveles de colesterol en plasma<sup>17</sup> por lo que habrá que seguir investigando la acción de otros factores aún desconocidos que puedan condicionar el pronóstico del SSLO.

En conclusión, tras el estudio y seguimiento de ambos pacientes, se puede deducir que el genotipo en el SSLO puede, en algunos casos, ser un factor condicionante tanto en las manifestaciones clínicas progresivas de la enfermedad como en las posibilidades de éxito del tratamiento dietético con suplementación de colesterol, aún con un espectro grave. Además, un adecuado control bioquímico del colesterol en suero y del perfil de esteroides, así como un tratamiento individualizado, pueden ayudar en gran medida a regular el pronóstico de este síndrome. No obstante, los resultados hallados en el estudio ponen de manifiesto que será necesario profundizar en la influencia del genotipo y del tratamiento con colesterol en la evolución del SSLO, así como la existencia de otros factores que pudieran condicionar el pronóstico de este síndrome. También pone en evidencia la necesidad de desarrollar futuras terapias que mejoren el deterioro cognitivo y pronóstico del SSLO.

### Bibliografía

- 1.- Nowaczyk MJ, Irons MB. Smith–Lemli–Opitz syndrome: Phenotype, natural history, and epidemiology. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2012; 160C:250–62
- 2.- Nowaczyk MJM, Wassif CA. Smith-Lemli-Opitz Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editores. *Gene Reviews*. University of Washington, Seattle; 1993-2020.
- 3.- Bianconi SE, Cross JL, Wassif CA, Porter FD. Pathogenesis, Epidemiology, Diagnosis and Clinical Aspects of Smith-Lemli-Opitz Syndrome. *Expert Opin Orphan Drugs* 2015; 3:267-80.
- 4.- Donoghue SE, Pitt JJ, Boneh A, White SM. Smith-Lemli-Opitz syndrome: clinical and biochemical correlates. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018; 31:451-9.
- 5.- Lazarin GA, Haque IS, Evans EA, Goldberg JD. Smith-Lemli-Opitz syndrome carrier frequency and estimates of in utero mortality rates. *Prenatal Diagnosis* 2017; 37:350-5.
- 6.- Cross JL, Iben J, Simpson CL, Thurm A, Swedo S, Tierney E, et al. Determination of the allelic frequency in Smith-Lemli-Opitz syndrome by analysis of massively parallel sequencing data sets. *Clin Genet* 2015; 87: 570-5.
- 7.- Yang Y, Yassan L, Yun Leung EK, Yeo K-TJ. Smith-Lemli-Opitz Syndrome in a newborn infant with developmental abnormalities and low endogenous cholesterol. *Clinica Chimica Acta* 2018; 479: 208-11.
- 8.- Peng Y, Myers R, Zhang W, Alexov E. Computational Investigation of the Missense Mutations in *DHCR7* Gene Associated with Smith-Lemli-Opitz Syndrome. *Int. J. Mol. Sci* 2018; 19:141.
- 9.- Wassif CA, Kratz L, Sparks SE, Wheeler C, Bianconi S, Gropman A, et al. A Placebo Controlled Trial of Simvastatin Therapy in Smith-Lemli-Opitz Syndrome. *Genet Med* 2017; 19:297-305.
- 10.- Ho AC, Fung CW, Siu TS, Ma OC, Lam CW, Tam S, et al. Lathosterolosis: a disorder of cholesterol biosynthesis resembling smith-lemli-opitz syndrome. *JIMD Rep* 2014; 12:129-34.
- 11.- Freeman KA, Eagle R, Merkens LS, Sikora D, Pettit-Kekel K, Nguyen-Driver M, et al. Challenging behavior in Smith-Lemli-Opitz syndrome: initial test of biobehavioral influences. *Cogn Behav Neurol* 2013; 26: 23-9.
- 12.- Tierney E, Conley SK, Goodwin H, Porter FD. Analysis of short-term behavioral effects of dietary cholesterol supplementation in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 91-5.
- 13.- Calvo PL, Brunati A, Spada M, Romagnoli R, Corso G, Parenti G, et al. Liver transplantation in defects of cholesterol biosynthesis: the case of lathosterolosis. *Am J Transplant* 2014; 14: 960-5.
- 14.- Daum H, Meiner V, Michaelson-Cohen R, Sukenik-Halevy R, Zalcberg ML, Bar-Ziv A, et al. Smith–Lemli–Opitz syndrome: what is the actual risk for couples carriers of the *DHCR7*:c.964-1G>C variant? *Eur J Hum Genet*. 2020.
- 15.- Korade Z, Genaro-Mattos TC, Tallman KA, Liu W, Garbett KA, Koczok K, et al. Vulnerability of *DHCR7*<sup>+/-</sup> mutation carriers to aripiprazole and trazodone exposure. *J Lipid Res* 2017; 58:2139-46.
- 16.- Genaro-Mattos TC, Allen LB, Anderson A, Tallman KA, Porter NA, Korade Z, et al. Maternal aripiprazole exposure interacts with 7-dehydrocholesterol reductase mutations and alters embryonic neurodevelopment. *Mol Psychiatry* 2019; 24:491-500.

- 17.- Kelly MN, Tuli SY, Tuli SS, Stern MA, Giordano BP. Brothers with Smith-Lemli-Opitz Syndrome. *J Pediatr Health Care*. 2015; 29: 97–103.
- 18.- Svoboda MD, Christie JM, Eroglu Y, Freeman KA, Steiner RD. Treatment of Smith-Lemli-Opitz syndrome and other sterol disorders. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* 2012; 160C: 285–94.
- 19.- Ertugrul G, Yankol Y, Mecit N, Kirimlioglu H, Kanmaz T, Acarli K, et al. Liver Transplant and Improvements in Cholesterol Biosynthesis Defects: A Case Report of Smith-Lemli-Opitz Syndrome. *Exp Clin Transplant*. 2019;1. doi: 10.6002/ect.2018.0131
- 20.- Schoner K., Witsch- Baumgartner M., Behunova J, Petrovic R, Bald R, Kircher SG, et al. Smith Lemli Opitz syndrome — Fetal phenotypes with special reference to the syndrome specific internal malformation pattern. *Birth Defects Research* 2020; 112: 175-85.
- 21.- Pantel JT, Zhao M, Mensah MA, Hajjir N, Hsieh TC, Hanani Y, et al. Advances in computer-assisted syndrome recognition by the example of inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2018; 41: 533-9.

## Enfermedad por arañazo de gato en niños: serie de casos y revisión de la literatura

.....  
 Gloria Toledo Muñoz-Cobo, Rosario Mateos Checa, Claudia García Barrionuevo, Cecilia Calzada García-Mora, Pedro Márquez Mira, Borja Croche Santander. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Recibido: 5/10/2020 Aceptado: 29/12/2020

Toledo Muñoz-Cobo G, Mateos Checa R, García Barrionuevo C, Calzada García-Mora C, Márquez Mira P, Croche Santander B. Enfermedad por arañazo de gato en niños: serie de casos y revisión de la literatura. Vox Paediatr 2020; 27:30-36

### Resumen

#### Introducción

La enfermedad por arañazo de gato (EAG) es causada por *Bartonella henselae*. Se presenta habitualmente como linfadenopatía regional y fiebre tras el contacto con gatos. Hasta en un 5-14% de casos puede presentarse de forma atípica.

El objetivo del estudio es describir las características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de los pacientes afectados por EAG en nuestro centro y realizar una revisión de la literatura.

#### Material y métodos

Revisión retrospectiva de pacientes pediátricos con EAG atendidos en un hospital de segundo nivel entre enero de 2017 y diciembre de 2019.

#### Resultados

Doce pacientes presentaron EAG. La proporción hombre/mujer fue 5:1. Sólo cuatro refirieron contacto con gatos. Once pacientes presentaron adenitis regional asociada o no a fiebre, siendo esta la forma más frecuente de presentación. Tres pacientes presentaron formas atípicas: encefalitis en relación a infección por *B. henselae*, hepatoesplenomegalia y síndrome Oculoglandular de Parinaud. Ocho pacientes precisaron ingreso. Recibieron antibioterapia 10 pacientes, siendo azitromicina el antibiótico más empleado. La evolución fue satisfactoria en todos los casos excepto en el paciente con encefalitis, que presentó una epilepsia residual.

#### Conclusiones

La aparición de adenitis, especialmente si se asocia a fiebre, requiere establecer entre sus diagnósticos diferenciales la EAG. Destacamos la escasa frecuencia de contacto con gatos en los pacientes de nuestra serie. La evolución de la EAG suele ser satisfactoria, pero se requiere mantener un elevado índice de sospecha ante las formas atípicas de presentación.

#### Palabras clave

Enfermedad por arañazo de gato (EAG), linfadenopatía, *Bartonella henselae*.

Cat scratch disease in children: a serie of cases and literature review.

#### Abstract

##### Introduction

Cat scratch disease (CSD) is caused by *Bartonella henselae* bacteria. It usually appears as a regional lymphadenopathy and fever, after cats' exposure. In 5-14% of cases, its presentation can be atypical.

Our study aims to describe epidemiologic, clinical and therapeutics characteristics of cat scratch disease patients in our Hospital and to make a literature review.

<b>Material and methods</b>	Retrospective review of cat scratch disease in pediatric patients attended in a secondary level hospital, from January 2017 to December 2019.
<b>Results</b>	Twelve subjects were affected of CSD. Male/female proportion was 5:1. Just four of them referred cats' contact. Eleven patients presented regional lymph nodes associated or not to fever, being this one the most common presentation. Three patients have atypical forms: an encephalitis related to <i>B. henselae</i> , hepatosplenomegaly and Parinaud's oculoglandular syndrome. Eight patients were hospitalized. Antibiotic therapy was used in ten patients, being azithromycin the most used one. All our cases had a benign evolution, except for the encephalitis affected patient, who developed residual seizures.
<b>Conclusions</b>	When lymphadenopathy appears, especially if fever is associated, a differential diagnosis should be done, taking in consideration cat scratch disease. It should be highlighted the low frequency of cats' exposure in our serie. CSD usually has a satisfying outcome, but it is necessary to have a high suspicion index in order to diagnose atypically and severe affections.
<b>Key words</b>	Cat scratch disease (CSD), lymphadenopathy, <i>Bartonella henselae</i> .

## Introducción

La enfermedad por arañazo de gato (EAG) es una enfermedad infecciosa común en niños, causada por *Bartonella henselae*, una bacteria gramnegativa aerobia, que cursa con linfadenopatía regional y fiebre tras contacto el con gatos<sup>1-3</sup>.

La pulga del gato es el vector más importante de *B. henselae* entre gatos, especialmente menores de 1 año ya que son más susceptibles, para después transmitirla al hombre a través de arañazos o mordeduras<sup>4</sup>.

La EAG se presenta habitualmente como una lesión papulosa eritematosa en el lugar de inoculación, tras lo que aparece una adenopatía regional dolorosa de gran tamaño de curso subagudo, fiebre y síntomas constitucionales leves<sup>5-7</sup>.

Por lo general es una enfermedad benigna que se resuelve de manera espontánea en varios meses. Sin embargo, en un 5-14% de los casos pueden aparecer formas clínicas atípicas con morbimortalidad significativa, más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos<sup>1,4,8</sup>.

La afectación sistémica puede cursar con fiebre prolongada de origen desconocido, compromiso neurológico, hepatoesplénico, osteomuscular, y otras manifestaciones menos frecuentes como el síndrome oculoglandular de Parinaud (adenopatía preauricular asociada a conjuntivitis no supurativa), eritema nodoso o endocarditis<sup>1,3,4</sup>.

Debido a la gran diversidad clínica y a su presentación subaguda, es necesario realizar un diagnóstico diferencial y descartar la infección por *B. henselae* en pacientes con linfadenopatía regional, especialmente si está asociada a fiebre. El diagnóstico se confirma mediante serología, reacción de polimerasa en cadena (PCR) o biopsia ganglionar<sup>1</sup>.

El objetivo de este estudio fue describir las características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de los pacientes

atendidos con EAG en nuestro centro y realizar una revisión de la literatura.

## Material y métodos

Estudio observacional, descriptivo y transversal, de carácter retrospectivo de las características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas de los pacientes pediátricos con EAG atendidos en un hospital de segundo nivel durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2019.

Se incluyen a todos los pacientes que presentan cuadro clínico compatible con EAG y que presentan anticuerpos IgG frente a *B. henselae* con títulos  $\geq 1/64$ .

Se analizan las siguientes variables: edad, sexo, antecedente de contacto con gatos y existencia de arañazo, tiempo de evolución de la clínica, síntomas y signos de presentación, localización y tamaño de la adenitis, tratamiento administrado, antibioterapia, necesidad de ingreso hospitalario y de cirugía.

## Resultados

Se incluyeron 12 pacientes, con una proporción de hombre/mujer 5:1. La mediana de edad fue de 6,5 años. Sólo 4 (33,3%) pacientes referían contacto previo con gatos. La estacionalidad observada en nuestro estudio muestra una incidencia del 33,3% en verano, principios de otoño, y los meses de invierno, respectivamente.

Las características epidemiológicas y clínicas se describen en la tabla 1. La forma más frecuente de presentación fue la existencia de adenitis regional, presentándose en 11 (91,7%) casos. En tan solo uno de los pacientes la adenopatía mostraba signos de abscesificación. Seis (50%) casos presentaron fiebre. En tres (25%) pacientes se identificaron síntomas y signos compatibles con formas atípicas de presentación: un paciente con hepato-esplenomegalia; un caso de afectación conjuntival y adenopatía preauricu-

lar (Síndrome oculoglandular de Parinaud); y un caso de encefalitis y estatus convulsivo refractario sintomático.

Ocho (75%) pacientes precisaron ingreso hospitalario (todos los casos febriles con linfadenopatía), siendo la mediana de estancia hospitalaria de 8 días (rango 2 -35).

De los 12 pacientes con EAG, 10 recibieron antibioterapia (83,3%). Todos los pacientes hospitalizados fueron tratados con terapia antibiótica. Sólo dos pacientes no recibieron tratamiento, los cuales sólo presentaron adenitis, sin fiebre ni otra sintomatología.

Con respecto a los regímenes antibióticos, la azitromicina se empleó en todos los pacientes excepto en dos, que recibieron amoxicilina-clavulánico como antibioterapia empírica previa a la confirmación serológica de EAG; ante la sospecha de cuadro de adenitis bacteriana.

La azitromicina sólo se empleó como fármaco único en 2 casos de linfadenopatía sin fiebre, con una duración de 5 días. En el resto de los casos (60%), se utilizó más de un fármaco. La secuencia habitual fue iniciar tratamiento empírico con amoxicilina-clavulánico ante la sospecha de adenitis bacteriana, con posterior sustitución por azitromicina una vez obtenido el diagnóstico de EAG hasta completar 5 días. En el paciente con encefalitis, se inició antibioterapia empírica con cefotaxima y aciclovir. Dada la mala evolución inicial se amplió cobertura antibiótica con

fármacos de mayor espectro. Una vez filiada la etiología de cuadro de encefalitis en relación con infección por *Bartonella henselae* se instauró tratamiento dirigido con biterapia, empleando rifampicina y gentamicina inicialmente, con posterior sustitución de esta última por azitromicina hasta completar un total de 6 semanas.

La evolución fue satisfactoria con recuperación completa sin secuelas en todos los pacientes excepto en el que presentó encefalitis, que desarrolló tras la infección una epilepsia residual de difícil control.

### Discusión

Presentamos nuestra experiencia reciente en el manejo diagnóstico y terapéutico de la enfermedad por arañazo de gato en un hospital de segundo nivel. La EAG es una enfermedad infecciosa que tiene distribución mundial, apareciendo con más frecuencia en pacientes inmunocompetentes, en los que habitualmente la afectación es leve.

El objetivo de nuestro estudio fue analizar los casos de EAG presentes en nuestro medio, comparándolos con otros estudios y conocer las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas de esta enfermedad publicadas en la literatura.

Existe estacionalidad, siendo el número de contagios más alto en enero, en los meses de verano y principios de otoño, como se observa en la incidencia de nuestro estudio.

**Tabla 1.** Características epidemiológicas y clínicas de la enfermedad por arañazo de gato en nuestro medio

	Sexo	Edad (años)	Contacto con gatos	Estacionalidad	Adenitis (localización)	Fiebre	Síntomas sistémicos	Clínica atípica (cuál)
Caso 1	Mujer	1	No	Julio	Sumbandibular	Sí	No	No
Caso 2	Hombre	6	Sí	Septiembre	Axilar	No	No	No
Caso 3	Hombre	8	No	Noviembre	Axilar + epitroclear	Sí	Sí	No
Caso 4	Hombre	2	No	Septiembre	Cervical	Sí	Sí	No
Caso 5	Hombre	7	No	Enero	Cervical	No	No	No
Caso 6	Mujer	12	No	Junio	Cervical	Sí	Sí	No
Caso 7	Hombre	2	No	Junio	Cervical	Sí	Sí	No
Caso 8	Hombre	2	No	Junio	Submandibular	No	No	No
Caso 9	Hombre	11	Sí	Noviembre	Inguinal	Sí	Sí	Hepato-esplenomegalia
Caso 10	Hombre	8	No	Diciembre	Axilar	No	No	No
Caso 11	Hombre	2	No	Diciembre	No	No	No	Encefalitis
Caso 12	Mujer	7	Sí	Febrero	Preauricular	No	No	S. Oculoglandular de Parinaud

Predomina en la edad pediátrica<sup>9-10</sup>. En un estudio retrospectivo entre 2005-2013 realizado en Estados Unidos, la incidencia en población infantil entre los 5-9 años fue de 9,4 casos por cada 100.000 habitantes<sup>9</sup>. En otro estudio realizado en Alemania, la EAG supuso el 13% de las adenopatías de cabeza y cuello<sup>11</sup>.

El gato doméstico es el principal reservorio de *B. henselae* y se transmite entre ellos por medio de la pulga *Ctenocephalides felis*. Esta zoonosis pasa al humano a través de los arañazos de gato principalmente, y también las mordeduras, que se producen con más frecuencias en las manos. Dado que los gatos menores de 1 año son más susceptibles de contagiarse de *C. felis*, son particularmente contagiosos. Existen dudas si la propia pulga puede causar infección en humanos, especialmente en aquellos que cursan con EAG y no han tenido contacto con gatos<sup>3,12,13</sup>. Tras su inoculación, se produce una reacción inflamatoria y necrótica en la puerta de entrada, que sigue con la progresión linfática hasta una adenopatía regional, dando lugar a adenitis. En algunos casos atraviesa la barrera linfática y se produce diseminación hematogena con activación de la cascada inflamatoria, dando lugar a cuadro sistémicos (hasta en un 10%). Debido a su tropismo por el endotelio vascular, *B. henselae* se encuentra principalmente en los vasos sanguíneos; así como en los macrófagos circundantes a las adenopatías, en sus centros germinales y en áreas de necrosis. Los factores que determinan la aparición de forma sistémica de la enfermedad se desconocen<sup>3,10,12</sup>.

Las manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad por arañazo de gato consisten en la aparición de una lesión cutánea en el lugar de inoculación, fiebre y linfadenopatía regional<sup>2,3</sup>. Hasta en un 90-95% de los casos en población pediátrica tienen esta presentación típica<sup>12</sup>. Pueden acompañarse de síntomas sistémicos leves como malestar, cefalea y anorexia. En aquellos casos que aparece fiebre, menos del 10% supera los 39°C, y hasta un tercio de los casos cursa de forma afebril<sup>12,13</sup>. En nuestro estudio, sólo un 50% tuvo fiebre. Se denomina pápula de inoculación primaria a la lesión cutánea que se forma en el lugar del arañazo y aparece a los 3-10 días del contagio. Aparece en un 60-90% de los casos y dura entre 1-3 semanas. Consta de diferentes fases: vesícula, eritema y finalmente una pápula con costra y se resuelve sin dejar cicatriz. Existen otras lesiones cutáneas pustulosas, nodulares o urticariales que aparecen con menor frecuencia. Se han descrito casos de vasculitis, eritema nodoso, púrpura trombocitopénica, eritema multiforme y lesiones tipo síndrome de Sweet<sup>6,12</sup>. Ante la sospecha clínica de EAG, es preciso realizar un examen exhaustivo de zonas cutáneas, sin olvidar los surcos interdigitales, cuero cabelludo y pliegues cutáneos, para localizar la lesión de inoculación cutánea. En un 5-10% el lugar de entrada puede ser la mucosa. Tras dos semanas de la inoculación aparece una adenitis regional. Hasta en un 85%, las adenopatías son únicas y su localización depende del lugar de inoculación, siendo más frecuentes en zona axilar y epitroclear (46%), cabeza y cuello (26%) e inguinales (17,5%). La linfadenitis generalizada es

rara<sup>3,12</sup>. La adenopatía comienza siendo dolorosa y firme, puede tener eritema cutáneo (Figura 1). Son grandes, de 1-5 cm de diámetro, aunque puede medir hasta 10 cm. En ocasiones evoluciona, fluctúa y drena a través de fístulas (10%). Suele autolimitarse y desaparecer tras 2-5 meses. Sin embargo, se han descrito casos de cronificación (hasta 3 años)<sup>3,13</sup>.

La enfermedad por arañazo de gato puede cursar de forma sistémica, siendo el síntoma más frecuente la fiebre prolongada, que suele acompañarse de síntomas constitucionales leves<sup>1</sup>. Puesto que no en todos los pacientes se ha descrito el contacto con gatos previo a la aparición de la clínica (sólo un 33% de los casos de nuestro estudio), se debe sospechar la EAG ante un cuadro fiebre prolongada y fiebre de origen desconocido en niños<sup>3,12</sup>.

Dentro del diagnóstico diferencial de fiebre prolongada y adenitis, es preciso tener en cuenta otras infecciones (tuberculosis, sífilis, enfermedad de Lyme...) y enfermedades malignas como etiología<sup>4</sup>. Un estudio reciente identificó la infección por *Bartonella henselae* como la tercera causa de fiebre de origen desconocido, después de la infección por el virus Epstein-Barr y la osteomielitis<sup>14</sup>.

En una minoría de los pacientes (5-14%), la infección por *B. henselae* puede dar lugar a manifestaciones atípicas<sup>13</sup>. Dentro de estos cuadros, cabe destacar las manifestaciones hepatoesplénicas, neurológicas y oculares, apareciendo las tres en nuestra serie. Además, puede haber afectación cardíaca, dando lugar a endocarditis con hemocultivo negativo; ósea, causando osteomielitis; renales, produciendo hipercalcemia; y pulmonar<sup>2,3</sup>. En nuestra serie, la infección por *Bartonella* dio lugar a tres cuadros atípicos (25% de los pacientes).

La afectación visceral cursa con granulomas necrotizantes y microabscesos que afectan al hígado y al bazo, pudiendo presentar adenitis loco-regionales. Suele cursar con dolor abdominal periumbilical y síntomas constitucionales como pérdida de peso, cefalea y sudoración nocturna. La presencia de fiebre alta y prolongada es más frecuente que en la presentación clásica de la EAG. En algunos casos, la afectación esplénica puede llevar a su rotura espontánea<sup>10,12,15</sup>.

A la exploración física, aparece hepatoesplenomegalia palpable en más de un 50% de los casos. La función hepática suele respetarse o estar levemente alterada. Como en la mayoría de las presentaciones clínicas, las lesiones hepáticas y esplénicas suelen resolverse en uno 6 meses, aunque la gravedad y la duración aconsejan el tratamiento antibiótico<sup>1,3,10</sup>.

Las manifestaciones oculares más destacables son el síndrome oculoglandular de Parinaud, neurorretinitis y otras afectaciones oftálmicas como la neuritis óptica, la papilitis, uveítis y retinocoroiditis focal<sup>3</sup>.

El síndrome oculoglandular de Parinaud aparece en un 2-8% de los pacientes con EAG, como ocurrió en nuestra

serie, y consiste en la aparición de una adenopatía preauricular, submandibular o cervical; conjuntivitis habitualmente unilateral; y fiebre. En el examen oftalmológico aparecen granulomas conjuntivales que producen ojo rojo, sensación de cuerpo extraño y epifora; y suelen desaparecer tras varias semanas. En estos casos, el contagio se produce a través de la mucosa conjuntival<sup>16,17</sup>.

La infección por *B. henselae* es una de las causas infecciosas más frecuentes de neurorretinitis, afectando a un 1-2% de los pacientes con EAG. Cursa con pérdida aguda de visión unilateral debido al edema del nervio óptico, hemorragias y lesiones retinianas y exudados maculares, que se acompaña de fiebre y malestar general. Su pronóstico a largo plazo suele ser favorable, aunque puede dejar secuelas a nivel macular.

La afectación neurológica es rara en la EAG (2%), y aparece 2-3 semanas después de la adenitis. Se han descrito casos de encefalopatía, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré, ataxia cerebelosa y radiculitis.

El 90% de las manifestaciones neurológicas son por encefalopatía, que se presenta de forma brusca, con cefalea, fluctuación del nivel de conciencia y desorientación, pudiendo llegar al coma. En un 45-80% de estos casos pueden producirse crisis convulsivas, siendo el estatus epiléptico menos frecuente. En la exploración física podemos encontrar hipotonía, rigidez cervical, reflejo cutáneo-extensor positivo e hipo o hiperreflexia. Aunque la mayoría de los pacientes (>90%) se recuperan de forma completa, en muchos pueden aparecer secuelas neurológicas<sup>3,12</sup>.

En pacientes inmunodeprimidos, especialmente en aquellos con infección por VIH, puede presentarse con cuadros muy específicos: angiomatosis bacilar (proliferación vascular e inflamatoria del tejido cutáneo, ganglios y, a veces, órganos internos) y pielosis bacilar hepática (formación de espacios quísticos en hígado repletos de sangre, que pueden dar lugar a hemorragia hepática)<sup>18,19</sup>.



**Figura 1.** Adenopatía submandibular izquierda eritematosa.

En nuestro estudio, la adenitis regional apareció en un 91,5%, cifra muy similar a la descrita por Florin<sup>12</sup>. Sin embargo, la fiebre sólo estuvo presente en el 50% de ellos, teniendo menor incidencia que en el estudio realizado por Medici et al.<sup>2</sup>. Además, la presentación atípica fue más frecuente en nuestro estudio (25% de los casos), frente al 4-15% de incidencia de la enfermedad<sup>13</sup>. En el estudio de Medici et al.<sup>13</sup> realizado sobre una cohorte de niños hospitalizados, las formas atípicas alcanzaron el 85% del total de los casos.

Ante las manifestaciones clínicas descritas, y especialmente si ha existido contacto con gatos, debe sospecharse este diagnóstico. Las pruebas complementarias orientan a su diagnóstico; sin embargo, la enfermedad por arañazo de gato se confirma mediante serología, reacción de polimerasa en cadena (PCR) y/o cultivo<sup>2</sup>.

Análiticamente cursa con discreta elevación de reactantes de fase aguda, leucocitosis, trombocitosis, y pueden verse afectadas levemente las enzimas hepáticas en aquellos casos con afectación visceral. Aparece hipergammaglobulinemia, con mayor compromiso de IgG<sup>1,10</sup>.

En nuestro estudio nos basamos en este último criterio serológico para incluir a los pacientes con EAG. Los tests serológicos disponibles tienen una sensibilidad del 88-95% y una especificidad del 97-99% y permiten la detección de anticuerpos IgG e IgM mediante IFI. La presencia de anticuerpos IgM frente a *B. henselae* o títulos de IgG > 1/512 indica infección aguda (en los últimos 2 meses). Se consideran positivos para EAG títulos de anticuerpos IgG frente a *B. henselae*  $\geq 1/64$ <sup>1,5,6</sup>.

La PCR, a pesar de ser la más sensible y específica, tiene un coste elevado y no siempre está disponible. Puede realizarse en sangre, tejido ganglionar, hepático o líquido cefalorraquídeo. Además, como ventaja, permite identificar las distintas especies, subespecies y cepas de *Bartonella*<sup>4</sup>. El cultivo se encuentra en desuso ya que, además de necesitar muestras tisulares, el crecimiento es muy lento en los medios habituales<sup>2</sup>.

Se realizan pruebas de imagen para completar el diagnóstico y permitir hacer un adecuado diagnóstico diferencial. Para las adenopatías, la técnica de elección es la ecografía ganglionar. Las características ecográficas muestran múltiples nódulos hipoeoicos y muy vascularizado, con aumento de la ecogenicidad en los tejidos blandos circundantes a las adenopatías.

Ante sospecha de afectación visceral o en pacientes con fiebre prolongada en estudio, se deben realizar estudios de imagen. Aunque la TC es la prueba de imagen de elección, la ecografía abdominal tiene una alta rentabilidad. Aunque es infrecuente, se observan nódulos hipoeoicos hepato-esplénicos. Estas lesiones aparecen semanas después de la aparición de la clínica, resolviéndose entre 1 y 6 meses después<sup>1,12</sup>.

En casos seleccionados en los que el diagnóstico es dudoso, la biopsia ganglionar o hepática es de interés. El

**Tabla 2.** Antibioterapia de elección en las distintas manifestaciones clínicas de la EAG

	Antibiótico de elección
Adenitis +/- fiebre	Azitromicina Si alergia azitromicina: claritromicina, rifampicina o cotrimoxazol
Afectación hepato-esplénica	Rifampicina + azitromicina / gentamicina
Encefalitis	< 8 años: rifampicina + cotrimoxazol / azitromicina / gentamicina > 8 años: rifampicina + doxicilina
S. Oculoglandular Parinaud	Azitromicina

estudio anatomopatológico permite ver un granuloma con necrosis central y microabscesos. La tinción de plata de Whartin-Starry a veces muestra los bacilos en las zonas de necrosis. Ninguno de nuestros pacientes tuvo que realizarse biopsia tisular, al ser las características clínicas y las pruebas serológicas suficientes para el diagnóstico<sup>1-3</sup>.

Los pacientes con cuadro de encefalopatía por *Bartonella*, como ocurrió en nuestro caso, presentan: prueba de imagen (TC cerebral) normal; punción lumbar normal o con ligera pleocitosis (<50 cells/mm<sup>3</sup>) y un EEG anormal (en el 80%)<sup>3,12</sup>.

Cabe resaltar el probable infradiagnóstico de la EAG, puesto que, ante la presentación clínica típica de adenitis en contexto febril con resolución espontánea, posiblemente no se realice estudio serológico a todos los pacientes con infección por *B. henselae*.

Por ello, es preciso una elevada sospecha teniendo en cuenta todas las presentaciones clínicas enumeradas y un diagnóstico diferencial exhaustivo para realizar el diagnóstico de confirmación de la EAG.

Al ser autolimitada y con buen pronóstico, el tratamiento antibiótico de la enfermedad por arañazo de gato es controvertido<sup>20</sup>. Algunos autores consideran que sólo es necesario tratar aquellos casos sistémicos o en pacientes inmunodeprimidos<sup>7</sup>, mientras que en el estudio de Bass et al.<sup>21</sup> se demostró que el tratamiento con azitromicina aceleraba el curso clínico y la curación de las adenopatías. En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes fueron tratados con azitromicina.

Así, hay estudios que aconsejan el tratamiento en pacientes con fiebre y adenitis con azitromicina 10 mg/kg/día durante 5 días, pues además de acortar la duración disminuye el riesgo de diseminación y la necesidad de drenaje de los microabscesos formados<sup>21</sup>. En casos de alergia a la azitromicina, se recomienda el tratamiento con claritromicina, rifampicina o trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) de 7 a 10 días.

En casos de linfadenopatías refractarias que no mejoran a pesar de antibioterapia, puede ser necesaria el drenaje mediante aspiración con aguja gruesa de los abscesos ganglionares. El drenaje quirúrgico no está recomendado, aunque la linfadenectomía puede ser una opción ante el curso prolongado y refractario de la enfermedad<sup>3,22</sup>.

Aquellos pacientes inmunodeprimidos o con manifestaciones atípicas pueden beneficiarse de la asociación de rifampicina con azitromicina o claritromicina, gentamicina, ciprofloxacino, cotrimoxazol o doxicilina. La biterapia con rifampicina y azitromicina o gentamicina es de elección si hay afectación visceral, mientras que en la afectación neurológica se asocia a la rifampicina la doxicilina si son mayores de 8 años y la azitromicina, eritromicina o cotrimoxazol si son menores de 8 años<sup>6,22,23</sup>. Las pautas antibióticas de elección según la afectación se resumen en la Tabla 2.

La duración también varía según qué afectación exista, así en el síndrome oculoglandular de Parinaud se recomienda el tratamiento con azitromicina durante 10-14 días. En casos de afectación neurológica con aparición de encefalitis, habitualmente se recomienda la biterapia durante 14 días, aunque algunos autores aconsejan individualizar en cada caso, pudiendo llegar a emplearse regímenes prolongados de meses de duración<sup>22,23</sup>.

El tratamiento con corticoides puede estar indicado en casos de neurorretinitis, con prednisona 1 mg/kg/día durante 6 semanas<sup>22,24</sup>.

En cuanto a los puntos fuertes de este estudio, resaltamos la revisión de literatura con explicación exhaustiva de las diferentes manifestaciones clínicas y procedimientos diagnósticos para poder tener una elevada sospecha clínica de infección por *Bartonella*, así como los regímenes terapéuticos para ella. Sin embargo, sería necesario seguir investigando para poder definir unos criterios objetivos para la indicación de tratamiento, puesto que los estudios publicados no son concluyentes. Además, el pequeño tamaño muestral de nuestro estudio no nos permite obtener conclusiones en cuanto a la terapia antibiótica óptima en la enfermedad por arañazo de gato.

### Conclusiones

A modo de conclusión, cabe resaltar la necesidad de estudio diagnóstico ante la aparición de adenitis, especialmente si está asociada a fiebre, debiendo considerarse la enfermedad por arañazo de gato entre las posibles causas. En nuestra serie, destaca la escasa frecuencia de contacto con gatos y de fiebre. A pesar de ser una entidad generalmente benigna, la sospecha clínica de formas graves por *B. henselae* es imprescindible para iniciar un manejo y tratamiento precoz. El diagnóstico de confirmación mediante serología permite realizar el diagnóstico sin necesidad de

procedimientos invasivos como la biopsia ganglionar. Por último, el tratamiento antibiótico de elección en la EAG es la azitromicina, aunque existe controversia de cuándo está indicado su empleo.

### Bibliografía

- 1.- Hurtado IC, Laufer M. Enfermedad por arañazo sistémica (infección por Bartonella henselae): una causa de fiebre prolongada que no debemos olvidar, reporte de caso. Infectio. 2017;21:69-72.
- 2.- Medici Olosa C, García Gariglio L, Ferreira García MI, Giachetto Larraza G, Gutiérrez Bottinob MC, Pérez García MC. Enfermedad por arañazo de gato: características clínicas en niños hospitalizados. An Pediatr (Barc). 2011;74:42-46.
- 3.- Spach DH, Kaplan SL, Calderwood SB, Edwards MS, Mitty J. Microbiology, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of cat scratch disease. [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 9 August 2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/microbiology-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cat-scratch-disease>
- 4.- Sousa Menezes A, Ribeiro D, Fontes Lima A. Cat-scratch Disease with Parinaud's Oculoglandular Syndrome. Turk Arch of Otorhinolaryngol. 2020;58:48-51.
- 5.- Obando Santaella I, Moreno García MJ, Díez de los Ríos MJ, Martí Belda P, Corrales Barrio F. Enfermedad por arañazo de gato. Consideraciones diagnósticas y terapéuticas. An Esp Pediatr. 1997;47:209-210.
- 6.- Martín Díaz MA, Rubio Flores C, Corral de la Calle M, de Lucas Lagun R. Enfermedad por arañazo de gato. An Pediatr (Barc). 2006;65:500-510.
- 7.- Del Rosal Rabes T, Baquero Artiago F. Adenitis Cervical. Pediatr Integral. 2018;XXII:307-315.
- 8.- English R. Cat-Scratch Disease. Pediatrics. 2006;27:123-128.
- 9.- Nelson CA, Saha S, Mead PS. Cat-Scratch Disease in the United States, 2005–2013. Emerging Infectious Diseases. 2016;22:1741-1746.
- 10.- Garrido MJ, Benítez E, González Salguero N, Zarallo Cortés JL, Hernández Rastrollo R, Cardesa García JJ. Forma sistémica de la enfermedad por arañazo de gato: fiebre prolongada, adenopatías generalizadas y abscesos hepáticos. Vox Paediatrica. 2002; 10: 32-34.
- 11.- Ridder GJ, Boedeker CC, Technau-Ihling K, Grunow R, Sander A. Role of Cat-Scratch Disease in Lymphadenopathy in the Head and Neck. Clinical Infectious Diseases. 2002;35:643-649.
- 12.- Florin TA, Zaoutis TE, Zaoutis LB. Beyond Cat Scratch Disease: Widening Spectrum of Bartonella henselae Infection. Pediatrics. 2008;121:e1413-e1425.
- 13.- Bush LM, Pérez MT. Enfermedad por arañazo de gato [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2020 [cited 15 August 2020]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/enfermedades-infecciosas/bacilos-gramnegativos/enfermedad-por-arañazo-de-gato>
- 14.- Jacobs RF, Schutze GE. Bartonella henselae as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children. Clin Infect Dis. 1998;26:80– 84
- 15.- Rizkallah MF, Meyer L, Ayoub EM. Hepatic and splenic abscesses in cat's scratch disease. Pediatr Infect Dis J 1988;7:191-195.
- 16.- Margileth AM. Cat scratch disease as a cause of the oculoglandular syndrome of Parinaud. Pediatrics. 1957;20:1000-1005.
- 17.- García García JC, Núñez Fernández MJ, Portillo Barrio A, Oteo Revuelta JA. Cat-scratch disease presenting as parotid gland abscess and aseptic meningitis. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2017;35:58-59.
- 18.- Vásquez T P, Chanqueo C L, García C P, Poggi M H, Ferrés G M, Bustos M M et al. Angiomatosis bacilar por Bartonella quintana en un paciente con infección por virus de inmunodeficiencia humana. Rev Chil Infect 2007;24:155-159.
- 19.- Orfanidis N. Peliosis hepática - Trastornos hepáticos y biliares - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2020 [cited 8 September 2020]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/trastornos-hepáticos-y-biliares/trastornos-vasculares-del-h%C3%ADgado/peliosis-hepática>
- 20.- Nelson CA, Moore AR, Perea AE, Mead PS. Cat scratch disease: U.S. clinicians' experience and knowledge. Zoonoses and Public Health. 2017;65:67-73.
- 21.- Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, Sisler CL, Chan DC, Vincent JM, et al. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for the treatment of cat-scratch disease. Ped Infect Dis J. 1998;17:447-52.
- 22.- Spach DH, Kaplan SL, Calderwood SB, Edwards MS, Mitty J. Treatment of cat scratch disease. [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 12 August 2020]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-cat-scratch-disease?search=enfermedad%20por%20arañazo%20de%20gato&topicRef=5532&source=related\\_link](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-cat-scratch-disease?search=enfermedad%20por%20arañazo%20de%20gato&topicRef=5532&source=related_link)
- 23.- Breitschwerdt E, Sontakke S, Hopkins S. Neurological Manifestations of Bartonellosis in Immunocompetent Patients: A Composite of Reports from 2005-2012. Journal of Neuroparasitology. 2012;3:1-15.
- 24.- Habet-Wilner Z, Trivizki O, Goldstein M, Kesler A, Shulman S, Horowitz J, et al. Cat-scratch disease: ocular manifestations and treatment outcome. Acta Ophthalmol. 2018;96:e524.

## Original

# Transmisión vertical de la enfermedad de Chagas en España: consideraciones a tener en cuenta ante caso sospechoso o confirmado

Alicia Martínez Sebastián<sup>1</sup>, Laura Martínez Sebastián<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. <sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital de Poniente-El Ejido. Almería.

Recibido: 17/10/2020 Aceptado: 14/12/2020

Martínez Sebastián A, Martínez Sebastián L. Transmisión vertical de la enfermedad de Chagas en España: consideraciones a tener en cuenta ante caso sospechoso o confirmado. *Vox Paediatr* 2020; 27: 37-40

### Resumen

#### Introducción:

La enfermedad de Chagas es una enfermedad potencialmente mortal causada por el parásito protozoo *Trypanosoma cruzi* que se encuentra sobre todo en zonas endémicas de América Latina, siendo la mayoría de casos reportados en España procedentes de Bolivia. La transmisión vertical constituye la vía más frecuente en nuestro medio.

#### Caso clínico:

Presentamos un caso de enfermedad de Chagas por transmisión vertical detectado en lactante y un caso en neonato de riesgo pendiente de confirmación, hijos de madres procedentes de Bolivia y Colombia, respectivamente.

#### Conclusión:

La elevada prevalencia de enfermedad de Chagas en la población inmigrante latinoamericana ya extendida a diversas regiones del mundo, hace de esta entidad una enfermedad global, lo que obliga a sensibilizar a los profesionales sanitarios implicados en el conocimiento de esta patología, ya que, aunque la transmisión vertical no se puede prevenir, la detección y el tratamiento tempranos de la infección congénita consiguen la curación en casi el 100 % de los casos.

#### Palabras clave:

Chagas, Trypanosoma, transmisión vertical

Vertical transmission of Chagas disease in Spain: considerations to take into account in a suspected or confirmed case

### Abstract

#### Introduction:

Chagas disease is a life-threatening disease caused by the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi* that is found mainly in endemic areas of Latin America, with the majority of cases reported in Spain coming from Bolivia. Vertical transmission is the most frequent route in our environment.

#### Clinical case:

We present a case of Chagas disease due to vertical transmission detected in an infant and a case in a neonate at risk pending confirmation, children of mothers from Bolivia and Colombia, respectively.

#### Conclusion:

The high prevalence of Chagas disease in the Latin American immigrant population already spread to various regions of the world, makes this entity a global disease, which requires raising awareness among health professionals involved in the knowledge of this pathology, since although vertical transmission cannot be prevented, early detection and treatment of congenital infection achieve cure in almost 100% of cases.

#### Key words:

Chagas, Trypanosoma, vertical transmission

Autor para correspondencia: Alicia Martínez Sebastián  
aliciamarsebastian@gmail.com

## Introducción

La enfermedad de Chagas (EC) es una enfermedad potencialmente mortal causada por el parásito protozoo *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) que se encuentra sobre todo en zonas endémicas de 21 países de América Latina, donde se transmite vectorialmente a los seres humanos por medio de la picadura de un triatomino (figura 1)<sup>1</sup>.

Inicialmente, la EC estaba confinada a las zonas rurales de la Región de las Américas, principalmente América Latina (no en las islas del Caribe). Debido principalmente a la mayor movilidad de la población en las últimas décadas, la enfermedad se ha ido detectando cada vez más en Estados Unidos, Canadá, en algunos países africanos, del Mediterráneo Oriental y del Pacífico Occidental y en muchos países europeos<sup>1</sup>, siendo España el país europeo con mayor número de personas afectas, con una mayoría de casos reportados procedentes de Bolivia (81% del total)<sup>2</sup>.

Existen diferentes mecanismos de transmisión de la enfermedad, siendo la transmisión vertical (TV) la más frecuente en nuestro medio. Se estima que más de 8000 niños nacen al año en el mundo con infección por *T. cruzi*, siendo esta forma de transmisión clave para el control de la enfermedad (22% del total de nuevas infecciones)<sup>2</sup>.

Clínicamente, debemos destacar que el 80% de los neonatos en los que se establezca el diagnóstico de EC al nacimiento permanecerán asintomáticos, siendo importante descartar en ese momento signos o síntomas de la fase aguda, pudiendo esta cursar con síntomas sistémicos, cuadros de neumonitis, miocarditis o meningoencefalitis. El diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad irá dirigido a evitar la fase crónica de la misma (presente en hasta un 30%), que puede cursar con patología cardíaca (arritmias, miocardiopatía dilatada...) y/o gastrointestinal (megaesófago, megacolon)<sup>3</sup>.

Presentamos dos casos clínicos, el primero confirmado y el segundo sospechoso, de niños con madres afectas por EC, originarias de Bolivia y Colombia respectivamente, nacidos en dos maternidades españolas, lo que pone de manifiesto la globalización que sufre actualmente esta enfermedad.



**Figura 1.** Vector de la enfermedad de Chagas: *Triatoma infestans* o Vinchuca.

**Caso clínico 1.** Neonato varón que nace en hospital de Valencia, donde la gestación ha sido controlada, con ecografías prenatales normales, serología materna inmune a rubeola y *T. cruzi* (Ig G). Toxoplasma, VIH, VHB negativos. Madre asintomática, procedente de Bolivia, motivo por el cual se amplía serología para *T. cruzi* resultando positiva. No otros factores infecciosos.

Nace por parto vaginal recién nacido varón a las 40 semanas de gestación, con un peso de 3870 g, Apgar 10/10/10. Debido al antecedente infeccioso materno, se realiza al nacimiento screening con PCR no detectándose ADN y estudio de Ig G mediante enzoinmunoanálisis resultando este positivo. Se repite PCR al mes de vida no detectando ADN para el plasmodio. Se solicitan ambas pruebas a los 9 meses de vida, detectándose ADN para *T. cruzi* y manteniéndose la IgG positiva. Es en este momento donde se inicia tratamiento con benznidazol a 5 mg/kg/día con aumento progresivo de la dosis hasta 10 mg/kg/día. Se cita cada 2 semanas para control clínico y analítico mientras que dura el tratamiento.

Se solicita estudio con ECG, ecocardiograma, ecografía abdominal, potenciales evocados, fondo de ojo y analítica sanguínea al inicio del tratamiento, resultando todos ellos normales. El paciente se encuentra en todo momento asintomático con constantes normales para la edad.

A las 2 semanas de inicio del tratamiento presenta plaquetopenia con petequias en región anterior de tronco, por lo que se disminuye la dosis a 7 mg/kg/día, normalizándose los valores analíticos a la semana.

El paciente concluye el tratamiento tras 60 días, negativizándose la PCR y serología para *T. cruzi* en controles analíticos posteriores.

**Caso clínico 2.** Neonata mujer que nace en hospital de Almería. Madre procedente de Colombia, residente en España desde 2007, diagnosticada de EC crónica asintomática, con serología IgG positiva a *T. cruzi*, tratada en 2008 con benznidazol, en seguimiento por medicina tropical. El estudio cardiológico fue normal, presentando como única clínica actual estreñimiento de reciente inicio estudiado con enema opaco con técnica de Rezende no objetivando signos radiológicos de colopatía chagásica. Resto de serologías maternas negativas.

Nace por parto eutócico neonato mujer a las 37 semanas de edad gestacional, con Apgar 9/10/10 y exploración física normal. Se realiza screening con PCR no detectando ADN, analítica sanguínea con hemograma, función hepática y renal normal. Se repite PCR al mes de vida siendo también negativa y se solicitan pruebas con nueva PCR y serología a los 9 meses de vida, pendiente de realizar.

## Discusión

La OMS recomienda el cribado serológico de las gestantes latinoamericanas como medida para la prevención de la diseminación de la infección por *T. cruzi* en áreas no endémicas, como España, siendo el objetivo fundamental del

**Tabla 1.** Seguimiento y diagnóstico de EC en hijo de madre afecta.

HIJO DE MADRE CON EC	Exploraciones complementarias	Diagnóstico	Tratamiento
Nacimiento	PCR o micrométodo (sangre periférica), valorar serología para monitorización de Ac	PCR+: EC PCR-: neonato en riesgo, continuar seguimiento	Si diagnóstico (+): benznidazol (de elección) o nifurtimox hasta 3 meses ,controles clínicos / analíticos cada 15 días
1 mes	PCR o micrométodo (sangre periférica)	PCR+: EC PCR-: niño en riesgo, continuar seguimiento	Mismo tratamiento
9 mes	Serología (x 2 técnicas distintas) y PCR	PCR + y/o 2 pruebas serológicas +	Mismo tratamiento <b>FIN de seguimiento</b> si paciente sospechoso (-) en todas las pruebas
>12 meses	2 pruebas serológicas (una de ellas ELISA o IFI) PCR si resultado discordante	2 pruebas serológicas + o PCR +	Mismo tratamiento

*Nota: La ausencia de parasitemia generalmente es patente desde la primera semana después de haber iniciado el tratamiento.*

cribado la detección de madres infectadas, así como la determinación de los recién nacidos susceptibles de estudio y tratamiento precoz, en caso de positividad.

Para el cribado materno se puede usar cualquier test serológico, como el ELISA, o un test rápido, como la inmunocromatografía en función de la disponibilidad. Si el resultado es positivo, se confirmará con otro test serológico. Después del parto, se estudiará al recién nacido, a la madre e incluso, si tiene más hijos, a toda su descendencia<sup>3</sup>.

El seguimiento del hijo de madre con EC se debe realizar al menos durante los 9 primeros meses de vida, resultado la serología útil solo a partir del noveno mes tras la negativización de anticuerpos maternos, aunque algunos protocolos proponen su realización al mes de vida, para un mejor seguimiento evolutivo de la titulación de anticuerpos<sup>3</sup>.

En los primeros meses debe recurrirse a técnicas parasitológicas, más rentables en el niño que en adulto, al estar este en fase aguda y presentar mayor parasitemia recomendándose el micrométodo o la PCR al nacimiento en sangre periférica y al mes de vida. En la visita del 9º mes se realiza una determinación de anticuerpos frente a *T. cruzi*. Es recomendable también repetir en esta determinación la PCR y así descartar cualquier posible estado de inmunodepresión. Tabla 1.

También se recomienda la realización de pruebas complementarias a todo recién nacido con EC aunque la exploración física sea normal, incluyendo: hemograma, bioquímica sanguínea y de orina, radiografía de tórax, ecografía cerebral y abdominal, fondo de ojo, potenciales evocados auditivos, ecocardiografía y ECG. Tabla 2.

En cuanto al tratamiento se sabe que iniciado en fases precoces y en concreto en el niño < 15 años tiene altas tasas de curación. El fármaco de elección es el benznidazol; aunque también se puede utilizar el nifurtimox como fármaco de segunda línea, siendo más difícil de encontrar en nuestro país. La pauta posológica de benznidazol para el tratamiento de la EC consiste en una dosis mínima de 5 mg/kg/día hasta un máximo de 8-10 mg/kg/día, repartido en 2 tomas. Estando este último contraindicado en pacientes con afectación hepática y renal moderada-grave<sup>3</sup>.

Los efectos adversos más frecuentes, siendo su tasa muy baja en pacientes pediátricos, aunque se han descrito hasta en el 3% de los casos, son principalmente, digestivos (anorexia, vómitos, dolor abdominal) o cutáneos (exantema, urticaria), aunque también pueden presentar alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia) y/o neurológicas (neuropatía periférica) y, con menor incidencia, depresión de la médula ósea y síndrome de Stevens-Johnson<sup>4</sup>.

Los síntomas cutáneos moderados o leves pueden tratarse con antihistamínicos y reducción de la dosis de benznidazol (nunca a menos de 5 mg/kg/día), obligando la presencia de efectos adversos graves a la interrupción del tratamiento<sup>4</sup>.

Todo paciente precisa de una monitorización clínica y analítica durante el tratamiento, teniendo en cuenta que los efectos adversos descritos pueden presentarse en las primeras semanas, e incluso hasta 4 semanas después de su finalización.

En los neonatos tratados, la cinética de anticuerpos anti-*T. cruzi* será similar a la de los niños no infectados hijos

**Tabla 2.** Seguimiento y controles a realizar en paciente pediátrico diagnosticado de EC.

NIÑO CON EC	Exploraciones complementarias
Inicio de tratamiento	Hemograma, bioquímica sanguínea y de orina, radiografía de tórax, ecografía cerebral y abdominal, fondo de ojo, potenciales evocados auditivos, ecocardiografía y ECG. Valorar enema opaco y/o esofagograma si síntomas digestivos. Cribado de posibles coinfecciones según el caso.
15 días	Vigilar efectos adversos del tratamiento clínica y analíticamente: hemograma, bioquímica (incluir perfil hepático y renal).
30 días	Repetir exploraciones escalón anterior
45 días	Repetir exploraciones escalón anterior
60 días	Repetir exploraciones escalón anterior
75 días	Repetir exploraciones escalón anterior
90 días	Exploración clínica, hemograma + valorar serología y PCR
6-12 meses post-tratamiento	1º serología ( para confirmar curación)
6-12 meses tras 1º serología	2º serología ( para confirmar curación)

Nota: CURACIÓN: Serología (-) por 2 controles consecutivos separados 6-12 meses

de madres seropositivas, con la consiguiente desaparición de los anticuerpos de origen materno ante la ausencia del estímulo antigénico, tras la eliminación del parásito. En los niños en los que se empieza el tratamiento por encima de los 9 meses como en nuestro primer caso, los anticuerpos anti-*T. cruzi* son de origen propio y su desaparición, después del tratamiento, puede ocurrir en un tiempo mayor al observado en los neonatos. En ambas situaciones, la negativización serológica debe mantenerse en al menos 2 controles consecutivos realizados en intervalos de 6 o 12 meses entre sí. Paralelamente, se debe realizar la detección del parásito en sangre periférica mediante observación microscópica directa, o por concentración (microhematocrito), y mediante pruebas moleculares (PCR). La ausencia de parasitemia generalmente es patente desde la primera semana después de haber iniciado el tratamiento. En este sentido, finalizado el tratamiento y si este fue eficaz, las pruebas parasitológicas presentarán resultados negativos<sup>3,4</sup>.

### Conclusiones

La elevada prevalencia de enfermedad de Chagas en la población inmigrante, especialmente latinoamericana, obliga a sensibilizar a los profesionales implicados en el conocimiento de esta enfermedad, sin olvidar que esta patología constituye actualmente una enfermedad global.

El control de la TV de la EC precisa de la mejora de programas de cribado no solo en la gestante sino también en la

mujer en edad fértil. La unificación de estos y la formación del personal sanitario resulta vital para abordar adecuadamente esta enfermedad y así poder realizar un diagnóstico precoz para evitar pérdidas de seguimiento y establecer un tratamiento adecuado.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- 1.- Norman FF, López-Vélez R. Chagas disease: comments on the 2018 PAHO Guidelines for diagnosis and management. *J Travel Med.* 2019; 26:taz060.
- 2.- González-Tomé MI, García López-Hortelano M, Fregoneze L. Luces y sombras en la transmisión vertical de la enfermedad de Chagas. *An Ped* 2018; 88: 119-121.
- 3.- González-Tomé MI, Rivera M, Camaño I, Norman F, Flores-Chávez M, Rodríguez-Gómez L, Fumadó V et al. Recomendaciones para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la embarazada y del niño con enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; 31: 535-542.
- 4.- Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Dantas RO et al. Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA.* 2007; 298:2171-8. of chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA.* 2007; 298:2171-8.

## Artículo especial

# Alergia a proteínas de leche de vaca: situaciones concretas, restricción dietética materna y propuesta de manejo

Rafael Martín-Masot<sup>1</sup>, María Rocío Martín Moya<sup>2</sup>, Laura García Soto<sup>3</sup>, Víctor Manuel Navas-López<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>UGC Pediatría. Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Regional Universitario de Málaga. <sup>2</sup>UGC Pediatría. Hospital Universitario de Jaén. <sup>3</sup>Centro Salud Coín, Málaga. Distrito Málaga-Guadalhorce.

Recibido: 9/10/2020 Aceptado: 28/12/2020

Martín-Masot R, Martín Moya MR, García Soto L, Navas-López VM. Alergia a proteínas de leche de vaca: situaciones concretas, restricción dietética materna y propuesta de manejo. *Vox Paediatr* 2020; 27:41-49

### Resumen

En los últimos años estamos asistiendo a un aumento en el diagnóstico de patologías de base alérgica, siendo la alergia a proteínas de leche de vaca la más frecuente en lactantes y niños pequeños. El tratamiento es la restricción de la proteína de la leche de vaca en la mayoría de las ocasiones, si bien, hay controversia respecto a la restricción proteica en madres que amamantan a sus hijos, fundamentándose diversas recomendaciones actuales en trabajos de escasa calidad metodológica. Conceptos como la programación fetal o la epigenética están en auge, y en esta patología, queda por determinar de qué modo la alimentación incluso desde el embarazo, la microbiota o el ambiente pueden influir en el riesgo de desarrollar alergia o adquirir tolerancia una vez que ya está presente en el niño. Se pretende con esta revisión aclarar conceptos en cuanto al manejo de esta patología, y dudar de aquellos axiomas establecidos, siempre desde un punto de vista crítico.

**Palabras clave:** alergia, proteína leche vaca.

Allergy to cow's milk proteins: specific situations, maternal dietary restriction and management proposal.

### Abstract

In recent years we are witnessing an increase in the diagnosis of allergic-based pathologies, being the allergy to cow's milk proteins the most frequent in infants and young children. Treatment is the restriction of cow's milk protein in most cases, although there is controversy regarding protein restriction in mothers who breastfeed their children, based on various current recommendations in studies of poor methodological quality. Concepts such as fetal programming or epigenetics are on the rise, and in this pathology, it remains to be determined how diet, even from pregnancy, the microbiota or the environment can influence the risk of developing allergy or acquiring tolerance once it is present in the child. The aim of this review is to clarify concepts regarding the management of this pathology, and to doubt those established axioms, always from a critical point of view.

**Key words** allergy, cow's milk proteins

### Introducción

Estamos asistiendo a un creciente aumento de las patologías con base alérgica en la población pediátrica, siendo destacadas las reacciones alérgicas a alimentos. Constituyen un problema de interés general dada su aparición en los primeros años de vida, sintomatología diversa (incluyendo riesgo potencial de anafilaxia y, por tanto, de muer-

te), así como por el impacto sociofamiliar que pueden causar como consecuencia de las restricciones en la dieta<sup>1</sup>.

A menudo tras la ingesta de algunos alimentos se generan reacciones adversas que en muchas ocasiones son catalogadas como alérgicas, provocando así una sobreestimación de la prevalencia de alergia alimentaria. Un metaanálisis, publicado en 2007 analizó de forma objetiva la prevalencia real de alergia alimentaria, apreciando que la mayoría de los estudios publicados estaban basados en

Autor para correspondencia: Rafael Martín-Masot  
rafammgr@gmail.com.

la percepción subjetiva de reacciones adversas a alimentos, y que carecían de métodos objetivos para el diagnóstico de alergia alimentaria<sup>2</sup>. En ese mismo año también se publicó un estudio que recogió la percepción de alergia alimentaria en niños por padres de la población general, mediante cuestionario telefónico en 10 países europeos. Como resultados, obtuvieron que el rango de edad con mayor prevalencia de alergia alimentaria estaba entre los 2 y 3 años, siendo la leche el alimento más implicado en la notificación de reacción alérgica (38,5%)<sup>3</sup>. La importancia de esto radica en que, a pesar de estar ante un aumento de la incidencia de la patología alérgica alimentaria en niños, también asistimos probablemente a una sobreestimación en la prevalencia al etiquetar algunas reacciones adversas a alimentos como posibles alergias, con todas las consecuencias que de ello se pueden derivar. El hecho de que, en ocasiones, los síntomas de la alergia a proteínas de leche de vaca (APLV) no IgE mediada puedan ser confundidos con signos propios de otros trastornos funcionales (como el cólico del lactante) puede conllevar si no se realiza correctamente el diagnóstico a un sobretratamiento médico, con el empleo de fórmulas terapéuticas o la instauración de restricciones dietéticas innecesarias. Por todo ello, es muy importante puntualizar y aclarar los tipos de reacción adversa a alimentos que existen, evitando así diagnósticos erróneos.

La Academia Europea de Alergia e Inmunología (EAACI) define reacción adversa a un alimento como la respuesta clínica anormal producida por la exposición a un alimento o un aditivo alimentario. Dentro de las reacciones adversas se diferencian las reacciones alimentarias tóxicas y las reacciones alimentarias no tóxicas<sup>1</sup>:

- Reacciones alimentarias tóxicas: se generan por la toxicidad de alguna sustancia que contamina el alimento o está presente en él de forma natural. Puede afectar a cualquier persona. Por ejemplo: escombroidosis.

- Reacción alimentaria no tóxica: se produce debido a la susceptibilidad de cada individuo y se repite siempre que hay una exposición al alimento. Según el mecanismo patogénico se dividen a su vez en alergia alimentaria e intolerancia, dependiendo si se demuestra base inmune o no respectivamente.

#### Alergia alimentaria

Es una reacción alimentaria no tóxica en la que se demuestra mecanismo inmunológico. Pueden estar mediadas por inmunoglobulina E (IgE), por otros componentes inmunológicos o tener un mecanismo mixto, clasificándose en:

1. Alergia alimentaria inmunomediada por IgE: Afecta generalmente a individuos con base atópica en la que se detectan anticuerpos IgE específicos a alimentos, mediante pruebas in vivo (en este caso el prick test lo demuestra de forma indirecta, al producirse la degranulación de mastocitos "cebados" con IgE específica del paciente que reacciona con la proteína o el extracto empleado) o in vitro (IgE

específicas séricas), correlacionándose significativamente con los síntomas y/o las pruebas de provocación o exposición. Producen sintomatología inmediata (anafilaxia, enteropatía, síndrome alérgico oral...). Se trata de una reacción de hipersensibilidad tipo 1.

2. Alergia alimentaria no mediada por IgE: se producen por reacciones inmunológicas generadas por otras inmunoglobulinas específicas a alérgenos alimentarios distintos a IgE, inmunocomplejos alimentarios o reacción inmunológica celular específica al alimento. Entre las entidades clínicas que son consecuencia de estas reacciones se encuentran, la proctocolitis alérgica, síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias, enteropatía por macromoléculas, enfermedad celíaca... En este caso la reacción de hipersensibilidad es tipo III o IV.

3. Formas mixtas: Reacción alimentaria con base inmunológica mediada por IgE y por células. Generan, como manifestación principal, clínica digestiva (esofagitis, gastritis, gastroenteritis, enterocolitis) aunque también se relacionan con formas mixtas cuadros de dermatitis atópica que no responden a medidas habituales.

#### Intolerancia alimentaria

Es una reacción alimentaria no tóxica en la que no se demuestra mecanismo inmunológico. Se subdividen en:

1. Intolerancia alimentaria enzimática: producidas por un déficit enzimático (por ejemplo, el déficit de disacaridasas, como la intolerancia a la lactosa).

2. Intolerancia alimentaria farmacológica: se generan por el efecto de agentes farmacológicos vehiculizados por los alimentos, como son las aminas vasoactivas (histamina, tiramina, feniletilamina, serotonina...). Clínicamente producen reacciones urticariales, sintomatología digestiva o cefalea.

3. Intolerancia por mecanismo indeterminado: en este grupo se podría incluir otro tipo de reacción como es la aversión alimentaria producida por factores psicológicos, u otras de mecanismo indeterminado<sup>1,4</sup>.

#### Epidemiología

La prevalencia de alergia alimentaria en niños está aumentando considerablemente en los últimos años. En Estados Unidos aumentó de un 3,4% en 1997-1999 a 5,1% en 2009-2011<sup>5</sup>. En Europa, el estudio de cohortes EuroPreval, realizado desde 2005 a 2010, en 9 países, incluyendo más de 12.000 neonatos y sus familias, constató, mediante cuestionarios autocumplimentados, cifras de prevalencia de alergia alimentaria muy variables según los países: 32% (Polonia), 26% (Holanda), 14-17% (Islandia, Inglaterra y Alemania), 9-11% (Italia, España, Lituania) y 5% (Grecia)<sup>6</sup>.

En la población pediátrica, en general, la prevalencia de alergia alimentaria se estima en torno al 3%, teniendo un pico máximo alrededor del año y llegando al 6%, disminuyendo posteriormente con la edad. Los niños con dermatitis atópica tienen mayor probabilidad de presentar reaccio-

nes alérgicas a alimentos, alcanzando hasta el 40% según algunos autores. Los alimentos que con mayor frecuencia producen clínica alérgica depende de varios factores, como la edad, los antecedentes familiares y personales y los hábitos alimenticios de la población estudiada. En nuestro medio, por orden de importancia, destacan: huevo, leche de vaca, pescado, leguminosas y frutas-frutos secos<sup>1</sup>.

### Alergia a proteínas de leche de vaca (APLV)

La alergia a la leche de vaca se inicia en los primeros meses de vida, incluso tras la primera toma de fórmula adaptada, aunque generalmente se produce en la primera semana de su introducción en la dieta. Se trata de la alergia alimentaria más frecuente en lactantes y niños pequeños, afectando entre 2-3% de la población pediátrica de esa edad<sup>7</sup>. Esta prevalencia disminuye a menos de 1% en niños mayores de 6 años, ya que se adquiere tolerancia de forma espontánea con la edad: al año el 50% de niños con APLV han adquirido tolerancia, antes de los 3 años el 75% y al llegar a los 6 años el 90%<sup>8,9</sup>. No obstante, la tolerancia también dependerá del mecanismo inmunoalérgico por el que se haya desencadenado la APLV, puesto que en los niños que presentan una alergia no inmunomediada por IgE tiende a resolverse de forma más precoz, mientras que en los que presentan APLV IgE mediada puede persistir en la adolescencia incluso en la edad adulta<sup>10</sup>.

#### Clínica

La APLV puede producir una multitud de síntomas de intensidad variable, por distintos mecanismos inmunoalérgicos, en los cuales puede mediar o no la IgE, dando lugar a reacciones inmediatas o reacciones tardías. Por ello es muy importante diferenciarlas:

- Reacción inmediata: se producen desde minutos hasta pasadas 2 horas de la ingesta de la leche de vaca, suele estar mediada por IgE. Clínicamente se asocia a síntomas alérgicos (urticaria, angioedema, síndrome de alergia oral, broncoespasmo, anafilaxia...).
- Reacción tardía: la sintomatología puede manifestarse hasta 48 horas después de la ingesta, incluso una semana después. No suele estar mediada por IgE, respondiendo a otros mecanismos inmunoalérgicos. Se suele manifestar por clínica digestiva (enteropatía alérgica, síndrome malabsortivo, fallo de medro, enteropatía pierde-proteínas, proctocolitis alérgica...)

Hay que destacar que en un mismo paciente pueden producirse reacciones combinadas al mismo alérgeno<sup>10</sup>.

Los signos y síntomas que se presentan como reacción a proteínas de la leche de vaca puede implicar a varios aparatos de nuestro organismo:

- Digestivos: síndrome de alergia oral, vómitos, regurgitación, diarrea o cólico, síndrome malabsortivo, rechazo de las tomas, rectorragia...
- Respiratorio: broncoespasmo, tos, estornudos, rinitis...

- Cutáneos: eritema, urticaria, angioedema, dermatitis atópica (exacerbación).

- Anafilaxia: reacción alérgica grave de instauración rápida y potencialmente mortal.

- Articular: hay estudios que han relacionado la APLV no mediada por IgE con mayor riesgo de desarrollar artritis idiopática juvenil, sobre todo cuando hubo clínica digestiva<sup>11</sup>.

#### Diagnóstico

El diagnóstico de la APLV se fundamenta, en primer lugar, en una historia clínica de calidad y una buena exploración física. En caso de alta sospecha de APLV no mediada por IgE no suele ser necesario realizar la determinación de IgE específica. No obstante, cuando se opta por hacer pruebas complementarias, el diagnóstico se suele realizar mediante pruebas cutáneas como prick test o determinación de IgE específica. Se considera el estándar de oro la prueba de eliminación/provocación a las proteínas de leche de vaca.

1. IgE específica y prick test cutáneo. El prick test cutáneo mide la reacción inmediata mediada por IgE, tras haber depositado una gota que contiene el alérgeno, en este caso proteínas de leche de vaca, en la piel del paciente. Por su sensibilidad, especificidad, valores predictivos, sencillez, coste y seguridad constituye la prueba de cribado inicial. La determinación de IgE específica se puede realizar mediante distintos métodos serológicos (actualmente se emplea enzimoanálisis). Generalmente se correlaciona con las pruebas cutáneas, siendo muy útil cuando éstas se encuentran contraindicadas (por antecedentes de anafilaxia, aunque el riesgo de anafilaxia por prick test es ínfimo) o son difícil de interpretar (enfermedad cutánea). Cuando se obtiene un resultado positivo en el prick test cutáneo o tenemos presencia de IgE específica frente a las proteínas de leche de vaca, indica que hay sensibilización a las mismas, aunque estos resultados deben ser interpretados y correlacionados con la historia clínica y con la prueba de provocación.

Los niños con manifestación gastrointestinal suelen tener resultados negativos en ambos métodos con mayor probabilidad que los pacientes con síntomas cutáneos, por lo que un test negativo no excluye la APLV, puesto que podría tratarse de un mecanismo no IgE mediado. El resultado cuantificado de ambos test tiene valor pronóstico al predecir la probabilidad de tener mayor o menor reacción a las proteínas de leche de vaca y la persistencia de la APLV.

2. Pruebas de eliminación/provocación. Tras la realización del prick test o la determinación de IgE específica se suele someter al paciente a pruebas de eliminación y provocación a las proteínas de leche de vaca, proceso que confirmaría la existencia de la APLV. La duración de la prueba de eliminación de las proteínas de la leche de vaca en la dieta dependerá de las manifestaciones del paciente. Se recomienda que la eliminación se mantenga el menor tiempo posible, siempre que se asegure un período suficiente para

evidenciar o no mejoría de los síntomas. Si se constata que tras la eliminación de las proteínas de leche de vaca existe resolución de los síntomas, el diagnóstico de APLV debería ser confirmado mediante una prueba de provocación con leche de vaca bajo supervisión médica, para determinar el volumen de leche que se debe administrar, documentar la reaparición de síntomas y evaluar si precisan tratamiento<sup>10</sup>.

#### Tratamiento

El tratamiento de la APLV, mediada o no por IgE, no difiere del tratamiento del resto de las alergias alimentarias, y se fundamenta en la exclusión de las proteínas lácteas de la vaca, aunque también se estudia actualmente el papel que pueda tener la inmunoterapia oral en el desarrollo de la tolerancia. No todos los pacientes presentan la misma tolerancia. Algunos son capaces de tolerar trazas de leche o bien tolerarla, por ejemplo, en productos horneados, considerándose la tolerancia oral de este modo a la proteína de la leche de vaca un factor de buen pronóstico para la resolución de la alergia, aunque no hay ningún dato que nos haga presagiar la tolerancia a las trazas. El único modo de averiguarlo es la exposición oral a la proteína, aunque los niveles de IgE en sangre podrían ayudar a predecir la respuesta, así como su descenso paulatino a lo largo del tiempo<sup>8,9,12</sup>. En principio, en casos de APLV habría que evitar leche y derivados en términos amplios, teniendo en cuenta a los alérgenos inhalados, a la sensibilización cruzada a leches de otros mamíferos y a los ingredientes alimentarios que puedan contener leche o fracciones lácteas. Hay distintos factores que pueden hacer que se elija un tipo de fórmula u otra, como el coste, la composición, el sabor, el grado de hidrólisis de la proteína o la presencia de sustancias añadidas para facilitar la adquisición de la tolerancia, como probióticos. Sea como fuere, la sustitución deberá de ser por un producto de similar valor nutricional. Debido a la importante prevalencia de esta patología, diversas guías de práctica clínica han intentado orientar su manejo y tratamiento, con el fin de unificar la actuación médica. En 2016, Ruzszczyński et al.<sup>13</sup> publican una revisión sistemática de las guías disponibles con el fin de evaluar la calidad y el rigor metodológico de las mismas, usando para tal fin el instrumento AGREE II (*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*). Incluyeron un total de 15 guías para el análisis, y analizaron 6 dominios (como objetivo, conflicto de intereses o aplicabilidad) y 2 preguntas generales sobre la valoración global de la guía. Sólo 6 guías<sup>14-19</sup> fueron finalmente recomendadas tras el análisis de la calidad metodológica de todas ellas, y únicamente una<sup>16</sup> obtuvo una puntuación del 100% en todos los dominios. En nuestro país, recientemente se ha publicado un documento de consenso sobre el manejo de APLV no mediada por IgE<sup>20</sup>.

#### 1. Fórmulas hidrolizadas y elementales a base de proteína de leche de vaca.

Si es leche de vaca debe de ser una fórmula extensamente hidrolizada (FEH) de caseína o proteínas del suero, que hayan demostrado en ensayos clínicos aleatorizados com-

parados con placebo doble ciego que no producen reacciones en el 90% de los lactantes o niños con APLV con un 95% de confianza. No obstante, aunque estas son las recomendaciones para definir una FHE, en la práctica no todas las presentes en el mercado han sido sometidas a este procedimiento (provocación controlada, aleatorizada y frente a control)<sup>21</sup>.

Respecto a la preferencia de una FEH frente a una fórmula elemental (FE) o a base de aminoácidos, la elección de una u otra dependerá del objetivo que pretendamos. En general, se prefiere iniciar por una FEH y, si no es suficiente con ella, cambiar a una FE siendo de primera elección la FE en caso de anafilaxia o si se decide instaurar esta terapia en esofagitis eosinofílica<sup>22</sup>. Una revisión sistemática evaluó la eficacia de las FE en la APLV, incluyendo un total de 20 estudios. Tanto la FEH como la FE fueron eficaces a la hora de tratar la APLV, sin embargo, los lactantes pertenecientes a grupos específicos (como síndrome de gastroenterocolitis inducida por alergia no IgE mediada con fallo de medro, eccema atópico grave o con síntomas durante la lactancia materna exclusiva) fueron más favorables en general a beneficiarse de las FE, con mayor grado de hidrólisis, observándose también una mayor eficacia en el crecimiento tras la instauración de la FE<sup>23</sup>.

Las fórmulas parcialmente hidrolizadas (FPH) no son una opción de tratamiento, puesto que al presentar menor grado de hidrólisis que las FEH pueden inducir síntomas en niños sensibilizados con mayor facilidad. Mientras que más del 90% de los niños con APLV tolerará la FEH, menos de la mitad lo hará si es FPH<sup>21</sup>.

Respecto a la leche de otros mamíferos, como leche de cabra u oveja, se sabe que presentan una identidad de proteínas del 87-98% y la reactividad cruzada con la leche de vaca es de en torno al 92%<sup>4,21</sup>, por lo que no se recomienda su uso.

#### 2. Fórmulas con base de proteína vegetal

Otra opción son las fórmulas hidrolizadas de proteína de arroz, que se han mostrado seguras en niños con APLV o las fórmulas de soja. Algunos estudios<sup>24,25</sup> han puesto de manifiesto que hay un porcentaje de pacientes con APLV que tienen reacción con la soja. Está por demostrar si se trata de una reacción cruzada (por componentes comunes a la leche de vaca y la soja) o concomitantes pero independientes (coincidentes), aunque esto ocurriría en un porcentaje pequeño, en torno al 10-15%, por lo que su uso sería seguro. Aunque la recomendación actual es la de no ofrecer fórmulas de soja a menores de 6 meses, la recomendación se basa en estudios antiguos y de calidad metodológica dudosa, por lo que su uso se podría plantear. Si el niño ya ha probado esta fórmula no habría indicación para cambiarla si la tolera bien, puesto que enriquecidas también se ha comprobado que nutricionalmente son igualmente válidas<sup>26</sup>. Estas fórmulas deben ser suplementadas con carnitina y metionina por ser deficitaria en estos aminoácidos la proteína de soja, y con cobre, hierro,

cinc y calcio, ya que su absorción es baja por la presencia de fitatos.

Las bebidas vegetales (de avena, almendra...), mal llamadas "leches", no son una opción en el primer año de vida, ya que pueden conllevar el desarrollo de patología por carencia nutricional, como kwashiorkor, raquitismo o alcalosis metabólica<sup>27</sup>.

### 3. Factores que pueden influir en la adquisición de la tolerancia oral

Cuando se indica la evitación de la proteína de la leche de vaca en la dieta el cuadro desaparece, pero se postula que no es realmente un tratamiento de la alergia en el sentido de que no cambia la respuesta inmune<sup>22</sup> y es aquí donde podría jugar su parte la lactancia materna como mecanismo inductor de la respuesta inmune a través del paso de proteínas de leche de vaca.

Se estudia la relación entre la alergia alimentaria y las alteraciones de la microbiota intestinal o disbiosis que se produce, y se piensa que la microbiota podría ser un factor clave que determine la persistencia de la enfermedad o la adquisición de la tolerancia<sup>28</sup>. La microbiota juega un papel fundamental en el proceso de tolerancia oral en el recién nacido. Por ejemplo, en lactantes lactados al pecho afectados de proctocolitis alérgica la concentración de Bifidobacterias, Lactobacilos, Clostridium leptum y Clostridium coccoides es significativamente inferior que en aquellos amamantados sin proctocolitis alérgica<sup>29</sup>, lo que sugiere un retraso en la maduración del microbiota en este subgrupo de pacientes. La falta de funcionamiento óptimo de alguno o varios de estos mecanismos es el responsable de la sensibilización y posterior aparición de la sintomatología. La descripción de casos en gemelos monocigotos plantea la hipótesis de si esta desregulación autoinmune responsable de la falta de tolerancia es genética o adquirida. En este sentido, se ha estudiado el papel que puedan jugar prebióticos (como los oligosacáridos de la leche humana, galactooligosacáridos o fructooligosacáridos) con resultados inciertos<sup>22</sup>. Asimismo, cepas probióticas podrían ayudar a restaurar la microbiota intestinal, dada su capacidad de regular la respuesta inflamatoria local, producir IgA, disminuir la permeabilidad intestinal y la penetración de antígenos y su capacidad trófica sobre la mucosa intestinal. Uno de los más estudiados es la cepa Gorbach-Goldin de Lactobacillus rhamnosus (LGG). Canani et al.<sup>30</sup> realizaron un ensayo clínico controlado aleatorizado en el que administraron fórmula extensamente hidrolizada a 110 niños con APLV, tanto mediada como no mediada por IgE y fórmula extensamente hidrolizada combinada LGG a otros 110 niños y observaron que se adquirió la tolerancia oral antes en el grupo que tomó probiótico.

Por último, también hay estudios que comparan los cambios que se producen en la microbiota intestinal en APLV no IgE mediada tras la adición de un simbiótico a la FE (GOS/FOS + Bifidobacterium breve M16V) observando tras 8 semanas cambios en la microbiota intestinal del grupo

tratamiento, que se asemejaba más a la microbiota de niños sanos lactados al pecho que la del grupo control<sup>31</sup>.

Aunque a día de hoy no haya evidencia suficiente para recomendar la adición de estos componentes, puede que la suplementación con determinados prebióticos, probióticos o incluso postbióticos suponga una ventaja respecto a las fórmulas que no los contienen, y que en un futuro sea un arma terapéutica para ayudar a tratar esta patología.

### Escenarios clínicos

El protocolo propuesto de manejo de algunos de estos escenarios clínicos queda reflejado en la Figura 1.

#### **Lactante que desarrolla APLV con fórmula artificial**

El niño que toma fórmula artificial debe cambiar a una fórmula que evite las proteínas de la leche de vaca (FEH, FE, fórmula de soja o de arroz hidrolizado) durante un tiempo variable, dependiendo del tipo de alergia que presente, siendo al menos de 3 meses en casos leves de proctocolitis alérgica.

*Punto clave: el niño que estaba tomando fórmula artificial deberá cambiar por una fórmula que excluya la proteína de leche de vaca completa.*

#### **Lactante que desarrolla APLV con lactancia mixta**

Otro escenario distinto es aquel en el que el lactante estuviese realizando lactancia materna pero hubiese presentado sintomatología al recibir fórmula artificial. En dicho caso, hay que evitar la proteína de la leche de vaca en la fórmula, pero el lactante debe continuar tomando pecho, pues lo toleraba previamente<sup>10,32</sup>.

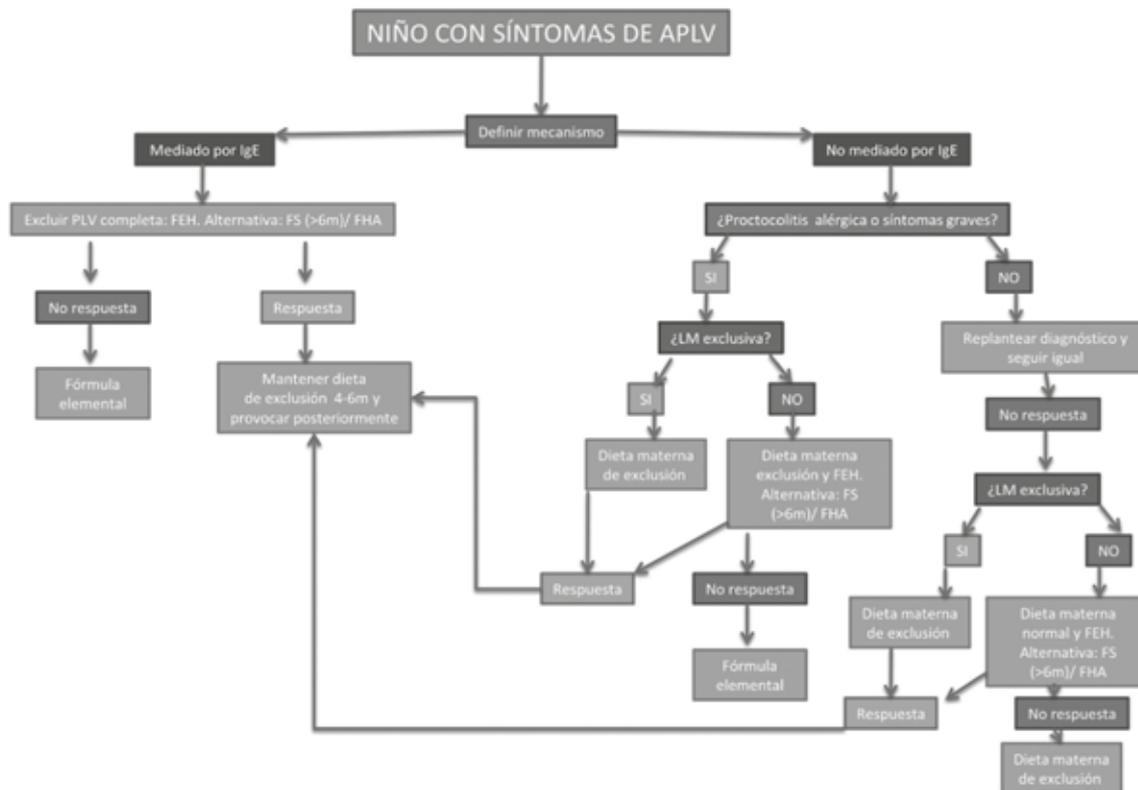
*Punto clave: el niño que estaba con lactancia mixta deberá cambiar por una fórmula que excluya la proteína de leche de vaca completa y seguir con lactancia materna.*

#### **Lactante que desarrolla APLV con lactancia materna exclusiva**

Más controvertido, a nuestro juicio, es el tratamiento en el lactante que únicamente toma lactancia materna y que presenta signos clínicos que pudieran sugerir APLV. Deberá iniciar fórmula exenta de proteína de leche de vaca si va a continuar con lactancia mixta, además de continuar con pecho, no estando clara la necesidad de restricción dietética de proteína de leche de vaca en la madre. Es práctica habitual y así queda recogido en algunas guías<sup>10</sup> la restricción dietética de proteína de leche de vaca en la dieta materna cuando el niño ha sido diagnosticado de APLV mediada o no mediada por IgE. La restricción de PLV en la dieta materna quedará sujeto a la sintomatología del lactante tras exclusión-provocación en la madre, no habiendo una pauta única.

Schulmeister et al.<sup>33</sup> analizaron muestras de pacientes con APLV y observaron que pacientes alérgicos a leche de vaca tienen reactividad a antígenos de leche humana. Concluyen que no se puede demostrar que esta reactividad sea clínicamente relevante, pero se basan en un caso descrito

**Figura 1.** Algoritmo terapéutico. FE: Fórmula elemental; FEH: Fórmula extensamente hidrolizada; FHA: Fórmula Hidrolizada de arroz; FS: Fórmula de soja.



en la literatura <sup>34</sup> en el que un adulto presenta urticaria al entrar su piel en contacto con leche humana para suponer que dicha reactividad pueda tener relevancia clínica. Además, en dos pacientes con APLV y reactividad IgE a leche humana, realizan test cutáneo y observan reacción papular similar a la que obtienen al inocular leche de vaca en estos dos pacientes.

En la misma línea, Järvinen et al. <sup>35</sup> describen que antígenos de la leche humana pueden ser reconocidos por IgE específica de la mayoría de los lactantes y niños con APLV, definiéndolos como anticuerpos autorreactivos, que parecen tener propiedades funcionales in vitro. Concluyen que su papel en la provocación de síntomas alérgicos en lactantes exclusivamente amamantados por madres que evitan estrictamente la leche en la dieta sigue sin estar claro.

Por último, Picariello y colaboradores<sup>36</sup> comparan la leche de 6 madres que no presentan restricción dietética con 6 leches de madres a dieta. Observan péptidos proteicos derivados de la leche de vaca resistentes a la digestión y excretados por leche materna en las madres sin restricción (fragmentos de β-lactoglobulina bovina y αs1- caseína) pero no pueden probar que actúe como desencadenante de la inmunidad.

*Punto clave: el niño con lactancia materna exclusiva podrá seguir con lactancia materna sin que la madre haga restricción dietética, siempre y cuando los síntomas sean leves y no haya ansiedad familiar, debido a que algunos casos de*

*proctocolitis tienden a la resolución espontánea. Si no hay mejoría o hay signos de alarma desde el inicio, la madre debe realizar dieta de exclusión de proteína de leche de vaca.*

**Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES) en niños con lactancia materna exclusiva**

Hay descritos en la literatura casos de síndrome de enterocolitis inducida por proteínas de la dieta (FPIES) en lactantes a través de la lactancia materna. Miceli y Monaco<sup>37</sup> describen dos casos clínicos de lactantes con sospecha de FPIES causado por lactancia materna. En el primer caso, un lactante de 3 meses con irritabilidad, deposiciones con sangre y escasa ganancia ponderal es diagnosticado de FPIES crónico y a la madre se le retira de la dieta leche y huevo. Tras la recuperación del lactante, a los 2 meses la madre realiza una ingesta accidental de leche de vaca, presentando el niño un episodio de deposiciones diarreas y decaimiento en las horas siguientes. En el segundo caso, un lactante que toma pecho exclusivamente presenta un episodio de FPIES agudo tras ingesta de fórmula de inicio. La recuperación es completa en horas, no volviendo a ingerir leche de fórmula. No se realiza restricción dietética en la madre y no hubo problemas en los meses siguientes, hasta una ingesta por parte de la madre muy superior de leche de vaca a la que estaba acostumbrada, tras lo cual describen otro episodio de FPIES agudo en el niño. La guía de consenso internacional<sup>38</sup> para su manejo establece el FPIES crónico como una entidad

poco específica, y recomienda una prueba de provocación para poder diagnosticar el trastorno con certeza. No hay datos concluyentes acerca de si la leche que tomaba la madre era la causante de la regurgitación, irritabilidad, etc., en el primer caso, y en el segundo caso la toma de fórmula de inicio pudo sensibilizar al lactante. Monti y colaboradores<sup>39</sup> describen el caso de un lactante de 2 meses lactado al pecho con episodios intermitentes de diarrea e irritabilidad, en el que en un ingreso se sustituye el pecho por FEH, consiguiéndose la mejoría. Posteriormente, el lactante realiza lactancia mixta con FEH y pecho, y la madre toma leche de vaca (aunque refieren que en poca cantidad). El niño crece y permanece asintomático hasta que los padres intentan cambiar por fórmula de inicio, momento en el que presenta un episodio de FPIES agudo. Desde entonces aconsejan a la madre dieta estricta sin proteína de leche de vaca. Tan y colaboradores<sup>40</sup> reportan un caso de FPIES agudo a soja en un niño lactado al pecho que previamente había presentado reacción con la ingesta de soja, presentando síntomas nuevamente tras tomar el pecho después de una alta ingesta de soja por parte de la madre.

*Punto clave: es prácticamente testimonial la asociación entre FPIES y lactancia materna exclusiva, siendo los casos descritos muy pocos y dudosos. Ante la aparición de FPIES será necesario buscar otros desencadenantes antes de iniciar una restricción dietética en la madre.*

#### **Embarazo y restricción dietética para prevenir APLV**

Zeiger et al.<sup>41</sup> compararon mediante un estudio prospectivo 2 grupos de niños: el grupo tratamiento lo forman madres que realizaron restricción dietética (leche, huevo y frutos secos) durante el último trimestre del embarazo y la lactancia y sus hijos, a los que se les introduce tardíamente los alimentos: huevo, leche... con el grupo control, que lo formaron madres sin restricción dietética y sus hijos con patrones habituales de alimentación. Observan tras un seguimiento de 7 años que no había diferencias en cuanto a la alergia alimentaria y otra serie de variables. Järvinen y colaboradores<sup>42</sup> a través de la medición de IgA en la leche materna en madres que tomaban lácteos comparadas con otras que realizaban restricción dietética, observaron que había niveles más bajos de inmunoglobulina en las madres que realizaban restricción dietética, estando esto asociado con mayor desarrollo de alergia en los niños. Concluyen que la restricción dietética podría considerarse un factor de riesgo para el desarrollo de alergia en lugar de actuar como factor protector, situación igualmente descrita por otros autores<sup>43,44</sup>.

*Punto clave: no se recomienda restricción dietética durante el embarazo para prevenir el desarrollo de alergia alimentaria.*

#### **Empleo de FPH para prevenir APLV en niños**

En pacientes “a riesgo” para el desarrollo de alergia alimentaria (como hermanos de pacientes que han sufrido

alergia alimentaria), hay también estudios sobre la necesidad o no de instaurar FPH o hipoalérgicas, basándose en la reducción de epítomos que inducen sensibilización pero con péptidos de suficiente inmunogenicidad para inducir tolerancia oral. Boyle<sup>45</sup> en un metaanálisis de 37 estudios concluye que no hay evidencia para el uso de FPH. Por su parte, una revisión Cochrane<sup>46</sup> reciente sugiere que hay evidencia de muy baja calidad para recomendar su uso en niños sanos con el objetivo de disminuir el desarrollo de enfermedades alérgicas en la infancia. Asimismo, un estudio observacional<sup>47</sup> de más de 5000 niños sanos, concluye que no está justificado el uso de FPH frente a la leche de vaca para prevenir la alergia alimentaria.

*Punto clave: no se recomienda el empleo de FPH para prevenir el desarrollo de alergia en niños con hermanos que han sufrido APLV.*

#### **Ingesta de carne de ternera**

Por otra parte, en alérgicos a proteínas de leche de vaca se cree que puede haber cosensibilización con carne de ternera hasta en un 13-20% de las ocasiones<sup>48</sup>, lo cual no quiere decir que presenten alergia clínica. Los niños reactivos a ternera presentan sensibilización a la albúmina sérica bovina y generalmente toleran carne cocida puesto que son proteínas termolábiles y únicamente se produce reacción en caso de carne poco cocinada<sup>13</sup>. Es por esto que no se recomienda restringir la ingesta de ternera en pacientes con APLV, ya sea mediada o no por IgE.

*Punto clave: el niño con APLV mediada o no mediada por IgE puede consumir carne de ternera cocinada.*

#### **Conclusiones**

Estamos asistiendo a un aumento en la prevalencia de enfermedades alérgicas en la infancia, lo que está propiciando que se preste más atención a determinantes ambientales (como la alimentación) o la microbiota intestinal, además de condicionantes genéticos, encaminándose la investigación no sólo a realizar un tratamiento adecuado sino también a buscar un diagnóstico preciso y precoz, así como un cambio en la modulación de la tolerancia a determinados antígenos proteicos, pudiendo ser en este sentido la programación fetal un factor a tener en cuenta que pueda modular el riesgo.

Desde un punto de vista práctico, dado que la clínica puede ser inespecífica y estar presente en otros trastornos gastrointestinales funcionales de la infancia<sup>49</sup>, creemos que hay que ser cautos a la hora de proponer restricción dietética en la madre que da pecho a un niño con APLV, más si tenemos en cuenta el posible factor inductor de tolerancia de la lactancia materna, salvo en casos de proctocolitis alérgica que se acompañe de otra sintomatología o en situaciones de fallo de medro, FPIES, anemia o hipoalbuminemia... En estos supuestos se podría intentar la restricción de la dieta materna ya sea por la gravedad del cuadro o por la alarma que genera, así como por la presencia de mayores casos documentados de mejoría tras dicha actuación.

El mayor conocimiento de dichos factores ayudará en el futuro a dilucidar el riesgo real de alergia en los lactantes y en sujetos teóricamente a riesgo como los hermanos, siendo necesario establecer tratamientos adecuados durante el tiempo mínimo necesario. Conceptos científicos emergentes, como la epigenética, podrán ayudarnos a establecer el papel de estos factores.

### Bibliografía

- 1.- Martorell-Aragonés A, Alonso-Lebrero E. Alergia alimentaria. *An Pediatría Contin.* 2008;6:1-11.
- 2.- Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:638-46.
- 3.- Steinke M, Fiocchi A, Kirchlechner V, Ballmer-Weber B, Brockow K, Hischenhuber C, et al. Perceived food allergy in children in 10 European nations. A randomised telephone survey. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;143:290-5.
- 4.- Martorell-Aragonés A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, Boné-Calvo J, Martín-Muñoz MF, Nevot-Falcó S, et al. Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol.* 2015;43:507-26.
- 5.- Jackson KD, Howie LD, Akinbami LJ. Trends in allergic conditions among children: United States, 1997-2011. *NCHS Data Brief.* 2013;1-8.
- 6.- McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, Dubakiene R, Drautiene G, Fiocchi A, et al. The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:230-9.
- 7.- Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:805-12.
- 8.- Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:125-131.e2.
- 9.- Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:342-347.e2.
- 10.- Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:221-9.
- 11.- Arvonen M, Virta LJ, Pokka T, Kröger L, Vähäsalo P. Cow's Milk Allergy in Infancy and Later Development of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Register- Based Case-Control Study. *Am J Epidemiol.* 2017;186:237-44.
- 12.- Shek LPC, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:387-91.
- 13.- Vicente-Serrano J, Caballero ML, Rodríguez-Pérez R, Carretero P, Pérez R, Blanco JG, et al. Sensitization to serum albumins in children allergic to cow's milk and epithelia. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:503-7.
- 14.- Rusczyński M, Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Cow's milk allergy guidelines: a quality appraisal with the AGREE II instrument. *Clin Exp Allergy* 2016;46:1236-41.
- 15.- World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:1-125.
- 16.- Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014;44:642-72.
- 17.- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
- 18.- Walsh J, O'Flynn N. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings: NICE clinical guideline. *Br J Gen Pract.* 2011;61:473-5.
- 19.- NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin. Immunol.* 2010;126:S1-58.
- 20.- Espín Jaime B, Díaz Martín JJ, Blesa Baviera LC, Claver Monzón Á, Hernández Hernández A, García Burriel JI, et al. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHN), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *An Pediatr (Barc).* 2019 Mar;90(3):193.e1-193.e11.
- 21.- American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics.* 2000;106:346-9.
- 22.- Vandenplas Y. Prevention and Management of Cow's Milk Allergy in Non- Exclusively Breastfed Infants. *Nutrients.* 2017;9:731.
- 23.- Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, Wallis P, Green CJ. The efficacy of amino acid- based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy.* 2007;37:808-22.
- 24.- Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk

- allergy: A prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr.* 2002;140:219–24.
- 25.- Katz Y, Goldberg MR, Zadik-Mnuhin G, Leshno M, Heyman E. Cross-sensitization between milk proteins: reactivity to a epitope? *Isr Med Assoc J.* 2008;10:85–8.
- 26.- Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA): A summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:1119–1128.e12.
- 27.- Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2014;44:642–72.
- 28.- Rachid R, Chatila TA. The role of the gut microbiota in food allergy. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28:748–53.
- 29.- Morita H, Nomura I, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K. Gastrointestinal food allergy in infants. *Allergol Int.* 2013;62:297–307.
- 30.- Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, Amoroso A, Cosenza L, Di Scala C, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1906–1913.e4.
- 31.- Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Wopereis H, Butt AM, Peroni DG, et al. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. *Pediatr Res.* 2017;83:677–86.
- 32.- Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:1016–25.e43.
- 33.- Schulmeister U, Swoboda I, Quirce S, de la Hoz B, Ollert M, Pauli G, et al. Sensitization to human milk. *Clin. Exp. Allergy* 2008;38:60–8.
- 34.- Mäkinen-Kiljunen S, Plosila M. A father's IgE-mediated contact urticaria from mother's milk. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:353–4.
- 35.- Järvinen KM, Geller L, Bencharitiwong R, Sampson HA. Presence of functional, autoreactive human milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2012;42:238–47.
- 36.- Picariello G, Addeo F, Ferranti P, Nocerino R, Paparo L, Passariello A, et al. Antibody-independent identification of bovine milk-derived peptides in breast-milk. *Food Funct.* 2016;7:3402–9.
- 37.- Miceli Sopo S, Monaco S, Greco M, Scala G. Chronic food protein-induced enterocolitis syndrome caused by cow's milk proteins passed through breast milk. *Int. Arch Allergy Immunol.* 2014;164:207–9.
- 38.- Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary—Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1111–1126.e4.
- 39.- Monti G, Castagno E, Liguori SA, Lupica MM, Tarasco V, Viola S, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:679–80.
- 40.- Tan J, Campbell D, Mehr S. Food protein-induced enterocolitis syndrome in an exclusively breast-fed infant—an uncommon entity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012;129:873–4.
- 41.- Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95:1179–90.
- 42.- Järvinen KM, Westfall JE, Seppo MS, James AK, Tsuang AJ, Feustel PJ, et al. Role of maternal elimination diets and human milk IgA in the development of cow's milk allergy in the infants. *Clin Exp Allergy.* 2014;44:69–78.
- 43.- von Berg A. Dietary Interventions for Primary Allergy Prevention - What Is the Evidence? *World Rev Nutr Diet.* 2013: 71–8.
- 44.- Nguyen TA, Leonard SA, Eichenfield LF. An Update on Pediatric Atopic Dermatitis and Food Allergies. *J Pediatr.* 2015;167:752–6.
- 45.- Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, Chivinge J, Robinson Z, Geoghegan N, et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;352:i974.
- 46.- Osborn DA, Sinn JK, Jones LJ. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease and food allergy. In: Sinn JK, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017:CD003664.
- 47.- Goldsmith AJ, Koplin JJ, Lowe AJ, Tang ML, Matheison MC, Robinson M, et al. Formula and breast feeding in infant food allergy: A population-based study. *J Paediatr Child Health.* 2016;52:377–84.
- 48.- Martelli A, De Chiara A, Corvo M, Restani P, Fiocchi A. Beef allergy in children with cow's milk allergy; cow's milk allergy in children with beef allergy. *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* 2002;89:38–43.
- 49.- Benninga MA, Nurko S, Faure C, Hyman PE, St. James Roberts I, Schechter NL. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology.* 2016;150:1443–1455.e2.

## Vox en imagen

# Signo de la cúpula en la perforación gástrica

.....  
 María Desamparados Villalba Pérez, Fernando Moya Domingo  
 Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia

Recibido: 23/07/2020 Aceptado: 12/12/2020

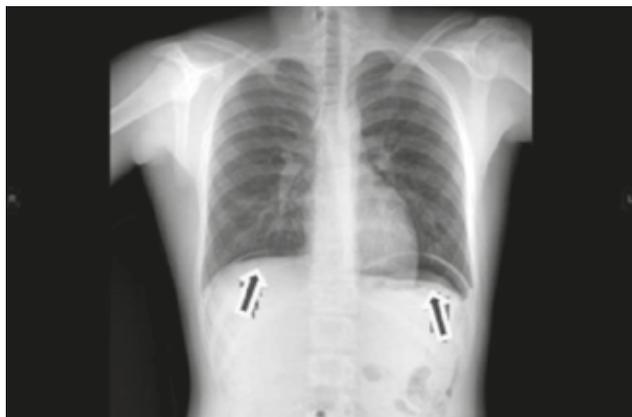
Villalba Pérez MD, Moya Domingo F. Signo de la cúpula en la perforación gástrica. Vox Paediatr 2020; 27:50

Adolescente varón de 14 años con dolor abdominal de inicio brusco de 4 horas de evolución sin otra clínica acompañante presentando abdomen en tabla a la exploración. Como único antecedente presentaba desde hace 5 meses de episodios de dolor abdominal con vómitos y diarrea sin productos patológicos tratados puntualmente con ranitidina y omeprazol sin haberse realizado pruebas complementarias.

Se solicitó ecografía abdominal donde se apreciaba líquido libre y neumoperitoneo por lo que se completó estudio con radiografía en bipedestación en la que se visualizaba neumoperitoneo. Figura 1.

Ante sospecha de perforación gástrica se colocó sonda nasogástrica y se intervino objetivando en cara anterior de antro gástrico perforación puntiforme que se cerró mediante puntos sueltos tras refrescar bordes.

Buena evolución posterior por lo que se remitió a domicilio con omeprazol pendiente de resultado de biopsias para iniciar tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*.



**Figura 1.** Radiografía de tórax pósterioanterior en bipedestación. Presencia de aire subdiafragmático bilateral en relación con neumoperitoneo. Signo de la cúpula.

La perforación gástrica constituye una entidad rara en pediatría. Se presenta principalmente en neonatos secundaria a la prematuridad, describiéndose en el resto de pacientes pediátricos como principales causas no traumáticas la úlcera péptica, gastritis eosinofílicas y la ingesta de cáusticos<sup>1</sup>.

La infección por *Helicobacter pylori* adquirida en la infancia constituye una importante causa de úlcera péptica y cáncer gástrico, sin embargo, rara vez se desarrollan estas complicaciones en la edad pediátrica. No obstante, dada la gravedad del cuadro la perforación gástrica secundaria a úlcera péptica debe incluirse dentro del diagnóstico diferencial de abdomen agudo, destacando la utilidad de la radiografía de abdomen en bipedestación para detectar neumoperitoneo<sup>2</sup>.

### Bibliografía

- 1.- Grosfeld L, Molinari F, Chaet M, Engum S, West K, Rescorla F *et al.* Gastrointestinal perforation and peritonitis in infants and children: Experience with 179 cases over ten years. Surg 1996; 120: 650-6.
- 2.- Mouly C, Chati R, Scotté M, Regimbeau J. Therapeutic management of perforated gastro-duodenal ulcer: literature review. J Visc Surg 2013; 150:333-40.

Autor para correspondencia: María Desamparados Villalba Pérez  
 mampav@hotmail.com



### **XXIII REUNION CIENTÍFICA CONJUNTA DE LAS SOCIEDADES DE PEDIATÍA DE ANDALUCÍA OCCIDENTAL Y EXTREMADURA (SPAOPYEX) Y ORIENTAL (SPAO). 9-10 DE ABRIL DEL 2021**

Teniendo en cuenta la situación de Pandemia por COVID-19 en la que nos encontramos. Al no poderse realizar la Reunión Científica Presencial pendiente de ambas Sociedades, se realizará digitalmente coordinada por un Equipo Técnico Audiovisual de Realización, a través de la Agencia de Congresos del Corte Inglés. Se organizará de la siguiente forma:

1º- Las comunicaciones que fueron admitidas en su día a la Reunión programada en Huelva para los días 5 y 7 de Marzo del 2020 y que tuvo que ser suspendida por la alarma sanitaria, están admitidas para su presentación telemática. Los autores al no poderlo hacer de forma presencial deben de enviar un video con la presentación, siguiendo las instrucciones que se indiquen a partir del 1 de Febrero del 2021 en la pag web de ambas Sociedades.

2º- Los Facultativos o Enfermería Pediátrica que quieran presentar comunicaciones deberán enviar un resumen de éstas. Siguiendo las instrucciones indicadas en las páginas web de ambas Sociedades a partir del día 1 de Febrero del 2021. Las nuevas comunicaciones seleccionadas por el Comité Científico deberán ser enviadas por los autores en video para su presentación en la Reunión Científica.

3º- Se organizarán Mesas Redondas, Paneles de actualización y Conferencias, siguiendo el esquema reseñado para la Reunión Conjunta anteriormente suspendida, incluyendo en este caso, temas de actualización e interés.

4º- Los moderadores y ponentes de las Mesas, Paneles Científicos, Casos Clínicos y Conferencias, deberán enviar a la Secretaria Técnica de la Agencia de Congresos del Corte Inglés su presentación en video, teniendo en cuenta las normas que se indicarán a partir del día 1 de Febrero del 2021, en las páginas web de ambas Sociedades.

5º- Los debates entre los ponentes de las Mesas Redondas, Paneles y Casos Clínicos y los inscritos a la Reunión, se llevarán a cabo en tiempo real, coordinándose a través del Equipo Técnico Audiovisual de Realización de la Agencia de Congresos del Corte Inglés

6º- Todas las actividades llevadas a cabo durante la Reunión Científica se acreditarán por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía (ACSA).

Fdo. Prof. Dr. Juan Luis Pérez Navero  
Presidente de la SPAOPYEX

Fdo. Prof. Dr. Julio Romero  
Presidente de la SPAO

## OBITUARIOS



GABRIEL CRUZ GUERRERO

(1951-2020).

Jefe de Servicio y Director de la UGC de Pediatría del Hospital N.S. de Valme de Sevilla.

¡¡ Me siento primaveral !! me decía mi amigo Gabriel Cruz en Granada a siete grados bajo cero y con la Fuente de las Batallas congelada, en de unos tantos viajes que hicimos juntos.

Gabriel, Gabi para todos, doctor Gabi le decían algunas madres, era así: romántico, expresivo, melancólico, un tanto apasionado y sobre todo una buena persona.

Amigos desde la adolescencia se consolidó nuestra amistad durante la especialización en Pediatría en el Hospital Infantil del Virgen del Rocío, crisol de magníficos pediatras que bajo la tutela del Profesor D. Juan Navarro y el Profesor D. Ignacio Gómez de Terreros nos hicieron amar la Pediatría y sobre todo a los niños, transmitiéndonos todo su saber y su pasión por esta maravillosa profesión a la que el doctor Cruz ha dedicado su vida.

Este período de formación fue una etapa intensa en lo profesional con situaciones muy dramáticas y vivencias que nos marcaron para siempre, y en lo personal, pues pasamos de una actitud ante la vida de diversión y despreocupación a conocer su realidad y establecer las bases de nuestra futura vida profesional y familiar.

Gabriel conoce a su querida Maribel y yo al amor de mi vida y mi muerte Victoria.

Desarrolla una formación sobresaliente con un currículum repleto de actividades docentes, en congresos, cursos etc. Se interesa especialmente por la Neuropediatría y bajo el magisterio del doctor D. Manuel Nieto Barrena, se especializa doblemente en Pediatría y Neuropediatría y realiza su Tesis Doctoral en este campo.

Consigue brillantemente en unas oposiciones plaza de médico adjunto en el Hospital Materno-Infantil de Badajoz donde inicia su actividad como neuropediatra y su actividad docente que le lleva a ser profesor de la Cátedra de Pediatría de la Facultad de Medicina Badajoz bajo la dirección del Profesor D. Juan José Cardesa.

Su actividad profesional se desarrolla de forma exitosa paralela a su vida personal y contrae matrimonio con Maribel, su querida esposa.

Pero ¿y Sevilla?, vuelve a Sevilla cuando puede y sale a sus calles para fotografiar todos los rincones y mitigar su

añoranza, por lo que al tener la oportunidad da el paso profesional de volver a su ciudad, renunciando a mucho de lo conseguido en Badajoz e iniciar una nueva etapa.

Gana la plaza de Jefe de Servicio de Pediatría del Hospital Nuestra Señora de Valme e inicia su actividad con una triple faceta: asistencial como responsable de toda la actividad pediátrica del servicio de Pediatría y del Área Sur de la Provincia de Sevilla y especialmente de la unidad de Neuropediatría de este hospital sevillano; de dirección estableciendo relaciones con la Administración Sanitaria desde su cargo de Director de la Unidad de Gestión Clínica de Pediatría del hospital, funciones en ocasiones gratificantes y la mayoría frustrantes por diversos motivos, y finalmente docente desde su puesto de profesor de la Cátedra de Pediatría de la Facultad de Medicina de Sevilla, bajo la dirección del Profesor D. José González Hachero.

Durante más de treinta años ha ejercido con maestría su profesión, ha formado generaciones de alumnos de Medicina, algunos de ellos futuros pediatras, pues les transmitía su amor por la especialidad y de residentes de pediatría que le recuerdan con cariño y pesar ante este hecho luctuoso.

Desde el punto de vista profesional ha desarrollado y puesto las bases de la renovación del Servicio de Pediatría del Hospital de Valme, con el desarrollo y extensión de las especialidades pediátricas y la modernización de las instalaciones del servicio, especialmente de la unidad de Neonatología e inicia e impulsa de las relaciones del servicio hospitalario con la Atención Primaria, hasta el extremo que el año de su jubilación dejó al servicio en el primer puesto de valoración de objetivos de todos los hospitales de Andalucía.

Y en este sentido no puedo dejar de señalar que a pesar de la eficiencia y elevado rendimiento de su gestión, la administración sanitaria fue muy injusta con él, relevándolo de las funciones de dirección de la unidad, no de Jefe de Servicio cargo ganado por oposición, por lo que ante este atropello decidió su jubilación anticipada, con el pesar y protesta de todo su equipo que lo hemos añorado todos estos años.

Desde el punto de vista científico y docente son numerosas sus participaciones en ponencias de congresos nacionales de Pediatría y de neuropediatría así como en nuestra sociedad regional. Durante su vida profesional ha publicado numerosos trabajos científicos y ha dirigido varias Tesis Doctorales todas valoradas con las máximas calificaciones.

Pero Gabriel Cruz fue algo más que un magnifico pediatra, gestor eficaz y profesor excelente, fue una extraordinaria persona, amante esposo, cariñoso y dedicado padre, buen amigo y mejor persona.

Además de su trabajo, motor de su vida, sus hijos ocuparon una parte fundamental en ella, Gabi chico era su orgullo con sus logros deportivos en el baloncesto y su actividad laboral un tanto exótica que le atraía y le preocupaba al tiempo y Paloma la chica, linda de niña, bella de mujer, su ilusión y ahora que iba a vivir en Córdoba, ciudad de sus ancestros, todo eran planes para compartir con ella.

Hay un acontecimiento quizás poco conocido en su vida y es que formó parte de las primeras cuadrillas de hermanos costaleros del Nuestro Padre Jesús de la Pasión, éstos reclutados entre los forzudos remeros del Círculo de Labradores a los que él pertenecía, continuaron la tradición de los estibadores del muelle y pasearon dulcemente al Señor de Pasión por las calles de Sevilla. Me confesaba que al llegar a la rampa del Salvador de vuelta de la estación de penitencia en esa primera salida, iba muerto y que no sabía como la iba a subir, creía y así lo sintió que fue el Señor el que tiró de él y la subida le resultó tan fácil y espiritual que no supo como, pero se encontró en el dintel de la Colegiata con sus fuerzas intactas dispuesto a otro divino paseo.

Ha sido para todos un pediatra experto dispuesto siempre a enseñarnos desde su sencillez y su trabajo cotidiano, un jefe muy respetuoso con su equipo y que no pedía nada que él no hubiera hecho antes, servicial hasta la extenuación y siempre dispuesto a resolver los problemas de cada uno de nosotros asumiéndolos como propios, pero sobre todo ha sido el amigo entrañable con el que he compartido numerosas horas de charlas, vivencia íntimas y la misma pasión por la Pediatría y la vida entendida como servicio a los demás y sobre todo un hombro donde descansar en los momentos más duros de mi existencia siempre con una palabra cariñosa y dulce hacia mi alma.

Gabriel Cruz, haciendo gala de sus genes cordobeses, tenía una concepción de vida muy senequista, gran entereza de espíritu, austeridad y estoicismo ante la adversidad, en los últimos años de su actividad profesional mermado por la enfermedad no suspendió nunca una consulta, él decía los niños lo primero, ni anuló una clase o hizo dejación de funciones de director del servicio aún cuando después de reuniones interminables y tediosas acabase enfermo.

En resumen el doctor Gabriel Cruz Guerrero era un hombre bueno y bien podría haber dicho, salvando su modestia e imitando a Antonio Machado:

**“y, más que un hombre al uso que sabe su doctrina, soy, en el buen sentido de la palabra, bueno”.**

Manuel R. Navarro Villén.



DRA. MAGDALENA GONZÁLEZ FERNÁNDEZ

El día 4 de diciembre falleció por coronavirus la pediatra Magdalena González Fernández.

Perteneciente a una numerosa y conocida familia cacerreña, ejerció en su ciudad toda su carrera profesional, atendiendo a varias generaciones de sus paisanos.

La pediatría extremeña llora su pérdida

Dra. M Jesús García García  
Jefa de Servicio de Pediatría  
Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres

## INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

**VOX PAEDIATRICA** es la Publicación Oficial de la Asociación Española de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura y se edita en castellano opción a publicación en inglés, accesible en versión impresa y en versión electrónica en la dirección <http://www.spaoyex.es/>. Se trata de una revista de acceso libre basada en el sistema de revisión por pares y que tiene como finalidad la publicación y divulgación de trabajos relacionados con la Pediatría y sus Especialidades. La suscripción es gratuita, se publica semestralmente.

### TIPOS DE ARTÍCULOS

Todos los manuscritos publicados en VOX PAEDIATRICA deberán adecuarse a las normas de publicación de la revista y respetar el formato de alguno de los tipos de artículo que describen a continuación:

#### Originales

Trabajos de investigación clínica o básica, con un diseño analítico adecuado. La extensión del texto (sin incluir resumen, bibliografía, tablas y pies de figuras) no debe superar un total de 3.000 palabras. Se recomienda que el número máximo de citas bibliográficas no sea superior a 40 y el de figuras y tablas no excedan conjuntamente a 8. El número de firmantes no debe ser superior a 6.

#### Notas clínicas

Descripción de uno o varios casos clínicos de especial interés u observaciones excepcionales, que supongan una aportación al conocimiento de la enfermedad. La extensión del texto no debe superar un total de 1.500 palabras. Se recomienda que el número máximo de citas bibliográficas no sea superior a 20 y el de figuras y tablas no excedan conjuntamente a 4. El número de firmantes no debe ser superior a 5.

#### Vox en imagen

Publicación de imágenes de diagnóstico, presentación clínica o tratamiento de patologías que aporten información gráfica relevante. Su título debe contener menos de 8 palabras. El número de firmantes no será superior a 5 y podrá incluir hasta 4 figuras con un texto explicativo que no supere las 250 palabras. El número de citas bibliográficas no será superior a 3.

#### La Vox del Residente

Espacio liderado y dedicado a los médicos internos residentes de Pediatría. Aportaciones científicas en forma de originales, casos clínicos o revisiones.

#### Editoriales

Discusión de avances recientes en Pediatría, preferiblemente relacionados con algunos de los artículos publicados en ese número de la revista. Este tipo de artículos será encargado por el Comité Editorial de la Revista y no deberá superar las 1200 palabras y las 5 citas bibliográficas.

#### Resumen de comunicaciones y ponencias

Se publicarán los resúmenes de las comunicaciones y ponencias de las reuniones científicas de las Sociedades científicas SPAOYEX y SPAO.

#### Cartas al director

Se publicarán contenidos breves referidos a la línea editorial o a alguna de los artículos publicados.

#### Otras secciones

La revista VOX PAEDIATRICA tiene también otras secciones como Protocolos clínicos, Revisiones, Informes Técnicos, Crítica de libros, Conferencias y Artículos especiales. Los autores que deseen colaborar en alguna de estas secciones deben consultar previamente con la dirección de la revista.

### PRESENTACION Y ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

VOX PAEDIATRICA aceptará revisar manuscritos escritos en los idiomas castellano e inglés. En el caso de ser acordada su publicación, pasarán a ser propiedad permanente de la revista y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin permiso de la misma. No se admitirán trabajos presentados o publicados en otra revista. Los componentes de un artículo deberán ser ordenados como sigue en un documento único escrito en letra "times new roman" 12 a espacio único y en páginas separadas: Página titular, resumen y palabras clave, texto, bibliografía, tablas y pies de figuras. Todas las páginas deberán ser numeradas consecutivamente.

#### Página titular

La página titular deberá contener los datos siguientes:

- Título del artículo. Deberá ser lo más explícito posible y en cualquier caso de una extensión no superior a 85 letras. Se recomienda evitar palabras como "niño", "infancia" "pediatría", etc., que están implícitos en el título y contenido de la revista.

- Lista de autores en el mismo orden en el que deben aparecer en la publicación. Deben citarse primer nombre y uno o dos apellidos de cada autor. Debe tenerse en cuenta

que el formato que los autores elijan para su firma será, en caso de publicación del artículo, el mismo que figurará en las distintas bases de datos bibliográficos en las que VOX PAEDIATRICA está incluida.

- Nombre del centro de trabajo, localidad y provincia de cada uno de los autores.
- Si el trabajo ha sido financiado debe incluirse el origen y numeración de dicha financiación.
- Presentación previa en reuniones, congresos o simposios, con nombre, ciudad y fecha.
- Nombre, dirección, número de teléfono y correo electrónico del autor al que debe dirigirse la correspondencia.
- Recuento de palabras del texto propiamente dicho, excluyendo resumen, bibliografía, tablas y pies de figuras.
- Fecha de envío.

### Resumen y palabras clave

Se incorporará resumen estructurado en español e inglés de 250 palabras, aproximadamente, en los trabajos originales con los siguientes apartados: Introducción, Material o Pacientes y Métodos, Resultados, y Conclusiones. En cada uno de ellos se describirán, respectivamente, el problema motivo de la investigación, la manera de llevar a cabo la misma, los resultados más destacados y las conclusiones que se deriven de los resultados. Los autores deben procurar que el resumen incluya con detalle los resultados más importantes. Al final de la página donde figure el resumen, deberán añadirse de 3 a 10 palabras clave que corresponderán a términos incluidos en el Medical Subject Headings del Index Medicus. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>. Las notas clínicas no deberán acompañarse de resumen ni palabras clave.

### Texto

Se recomienda la redacción del texto en forma impersonal. Conviene dividir los trabajos en secciones. Los originales en: Introducción, Material o Pacientes y Métodos, Resultados y Discusión. Se recomienda utilizar el mínimo número de abreviaturas posible que deberán ser definidas en el momento de su primera aparición. Se evitarán abreviaturas en el título y en el resumen. Los autores pueden utilizar tanto las unidades métricas de medida como las unidades del Sistema Internacional (SI). Cuando se utilicen las medidas del SI es conveniente incluir las correspondientes unidades métricas inmediatamente después, en paréntesis. Los fármacos deben mencionarse por su principio activo en letra minúscula. Los instrumentos utilizados para realizar técnicas de laboratorio u otras, deben ser identificados, en paréntesis, por la marca así como por la dirección de sus fabricantes.

### Bibliografía

Las citas bibliográficas deben ser numeradas consecutivamente por orden de aparición en el texto en números volados. La referencia de artículos de revistas se hará en el

orden siguiente: autores, empleando el o los apellidos seguido de la inicial del nombre sin puntuación, y separando cada autor por una coma; título completo del artículo en lengua original; nombre de la revista según abreviaturas del Index Medicus, disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/jrbrowser.cgi>; año de aparición, volumen e indicación de la primera y última página. Deben mencionarse todos los autores cuando sean seis o menos; cuando sean siete o más deben citarse los seis primeros y añadir después las palabras "et al.". Un estilo similar se empleará para las citas de los libros. A continuación se exponen tres ejemplos:

#### Artículo

Coronel Rodríguez C, Hernández Hernández A, González Zorzano E, Escolar Jurado M, Garre Contreras A, Guisado Rasco MC. Estudio epidemiológico de factores ambientales comparativo sobre la percepción y hábitos de salud de las familias andaluzas respecto de las españolas sobre nutrición infantil. *Vox Paediatr* 2017; 24:11-21

#### Libro

Pérez Navero JL, Ibarra de la Rosa I, Camino León R, editores. *La Pediatría a través de casos clínicos*. 1ª Ed. Madrid: Ergon; 2014.

#### Capítulo de libro

García Blanco JM, Hidalgo-Barquero del Rosal E. Hematuria. En Antón M y Rodríguez LM Editores. *Nefrología pediátrica. Manual práctico*. 1ª Ed. Madrid: Panamericana Médica. 2010. p 3-9.

No deben incluirse en la bibliografía citas del estilo de "comunicación personal", "en preparación", "sometido a publicación" o de resúmenes de Congresos que no estén publicados en una revista científica. Si se considera imprescindible citar dicho material debe mencionarse su origen en el lugar correspondiente del texto.

Para elaborar la bibliografía pueden consultarse las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (actualizadas en agosto de 2013). Disponible en: <http://www.icmje.org>

#### Tablas

Deben ser numeradas en caracteres árabes por orden de aparición en el texto. Serán escritas a doble espacio, no sobrepasarán el tamaño de un folio y se remitirán en el mismo documento en hojas separadas consecutivas. Tendrán un título en la parte superior que describa concisamente su contenido, de manera que la tabla sea comprensible por sí misma sin necesidad de leer el texto del artículo. Si se utilizan abreviaturas deben explicarse al pie de la tabla. Debe evitarse presentar los mismos datos en texto, tablas y figuras.

#### Figuras

Incluyen gráficas, dibujos o fotografías. Se numerarán en caracteres árabes de manera correlativa y conjunta como

figuras, por orden de aparición en el texto. Las figuras deben tener una resolución mínima de 300 dpi y uno de los siguientes formatos: JPG, TIFF y PDF y MS Office. También puede mandar archivos comprimidos (.zip). Eventualmente se podrán publicar a color previa consulta y acuerdo con el comité Editorial. Si se reproducen fotografías o datos de pacientes, éstos no deben ser identificativos del sujeto. En todos los casos los autores firmantes deben dejar constancia escrita de que poseen un consentimiento informado escrito de los padres o tutores legales que autorice su publicación, reproducción y divulgación en soporte papel y en Internet en formato de libre acceso en VOX PAEDIATRICA. El Comité Editorial podrá requerirlo a los autores cuando sea necesario. Las figuras se acompañarán del correspondiente pie, escrito en hoja incorporada al texto.

### RESPONSABILIDADES ÉTICAS

**Reproducción de material ya publicado:** Los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir en VOX PAEDIATRICA material (texto, tablas o figuras) de otras publicaciones. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor como a la editorial que ha publicado dicho material.

**Autoría:** En la lista de autores deben figurar únicamente aquellas personas que han contribuido intelectualmente al desarrollo del trabajo. Haber ayudado en la colección de datos o haber participado en alguna técnica no son por sí mismos criterios suficientes para figurar como autor. En general, para figurar como autor se deben cumplir los siguientes requisitos:

1. Haber participado en la concepción y realización del trabajo que ha dado como resultado el artículo en cuestión.
2. Haber participado en la redacción del texto y en las posibles revisiones del mismo.
3. Haber aprobado la versión que finalmente va a ser publicada. El Comité Editorial de VOX PAEDIATRICA declina cualquier responsabilidad sobre posibles conflictos derivados de la autoría de los trabajos que se publican en la Revista.

**Publicación previa y redundante:** El contenido del artículo debe ser completamente original, no haber sido publicado previamente ni estar enviado a cualquier otra publicación (ni sometido a consideración). Estas restricciones no son aplicables a los resúmenes publicados de comunicaciones, ponencias o conferencias presentados en reuniones científicas nacionales o internacionales. Los autores deben ser conscientes de que no revelar que el material sometido a publicación ha sido ya total o parcialmente publicado constituye un grave quebranto de la ética científica.

**Consentimiento informado.** Comités de investigación y/o Ética. Los autores deben mencionar en la sección de métodos que los procedimientos utilizados en los pacientes y controles han sido realizados tras obtención de un consentimiento informado de los padres. Es necesario que el

estudio haya sido revisado y aprobado por los Comités de Investigación y/o Ética de la institución donde se ha realizado el estudio. Cuando se describan experimentos con animales hay que indicar si se han seguido las correspondientes recomendaciones institucionales y nacionales reguladoras del cuidado y la utilización de animales de laboratorio. En el caso de la descripción de casos clínicos en cualquiera de las secciones de la revista, fundamentalmente cuando el paciente pueda ser reconocido bien por la descripción de la enfermedad o por las figuras que ilustren el artículo, los autores deberán dejar constancia escrita de que poseen el documento de consentimiento informado de padres o tutores explicitando su permiso para la publicación tanto del texto del artículo como de las posibles imágenes del mismo.

Del mismo modo, en todos los casos, los autores deberán declarar que han seguido los protocolos establecidos por sus respectivos centros sanitarios para acceder a los datos de las historias clínicas cuando vayan a ser utilizados en investigación y divulgación entre la comunidad científica.

### ENVÍO DE MANUSCRITOS

Los manuscritos para VOX PAEDIATRICA deben enviarse al correo electrónico [voxpaediatrica@gmail.com](mailto:voxpaediatrica@gmail.com)

mediante una **carta de presentación** donde los autores deben hacer constar que:

El manuscrito es remitido en exclusiva a VOX PAEDIATRICA de forma que no está siendo sometido a consideración en cualquier otra publicación y que no ha sido publicado previamente ni en todo ni en parte. Estas restricciones no son aplicables a los resúmenes derivados de las presentaciones en Congresos u otras reuniones científicas.

Los autores son responsables de la investigación (confirmación autoría).

Los autores han participado en su concepto y diseño, análisis e interpretación de los datos, escritura y corrección del manuscrito, así como que aprueban el texto final que ha sido enviado a VOX PAEDIATRICA.

Los autores especifican su titulación laboral y académica.

**Declaración de conflicto de intereses.** Los autores firmantes deben especificar si tienen algún conflicto de intereses en relación a su manuscrito. Especialmente, en estudios con productos comerciales, los autores deberán declarar si poseen acuerdo alguno con las compañías cuyos productos aparecen en el manuscrito enviado o si han recibido ayudas económicas de cualquier tipo por parte de las mismas a fin de discutir con los autores implicados cómo debe ser referido este hecho en la publicación. El Comité Editorial directamente o una vez atendida la opinión de los revisores, se reserva el derecho de rechazar los trabajos que no juzgue apropiados, así como de proponer las modificaciones de los mismos que considere necesarias.

Antes de enviar el manuscrito compruebe el contenido de su envío. Página titular incluyendo: título, lista de autores, nombre y dirección del centro, financiación, teléfono, correo electrónico, recuento de palabras, fecha de envío; Resumen en castellano y en inglés en los originales; Palabras clave; Texto; Bibliografía; Tablas numeradas con sus títulos; Figuras identificadas numeradas y sus leyendas.

Antes de la publicación en versión impresa o electrónica del artículo, el autor de correspondencia recibirá por correo electrónico las pruebas del mismo para su corrección, que deberán ser devueltas en el plazo de 48 horas siguientes a su recepción.

#### **Listado de revisores 2020**

El Comité editorial de Vox Paediatrica reconoce y agradece la labor de los revisores que mediante su trabajo contribuyen a mejorar la calidad de los manuscritos.

María José Párraga Quiles

Javier Torres Borrego

Josefina Vicente Rueda

Fernando Vázquez Rueda

Sara Pérez Muñoz

M<sup>a</sup> del Pilar Jaraba Caballero

Ignacio Ibarra de la Rosa

Joaquín A Fernández Ramos

Juana María Vidal Miñano

Eduardo López Laso

Borja Croche Santander

Beatriz Ruiz Sáez

Mónica Rodríguez Salas



## SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ANDALUCÍA OCCIDENTAL Y EXTREMADURA (SPAoyEX)

La SPAoyEX está integrada como Sociedad Regional en la Asociación Española de Pediatría. Sus fines son promover el desarrollo de la Pediatría y Puericultura, en sus aspectos científicos, asistenciales, sociales y profesionales y cuantas acciones puedan redundar en beneficio de los intereses de niños y adolescentes, especialmente en lo referente a la salud. Es una institución científica de ámbito regional, sin ánimo de lucro cuyo ámbito territorial comprende las provincias de Badajoz, Cáceres, Cádiz, Córdoba, Huelva y Sevilla.

Sus principales actividades son facilitar la convocatoria y celebración de congresos y reuniones científicas de ámbito regional, y con el patrocinio de la Asociación Española de Pediatría impulsar y llevar a cabo proyectos de investigación, cursos y conferencias.

### ¿Cómo hacerse miembro?

Para ser miembro numerario de la SPAoyEX es requisito indispensable tener o estar en vías de obtención del título de Especialista en Pediatría y ejercer la profesión en alguna de las siguientes provincias: Badajoz, Cáceres, Cádiz, Córdoba, Huelva y Sevilla.

Los miembros agregados son aquellos médicos o profesionales que lo soliciten y que acrediten especial interés por la Pediatría. Estos podrán participar en todas las actividades de la Sociedad, pero sin derecho a voto ni a formar parte de la Junta Directiva.

Para asociarse deberá enviar un correo electrónico a la dirección [secretariacmteejecutivospaoyex@gmail.com](mailto:secretariacmteejecutivospaoyex@gmail.com) haciendo constar todos los datos personales, dirección electrónica, dirección postal y datos bancarios, hospital o centro de trabajo.

### Nuestra página web <https://spaoyex.es>

En ella tendrá acceso a la información de las actividades científicas organizadas y de las principales noticias de interés. También contiene los estatutos de la Sociedad y los miembros de la Junta directiva.

### VOX PAEDIATRICA

La Revista VOX PAEDIATRICA es el órgano de expresión de la SPAoyEX. Su publicación es semestral tanto en edición impresa como en versión digital. La suscripción es gratuita y puede acceder a su contenido en la página web <https://spaoyex.es/voxp>

### ¿Eres residente?

Anímate y envía manuscritos para su publicación en la sección la Vox del Residente, espacio de la revista especialmente dedicado a los especialistas en formación.

### ¿Tiene alguna imagen con especial interés docente?

Remítala para su publicación en la sección Vox en imagen con un texto explicativo según la información para autores.

### Otras secciones

La revista acepta manuscritos originales y notas clínicas y también publica por encargo editoriales, informes técnicos y los resúmenes de las ponencias y comunicaciones científicas de la SPAoyEX.

Visítenos en <https://spaoyex.es/voxp>

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Bexsero suspensión inyectable en jeringa precargada. Vacuna meningocócica del grupo B (ADN; de componentes, adsorbida) **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Una dosis (0,5 ml) contiene:

Proteína recombinante de fusión NHBA de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B <sup>1, 2, 3</sup>	50 microgramos
Proteína recombinante NadA de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B <sup>1, 2, 3</sup>	50 microgramos
Proteína recombinante de fusión fHbp de <i>Neisseria meningitidis</i> del grupo B <sup>1, 2, 3</sup>	50 microgramos
Vesículas de la membrana externa (OMV) de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B cepa NZ98/254 medidas como la cantidad total de proteína que contiene el PorA P1.4 <sup>2</sup>	25 microgramos

<sup>1</sup>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
<b>Lactantes de 2 a 5 meses de edad<sup>a</sup></b>	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>
	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	
<b>Lactantes de 6 a 11 meses de edad</b>	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>
<b>Niños de 12 a 23 meses de edad</b>	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>e</sup>
<b>Niños de 2 a 10 años de edad</b>	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>f</sup>
<b>Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos<sup>g</sup></b>			

<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 intravenosa. 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. **Trazabilidad** Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. **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, poliomiéлитis 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 antígeno pertacina de tos ferina, sin embargo, todos estos datos no sugieren una interferencia clínica significativa. Debido a un riesgo aumentado 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 respuesta 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, poliomiéлитis 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, posiblemente 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 de la piel y del tejido subcutáneo** Frecuencia no conocida: erupción. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** Muy frecuentes: mialgia, 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.notificar.mec.es](http://www.notificar.mec.es). **4.9. Sobre dosis.** La experiencia de sobre dosis es limitada. En caso de sobre dosis, 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 (IMI). 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). En otro estudio clínico se ha evaluado la inmunogenicidad en lactantes de 2 meses a 5 meses de edad tras dos o tres dosis seguidas de una dosis de recuerdo. 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 niños no vacunados previamente que también recibieron dos dosis en el segundo año de vida, se midió la persistencia de anticuerpos un año después de la segunda dosis (ver Tabla 4). **Inmunogenicidad en lactantes de 2 a 5 meses de edad** **Primovacunación con tres dosis seguidas 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 2, 4, 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 conocieron 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, 4, 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* (IC 95%)	N=1.149 100% (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=1.152 100% (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=1.152 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 de edad después de la primovacación 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*	N=81	N=426
	% seropositivo** (IC 95%)	58% (47-69)	82% (78-85)
	GMT hSBA*** (IC 95%)	5,79 (4,54-7,39)	10 (9,55-12)
1 mes después de la dosis de recuerdo	% seropositivo (IC 95%)	N=83 100% (99-100)	N=422 100% (99-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	135 (108-170)	128 (118-139)
	12 meses después de la dosis de recuerdo		N=299
NadA	antes de la dosis de recuerdo	N=79	N=423
	% seropositivo (IC 95%)	97% (91-100)	99% (97-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	63 (49-83)	81 (74-89)
1 mes después de la dosis de recuerdo	% seropositivo (IC 95%)	N=84 100% (96-100)	N=421 100% (99-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	1.558 (1.262-1.923)	1.465 (1.350-1.590)
	12 meses después de la dosis de recuerdo		N=298
PorA P1.4	antes de la dosis de recuerdo	N=83	N=426
	% seropositivo (IC 95%)	19% (11-29)	22% (18-26)
	GMT hSBA (IC 95%)	1,61 (1,32-1,96)	2,14 (1,94-2,36)
1 mes después de la dosis de recuerdo	% seropositivo (IC 95%)	N=86 97% (90-99)	N=424 95% (93-97)
	GMT hSBA (IC 95%)	47 (36-62)	35 (31-39)
	12 meses después de la dosis de recuerdo		N=300
NHBA	antes de la dosis de recuerdo	N=69	N=100
	% seropositivo (IC 95%)	25% (15-36)	61% (51-71)
	GMT hSBA (IC 95%)	2,36 (1,75-3,18)	8,4 (6,4-11)
1 mes después de la dosis de recuerdo	% seropositivo (IC 95%)	N=67 76% (64-86)	N=100 98% (93-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	12 (8,52-17)	42 (36-50)
	12 meses después de la dosis de recuerdo		N=291
1 mes después de la dosis de recuerdo	% seropositivo (IC 95%)	-	36% (31-42)
	GMT hSBA (IC 95%)	-	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 primovacación 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. *Primovacación 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 primovacación 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 (28-49)	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)
	hSBA GMT (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	N=319	N=86
	% seropositivo* (IC 95%)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (99-100)
	GMT hSBA** (IC 95%)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)
	18-23 meses después de la segunda dosis	N=102	N=106	N=49
	% seropositivo (IC 95%)	82% (74-89)	81% (72-88)	84% (70-93)
NadA	1 mes después de la segunda dosis	N=639	N=320	N=86
	% seropositivo (IC 95%)	100% (99-100)	99% (98-100)	99% (94-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1147)
	18-23 meses después de la segunda dosis	N=102	N=106	N=49
	% seropositivo (IC 95%)	93% (86-97)	95% (89-98)	94% (83-99)
PorA P1.4	1 mes después de la segunda dosis	N=639	N=319	N=86
	% seropositivo (IC 95%)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (96-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)
	18-23 meses después de la segunda dosis	N=102	N=106	N=49
	% seropositivo (IC 95%)	75% (65-83)	75% (66-83)	86% (73-94)
NHBA	1 mes después de la segunda dosis	N=46	N=46	-
	% seropositivo (IC 95%)	100% (92-100)	100% (92-100)	-
	GMT hSBA (IC 95%)	99 (76-129)	107 (82-140)	-

\*% 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 de índices de seroposidad 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 seroposidad 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)
NadA	% 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)
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	N=46
	% seropositivo* (IC 95%)	100% (88-100)	100% (92-100)
	GMT hSBA** (IC 95%)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	1 mes después de la segunda dosis	N=28	N=46
	% seropositivo (IC 95%)	100% (88-100)	100% (92-100)
	GMT hSBA (IC 95%)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	1 mes después de la segunda dosis	N=28	N=46
	% seropositivo (IC 95%)	96% (82-100)	91% (79-98)
	GMT hSBA (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. **Impacto de la vacunación en la incidencia de la enfermedad** En septiembre de 2015 se introdujo Bexsero en el Programa Nacional de Inmunización (PNI) del Reino Unido, con una pauta de dos dosis en lactantes (a los 2 y a los 4 meses de edad) seguida de una dosis de recuerdo (a los 12 meses de edad). En este contexto, Salud Pública de Inglaterra (PHE, por sus siglas en inglés) llevó a cabo un estudio observacional de 3 años a nivel nacional cubriendo a toda la cohorte de nacimiento. Tres años después del programa, se observó una reducción estadísticamente significativa del 75% [ratio de tasas de incidencia de 0,25 (IC 95%: 0,19 - 0,36)] en casos de EMI causada por *Neisseria meningitidis* del grupo B en lactantes elegibles para la vacunación, independientemente del estado de vacunación de los lactantes o de la predicción de cobertura frente a la cepa de meningococo del grupo B. 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 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, Los dos adsorbentes ver sección 2. **6.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3. Periodo 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.** 02/07/2020. 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 en Oficina de Farmacia. Bexsero suspensión inyectable, 1 dosis P.V.P. 102,07€ P.V.P. IVA 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 *eculizumab*.
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Padeamiento 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, se 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>

**Referencias:** 1. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Acceso septiembre 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. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación 2016. Preguntas y Respuestas sobre la Vacunación frente a la Enfermedad Meningocócica por Serogrupo B. Acceso septiembre 2020. Disponible en: [http://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/VacunacionMeningococo\\_PoblacionGeneral.pdf](http://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/VacunacionMeningococo_PoblacionGeneral.pdf) 3. Boletín Oficial de Castilla y León. Nº78. 25 de abril de 2019. 20762-20765. Acceso septiembre 2020. Disponible en: <http://boyl.jcyl.es/boletines/2019/04/25/pdf/BOCYL-D-25042019-41.pdf> 4. Boletín Oficial de Canarias. BOC-A-2019-126-3325. Acceso septiembre 2020. Disponible en: <http://www.gobiernodecanarias.org/boi/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 finalizarse un mes antes de que comience el riesgo de exposición a los serogrupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*. Se ha observado anticuerpos bactericidas (hSBA  $\geq 1:8$ ) 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 adecuadas 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 hematoma, 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. **Trazabilidad** Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. **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 (véase, diferencia 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: ( $\geq 1/10$ ) 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) **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: migraña, 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, ( $\leq 50$  mm), induración en el lugar de la inyección ( $\leq 50$  mm). Frecuentes: eritema en el lugar de la inyección ( $> 50$  mm), induración en el lugar de la inyección ( $> 50$  mm), escalofríos, fiebre  $\geq 38^\circ\text{C}$ . 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: migraña. Frecuentes: artralgia. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Muy frecuentes: dolor, eritema ( $\leq 50$  mm) o induración ( $\leq 50$  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  $\geq 38^\circ\text{C}$  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 de la sangre y del sistema linfático** Paras: linfadenopatía. **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: J07A08. **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 $\geq 1:8$ (95% IC)	hSBA GMTs (95% IC)	hSBA $\geq 1:8$ (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  $\geq 1:8$  y las GMTs no solamente fue inferior con respecto a la vacuna comparadora ACWY-PS, sino que todas fueron estadísticamente superiores al comparar 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  $\geq 1:8$  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 $\geq 1:8$ (95% IC)		hSBA GMTs (95% IC)		hSBA $\geq 1:8$ (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.**

Sero-grupo	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.**

Sero-grupo	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) y de acuerdo con la respuesta al suero, las proporciones que consiguieron hSBA ≥ 1:8 (GMT). **Tabla 5: Inmunogenicidad de una dosis de Menveo o ACWY-PS en adolescentes según el cálculo realizado un mes después de la vacunación.**

Sero-grupo	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)

Sero-grupo	hSBA ≥ 1:8 (95% IC)		GMTs de hSBA (95% IC)	
	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS
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 presentó 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).**

Sero-grupo	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=100	N=100		
	21 meses	71 (61, 80)	14 (10-19)		
	3 años	69 (59, 78)	14 (9,68-20)		
Y		N=100	N=100		
	5 años	67 (57, 76)	13 (8,8-20)		

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).**

Sero-grupo	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	N=50	N=50	0,73	N=50	N=50	0,54
	5 años	41% (27, 56)	43% (28, 59)		5,19 (3,34; 8,09)	6,19 (3,96; 9,66)	
C	12 meses	N=50	N=50	0,15	N=50	N=50	0,24
	5 años	30% (18, 45)	44% (30, 59)		5,38 (3,29; 8,78)	7,75 (4,83; 12)	
W-135	12 meses	N=50	N=50	< 0,001	N=50	N=50	0,22
	5 años	82% (68, 91)	52% (37, 68)		29 (15, 57)	17 (8,55; 33)	
Y	12 meses	N=50	N=50	0,042	N=50	N=50	0,92
	5 años	76% (62, 87)	62% (47, 75)		21 (12, 37)	20 (12, 35)	
W-135	12 meses	N=50	N=50	< 0,001	N=50	N=50	< 0,001
	5 años	92% (80, 98)	52% (37, 68)		41 (26, 64)	10 (6,41; 16)	
Y	12 meses	N=50	N=50	0,093	N=50	N=50	0,012
	5 años	72% (58, 84)	56% (41, 70)		30 (18, 52)	13 (7,65; 22)	
Y	12 meses	N=50	N=50	0,001	N=50	N=50	< 0,001
	5 años	78% (63, 88)	50% (35, 65)		34 (20, 57)	9,28 (5,5; 16)	
Y	5 años	N=50	N=50	0,002	N=50	N=50	< 0,001
		76% (62, 87)	50% (36, 64)		30 (18, 49)	8,25 (5,03; 14)	

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.**

Sero-grupo	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		N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49
	Antes de la dosis de refuerzo	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)
	7 días	-	100% (93, 100)	73% (59, 85)	-	1.059 (585, 1.917)	45 (25, 80)
	28 días	100% (92, 100)	98% (89, 100)	94% (83, 99)	326 (215, 494)	819 (514, 1.305)	147 (94, 232)
	2 años	79% (63, 90)	-	-	22 (12, 41)	-	-
C		N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49
	Antes de la dosis de refuerzo	55% (39, 70)	78% (63, 88)	61% (46, 75)	16 (8,66; 31)	20 (13, 33)	19 (12, 31)
	7 días	-	100% (93, 100)	78% (63, 88)	-	1.603 (893, 2.877)	36 (20, 64)
	28 días	100% (92, 100)	100% (93, 100)	84% (70, 93)	597 (352, 1.014)	1.217 (717, 2.066)	51 (30, 86)
	2 años	95% (84-99)	-	-	124 (62-250)	-	-
W-135		N=41	N=49	N=49	N=41	N=49	N=49
	Antes de la dosis de refuerzo	88% (74, 96)	73% (59, 85)	55% (40, 69)	37 (21, 65)	29 (17, 49)	12 (7,02; 19)
	7 días	-	100% (93, 100)	84% (70, 93)	-	1.685 (1.042, 2.725)	34 (21, 54)
	28 días	100% (91, 100)	100% (93, 100)	92% (80, 98)	673 (398, 1.137)	1.644 (1.090, 2.481)	47 (32, 71)
	2 años	100% (91, 100)	-	-	93 (58, 148)	-	-
Y		N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49
	Antes de la dosis de refuerzo	74% (58, 86)	78% (63, 88)	51% (36, 66)	14 (8,15; 26)	28 (18, 45)	7,8 (4,91; 12)
	7 días	-	98% (89, 100)	76% (61, 87)	-	2.561 (1.526, 4.298)	21 (13, 35)
	28 días	100% (92, 100)	100% (93, 100)	96% (86, 100)	532 (300, 942)	2.092 (1.340, 3.268)	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)
	N=84	N=41
C	90% (82, 96)	83% (68, 93)
	N=82	N=39
W-135	94% (86, 98)	95% (83, 99)
	N=84	N=41
Y	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 preclínicos 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 Fosfato disódico dihidrato 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 energicamente 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. TITULAR 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.** 23/01/2020. 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 preimprimido. Menveo 1 vial de polvo liofilizado + 1 vial de disolvente P.V.P. 52,54€ P.V.P. IVA 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 eculizumab.
- Transplante 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>

**Referencias:** 1. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Acceso septiembre 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 septiembre 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 septiembre 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)

# Blemil<sup>plus</sup>



# Optimum

CUANDO LA INNOVACIÓN SE CONVIERTE  
EN NUESTRA FÓRMULA MADRE

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

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



Después de una madre  
[www.blemil.es](http://www.blemil.es)

1. Lönnerdal B, Kvistgaard AS, Pearson JM, Donovan SM, Peng YM. Growth, nutrition, and cytokine response of breast-fed infants and infants fed formula with added bovine osteopontin. *JPGN* 2016;62(4):650-7. 2. Veereman-Wauters G, Staefens S, Rombaut R, Dewettinck K, Deboutte D, Brummer RJ, Boone M, Le Ruyet P. Milk fat globule membrane [INPULSE] enriched formula milk decreases febrile episodes and may improve behavioral regulation in young children. *Nutr* 2012;28(7-8):749-52. 3. Escribano J, Ferré N, Gisbert-Laurado M, Luque V, Rubio-Torrents C, Zaragoza-Jordana M, Polanco I, Codolier FM, Chenoll E, Morera M, Moreno-Muñoz JA, Rivero M, Ciosa-Monasterolo R. *Bifidobacterium longum* subsp *infantis* CECT7210-supplemented formula reduces diarrhea in healthy infants: a randomized controlled trial. *Pediatr Res*. 2018;83(6):1120-1128. 4. Sierra C, Bernal MJ, Blasco J, Martínez R, Dalmou J, Ortuno I, et al. Prebiotic effect during the first year of life in healthy infants fed formula containing GOS as the only prebiotic: a multicentre, randomised, double-blind and placebo-controlled trial. *Eur J Nutr*. 2015;54(1): 89-99. 5. Williams P, Forsyth S, Agostoni C, Caser P, Riva E, Boehm G. Effects of long-chain PUFA supplementation in infant formula on cognitive function in later childhood. *Am J Clin Nutr* 2013;98(2):536S-42S. 6. Timby N, Domellöf E, Hennell O, Lönnerdal B, Domellöf M. Neurodevelopment, nutrition, and growth until 12 mo of age in infants fed a low-energy, low-protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2014;99(4):860-8.



En un brote regional en Canadá:<sup>1</sup>

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

Programa de vacunación en dos regiones de Italia:<sup>2</sup>

**93,6%** De efectividad en Toscana.<sup>\*\*2</sup>

**91%** De efectividad en Véneto.<sup>\*\*2</sup>

En un Programa Nacional en Reino Unido:<sup>3</sup>

**75%** De reducción de la incidencia de MenB.<sup>\*\*\*3</sup>



Programa de vacunación en Corea del Sur<sup>4</sup>

**88%**

de efectividad con una sola dosis<sup>#4</sup>

**0**  
CASOS

De MenACWY tras 2 años de programa.<sup>4</sup>

**0**  
MUERTES

Por meningitis tras la vacunación durante 2 años.<sup>4†</sup>

**0**  
REACCIONES

Adversas graves durante el programa de vacunación.<sup>4†</sup>



Única vacuna con datos de efectividad frente a MenACWY aprobada por la EMA y la FDA<sup>4-6</sup>

**MENVEO SE COADMINISTRA CON:**

**BEXSERO**

**VACUNAS DEL VIAJERO**

Hepatitis A y B monovalente y combinada, fiebre amarilla, fiebre tifoidea (polisacárido Vi), encefalitis japonesa y rabia

**VPH**  
(tipos 6, 11, 16 y 18) y **Tdap** en adolescentes

<sup>1</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> Estudio retrospectivo (2014-2018) que evalúa la efectividad y el impacto de Bexsero frente a la EMI por MenB en dos regiones de Italia en la población vacunada. Toscana comenzó la vacunación en 2014 con un esquema 3+1 (2, 4, 6 y 12-13). Véneto, empezó el programa en 2015 con un esquema 2+1 (7, 9 y 15). La reducción global del número de casos independientemente del estado de vacunación fue del 68% en Toscana y del 31% en Véneto.<sup>2</sup>

<sup>3</sup> En grupos de edad que eran elegibles para la vacunación, independientemente de su estado de vacunación o cobertura de cepas, en Inglaterra durante 3 años. Tasa de incidencia, 0,25; IC 95%, 0,19-0,36.<sup>3</sup>

<sup>4</sup> Se comparó el número de pacientes que entraron en las fuerzas armadas durante el periodo de prevacunación (2008-2012) y el periodo de postvacunación (2013-2017). Resultando efectiva para la protección frente a MenACWY en viajeros, residencias de estudiantes y servicio militar.<sup>4</sup>

<sup>5</sup> Entre jóvenes y adultos del servicio militar de las Fuerzas Armadas de Corea del Sur. Reducción de muertes de 4 a 0 en el periodo de postvacunación (2013-2017) en comparación con el periodo de prevacunación (2008-2012).<sup>4</sup>

<sup>6</sup> No se reportaron reacciones adversas serias como anafilaxia o Síndrome de Guillain-Barré, durante el periodo del programa de vacunación observado en este estudio.<sup>4</sup>

## FICHAS TÉCNICAS Y RECOMENDACIONES OFICIALES EN EL INTERIOR

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

**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 de la Ficha Técnica para información sobre protección frente a cepas específicas del grupo B. El uso de esta vacuna debe seguir las recomendaciones oficiales.<sup>3</sup>

**Información de seguridad. Reacciones adversas:<sup>3</sup>**

**Lactantes y niños (hasta 10 años de edad):** Muy frecuentes: trastornos de la 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 frecuentes 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.

**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, W135 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.<sup>7</sup>

**Información de seguridad. Reacciones adversas:<sup>7</sup>**

**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 ( $\leq 50$  mm) en el lugar de la inyección y 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. Azzari C, Moriondo M, Nieddu F, et al. Effectiveness and Impact of the 4CMenB Vaccine against Group B Meningococcal Disease in Two Italian Regions Using Different Vaccination Schedules: A Five-Year Retrospective Observational Study (2014-2018). *Vaccines*. 2020;8:469. 3. Ficha Técnica Bexsero 07/2020. GSK. 4. Im JH, Woo H, Ha BM, et al. Effectiveness of a single dose of the quadrivalent meningococcal conjugate vaccine, MenACWYCRM, in the Korean Armed Forces. *Vaccine*. 2020;38(4):730-732. 5. MENVEO EU SmPC. EMA, 2016. Acceso septiembre 2020. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001095/WC500090147.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001095/WC500090147.pdf). 6. MENVEO FDA. Supplement Approval, 2019. Acceso septiembre 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/131176/download>. 7. Ficha Técnica Menveo 01/2020. GSK