

PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

 @actapediatrica

 facebook.com/ActaPediatica

www.actapediatrica.com

SUMARIO

- 56 Nutrición infantil**
Nuevos ingredientes en las fórmulas para lactantes nacidos a término (I): Probióticos, prebióticos y simbióticos
J. Maldonado Lozano
- 63 Formación e información en pediatría**
Comunicación científica (X). Conocimientos básicos para elaborar un artículo científico (5): Los aspectos estadísticos (más que números)
J. González de Dios, et al.

SOLO DISPONIBLE ON LINE

- e79 Originales**
II Reunión Nacional de Nefrourología Pediátrica. Puesta al día en el diagnóstico prenatal de anomalías estructurales del riñón y las vías urinarias
P. Bragagnini Rodríguez, et al.
- e87** Cobertura de vacunas no sistemáticas en pediatría de un consultorio semiurbano de Valladolid
A. Fierro Urturi, et al.
- e94** Aplicación del «score» diagnóstico de hepatitis autoinmune en pediatría: revisión a largo plazo
C. Navarro Moreno, et al.
- e100 Notas clínicas**
Síndrome del incisivo central maxilar único
G. Muñoz Aguilar, et al.
- e105** Neonatos con necrosis cutánea por extravasación de gluconato cálcico
M. Aguado Lobo, et al.
- e111** Golpe de calor en un niño en tratamiento con metilfenidato y topiramato
M.T. Leonardo-Cabello, et al.
- e120 Hace 50 años "Acta Pediátrica Española" publicaba...**
I. Villa Elizaga

CONTENTS

- 56 Nutrition and children**
New additions in infant formulas for full-term infants (I): Probiotics, prebiotics, and symbiotics
J. Maldonado Lozano
- 63 Education and information in pediatrics**
Scientific communication (X). Basic knowledge to develop a scientific paper (5): Statistical aspects (rather than numbers)
J. González de Dios, et al.

ONLY AVAILABLE ON LINE

- e79 Originals articles**
II National Meeting of Pediatric Nephro-Urology. Update on the prenatal diagnosis of structural abnormalities in the kidney and urinary tract
P. Bragagnini Rodríguez, et al.
- e87** No systematic vaccination coverage in children in a semi-urban health center in Valladolid
A. Fierro Urturi, et al.
- e94** Implementation of diagnosis of autoimmune hepatitis score in pediatrics: long-term review
C. Navarro Moreno, et al.
- e100 Clinical notes**
Solitary median maxillary central incisor syndrome
G. Muñoz Aguilar, et al.
- e105** Neonates with skin necrosis due to extravasation of calcium gluconate
M. Aguado Lobo, et al.
- e111** Heat stroke in children treated with methylphenidate and topiramate
M.T. Leonardo-Cabello, et al.
- e120 Fifty years ago "Acta Pediátrica Española" published...**
I. Villa Elizaga

PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

VOLUMEN 72, N° 3 MARZO 2014

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

Director honorífico: Prof. I. Villa Elízaga

Director y Editor

J. Dalmau Serra
Hospital Infantil La Fe (Valencia)

Subdirector

J.M. Moreno Villares
Hospital Doce de Octubre (Madrid)

Coordinadores secciones:

Dermatología pediátrica

J.M. Hernanz
Hospital Infanta Leonor (Madrid)

Nutrición infantil

J. Dalmau Serra

Formación e información en pediatría

J. González de Dios
Hospital General Universitario de Alicante

Enfermedades infecciosas pediátricas

J. Díez Domingo
CSISP. Área de Investigación en Vacunas (Valencia)

Edita:  Mayo
EDICIONES MAYO, S.A.

www.edicionesmayo.es
e-mail: actapediatria@edicionesmayo.es

Redacción y Administración

Aribau, 185-187, 08021 Barcelona.
Tel.: 932 090 255.

Coordinación editorial: Mónica Noguero

Publicidad

Barcelona: Aribau, 185-187
08021 Barcelona. Tel.: 932 090 255
Cristina Alquézar
E-mail: calquezar@edicionesmayo.es
Madrid: Condado de Treviño, nº 9
28033 Madrid. Tel.: 914 115 800.
Silvia Estebarán
E-mail: sestebaran@edicionesmayo.es

Diseño: Xavier Noguera

Impresión: Sorpama

Depósito legal: M. 3870-1958
ISSN 0001-6640

Suscripción anual 93 euros.
(I.V.A. incluido)

España y Portugal.

Otros países 128 euros.

Precio médicos residentes

73,75 euros.

Control voluntario de la difusión por



©Ediciones Mayo, S.A.

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

Consejo Editorial / Editorial Board

V. Alzina de Aguilar
(Pamplona)

J. Ardura Fernández (Valladolid)

J. Argemí Renom (Barcelona)

F. Balboa de Paz (Madrid)

A. Bautista Casasnovas

(Santiago de Compostela)

M. Bueno Sánchez (Zaragoza)

A. Camacho Salas (Madrid)

J. Campos Castelló (Madrid)

A. Carrascosa Lezcano

(Barcelona)

E. Casado de Frías (Madrid)

M. Casanova Bellido (Cádiz)

M. Castro Gago

(Santiago de Compostela)

M. Cruz Hernández (Barcelona)

A. Delgado Rubio (Madrid)

E. Doménech Martínez

(Sta. Cruz de Tenerife)

T. Durá Travé (Pamplona)

J.M. Fraga Bermúdez

(Santiago de Compostela)

M. García Fuentes (Santander)

Á. Gil Hernández (Granada)

J. González Hachero (Sevilla)

D. González Lamuño

(Santander)

M. Hernández Rodríguez

(Salamanca)

P. Jara Vega (Madrid)

R. Jiménez González (Barcelona)

S. Málaga Guerrero (Oviedo)

V. Martínez Suárez (Gijón)

A. Martínez Valverde (Málaga)

J.A. Molina Font (Granada)

M.A. Muñoz-Fernández

(Madrid)

J. Narbona García (Pamplona)

A. Nieto García (Valencia)

J. Peña Guitián

(Santiago de Compostela)

A. Polaino-Lorente (Madrid)

I. Polanco Allué (Madrid)

M. Pombo Arias

(Santiago de Compostela)

J. Quero Jiménez (Madrid)

C. Ribes-Koninckx (Valencia)

L. Ros Mar (Zaragoza)

S. Ruiz Company (Valencia)

F. Sánchez-Valverde Visus

(Pamplona)

P. Sanjurjo (Bilbao)

L. Sierrasesúmagu (Pamplona)

R. Tojo Sierra

(Santiago de Compostela)

J.C. Vitoria (Bilbao)

I. Vitoria Miñana (Valencia)

Consejo Editorial Internacional / International Editorial Board

G. Arce (Costa Rica)

C. Bergadá (Buenos Aires)

J.M. Camarena (México)

A. Cedrato (Buenos Aires)

N. Cordeiro Ferreira (Lisboa)

F.J. de Nobrega (Brasil)

N. Fejerman (Buenos Aires)

G. Gordillo (México)

A. Marcio Lisboa

(Brasília, Brasil)

F. Monckeberg

(Santiago de Chile)

C.M. Montero Brens

(Santo Domingo)

J.L. Peña (Montevideo)

B.J. Schmidt (São Paulo)

Z.M. Sfaello

(Córdoba, Argentina)

L. Torregrosa (México)

R. Uauy (Chile)

L. Velasques (México)

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

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

 ProQuest
COMPANY

Los originales deben remitirse a: Acta Pediátrica Española.
Ediciones Mayo, S.A. Aribau, 185-187, 2.º. 08021 Barcelona. Teléfono: 93 209 02 55. Fax: 93 202 0271.
Correo electrónico: actapediatria@edicionesmayo.es

PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

VOLUMEN 72, N° 3 MARZO 2014

SUMARIO

56 Nutrición infantil

Nuevos ingredientes en las fórmulas para lactantes nacidos a término (I): Probióticos, prebióticos y simbióticos

J. Maldonado Lozano

63 Formación e información en pediatría

Comunicación científica (X). Conocimientos básicos para elaborar un artículo científico (5): Los aspectos estadísticos (más que números)

J. González de Dios, M. González-Muñoz, A. Alonso-Arroyo, R. Aleixandre-Benavent

SOLO DISPONIBLE ON LINE

e79 Originales

II Reunión Nacional de Nefrourología Pediátrica. Puesta al día en el diagnóstico prenatal de anomalías estructurales del riñón y las vías urinarias
P. Bragagnini Rodríguez, R. Delgado Alvira, M.Á. Rihuete Heras, L.M. Justa Roldan, J. Gracia Romero

e87 Cobertura de vacunas no sistemáticas en pediatría

de un consultorio semiurbano de Valladolid
A. Fierro Urturi, M. Sanz Fernández, D. Valverde Gregorio, E. López García, M. Mata Jorge

e94 Aplicación del «score» diagnóstico de hepatitis autoinmune en pediatría: revisión a largo plazo

C. Navarro Moreno, M. Navarro Paterna, S. Negre Policarpo, A. Pereda Pérez

e100 Notas clínicas

Síndrome del incisivo central maxilar único
G. Muñoz Aguilar, J.J. Alcón Sáez, I. Domingo Triadó

e105 Neonatos con necrosis cutánea por extravasación de gluconato cálcico

M. Aguado Lobo, J. Borbujo-Martínez, M. Huerta-Brogeras, M. Utrera-Busquets

e111 Golpe de calor en un niño en tratamiento con metilfenidato y topiramato

M.T. Leonardo-Cabello, A. Jordá-Lope, R. Echeverría-San Sebastián, P. García-Bada

e120 Hace 50 años "Acta Pediátrica Española" publicaba...

I. Villa Elízaga

CONTENTS

56 Nutrition and children

New additions in infant formulas for full-term infants (I): Probiotics, prebiotics, and symbiotics

J. Maldonado Lozano

63 Education and information in pediatrics

Scientific communication (X). Basic knowledge to develop a scientific paper (5): Statistical aspects (rather than numbers)

J. González de Dios, M. González-Muñoz, A. Alonso-Arroyo, R. Aleixandre-Benavent

ONLY AVAILABLE ON LINE

e79 Originals articles

II National Meeting of Pediatric Nephro-Urology. Update on the prenatal diagnosis of structural abnormalities in the kidney and urinary tract
P. Bragagnini Rodríguez, R. Delgado Alvira, M.Á. Rihuete Heras, L.M. Justa Roldan, J. Gracia Romero

e87 No systematic vaccination coverage in children

in a semi-urban health center in Valladolid
A. Fierro Urturi, M. Sanz Fernández, D. Valverde Gregorio, E. López García, M. Mata Jorge

e94 Implementation of diagnosis of autoimmune hepatitis score in pediatrics: long-term review

C. Navarro Moreno, M. Navarro Paterna, S. Negre Policarpo, A. Pereda Pérez

e100 Clinical notes

Solitary median maxillary central incisor syndrome
G. Muñoz Aguilar, J.J. Alcón Sáez, I. Domingo Triadó

e105 Neonates with skin necrosis due to extravasation of calcium gluconate

M. Aguado Lobo, J. Borbujo-Martínez, M. Huerta-Brogeras, M. Utrera-Busquets

e111 Heat stroke in children treated with methylphenidate and topiramate

M.T. Leonardo-Cabello, A. Jordá-Lope, R. Echeverría-San Sebastián, P. García-Bada

e120 Fifty years ago "Acta Pediátrica Española" published...

I. Villa Elízaga

EQUASYM®

Metilfenidato Hidrocloruro
Cápsulas duras de Liberación Modificada

AHORA TAMBIÉN 40mg & 50mg



Porque cada niño con TDAH es diferente,

EQUASYM®

Tiene ahora **2** nuevas presentaciones

La nuevas dosis de **40 mg** y **50 mg** amplían la gama de Equasym®
permitiendo adaptar el tratamiento a las necesidades de cada niño



El Metilfenidato está indicado como parte de un programa integral para el tratamiento de niños con TDAH mayores de 6 años, cuando otros remedios por sí solos han resultado insuficientes. El tratamiento debe estar supervisado por un especialista en trastornos del comportamiento en niños. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo a los criterios del DSM-IV o de las guías del CIE-10, y debe basarse en una historia o evaluación completa del paciente. El diagnóstico no puede basarse solamente en la presencia de uno o más síntomas. Por favor, consulte la Ficha Técnica de Equasym antes de prescribirlo, especialmente en relación a la evaluación pre-tratamiento, monitorización a lo largo del tratamiento, administración a largo plazo, estado cardiovascular, muerte súbita y antecedentes de desórdenes cardíacos, trastornos cerebrovasculares, trastornos psiquiátricos (síntomas psicóticos o maníacos, comportamiento agresivo u hostil, tendencia suicida, tics, ansiedad, agitación o tensión, formas de trastorno bipolar), crecimiento, convulsiones, abuso, uso indebido y recreativo, abandono del tratamiento e intolerancia a la sacarosa.

Bibliografía. 1. Ficha técnica de Equasym®.

Shire

Toda nuestra atención en TDAH



ORIGINALES

II Reunión Nacional de Nefrourología Pediátrica. Puesta al día en el diagnóstico prenatal de anomalías estructurales del riñón y las vías urinarias

P. Bragagnini Rodríguez, et al.
Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Materno-Infantil «Miguel Servet». Zaragoza

El objetivo de este artículo es precisar las indicaciones quirúrgicas y la realización de pruebas diagnósticas en pacientes con anomalías estructurales del riñón y las vías urinarias de diagnóstico prenatal. Para ello, los autores han revisado la bibliografía más reciente y se han comparado los resultados con la encuesta enviada a los 108 inscritos en la II Reunión Nacional de Nefrourología Pediátrica (nefrólogos y urólogos pediátricos, principalmente) sobre sus pautas de actuación. Los resultados indican que las respuestas a la encuesta coinciden mayoritariamente con lo recomendado en la bibliografía. El plan inicial con estos pacientes debe ser mínimamente invasivo. Los estudios deben realizarse en el momento del nacimiento en caso de sospecha de obstrucción bilateral o de vía común. En caso de dilataciones unilaterales, la evaluación debe efectuarse a partir del tercer día de vida. Los autores recomiendan realizar profilaxis antibiótica, al menos hasta finalizar los estudios, en las hidronefrosis graves.

Palabras clave: Diagnóstico prenatal, hidronefrosis, anomalías del tracto urinario.

Cobertura de vacunas no sistemáticas en pediatría de un consultorio semiurbano de Valladolid

A. Fierro Urturi, et al.
Centro de Salud Pisuegra (La Flecha). Valladolid

La vacunación infantil es un pilar fundamental en la prevención de las enfermedades transmisibles, actuando a nivel individual y proporcionando inmunidad de grupo. Además de las vacunas sistemáticas, existen vacunas que se recomienda administrar en edad pediátrica, entre ellas la vacuna antineumocócica conjugada (VNC) y las vacunas contra la varicela y el rotavirus, que en la mayoría de las comunidades no están financiadas por los servicios públicos de salud. El objetivo de este estudio es estimar la evolución de la cobertura vacunal de VNC, varicela y rotavirus tras su recomendación. Los autores realizan un estudio epidemiológico, descriptivo y de carácter retrospectivo de los registros de vacunas de todos los niños nacidos entre el 1 de enero de 1999 y el 31 de diciembre de 2008 del consultorio de pediatría de La Flecha (Valladolid) y concluyen que la cobertura vacunal en los niños de dicho centro de vacunas no financiadas es elevada, con una clara tendencia ascendente desde su implantación.

Palabras clave: Cobertura vacunal, vacuna antineumocócica conjugada, vacuna contra la varicela, vacuna contra el rotavirus

NOTAS CLÍNICAS

Síndrome del incisivo central maxilar único

G. Muñoz Aguilar, et al.
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Valencia. Valencia

El síndrome del incisivo central maxilar único es una rara entidad caracterizada por la presencia de un único diente maxilar en localización central, junto con otras anomalías en la línea media. Los autores presentan el caso de una niña remitida a la consulta de endocrinología infantil al año de vida por un síndrome dismórfico no filiado, con pruebas de imagen y analíticas normales. El caso destaca por la presentación clínica tan característica de este síndrome y la dificultad de su diagnóstico antes del inicio de la dentición, con pruebas complementarias poco concluyentes, e incluso en ocasiones anodinas, que debe sospecharse ante la existencia de lesiones en la línea media.

Palabras clave: Incisivo central, línea media, síndrome dismórfico.

Neonatos con necrosis cutánea por extravasación de gluconato cálcico

M. Aguado Lobo, et al.
Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Fuenlabrada (Madrid)

Las lesiones cutáneas por extravasación se producen por la salida o introducción directa de fármacos o líquidos al tejido celular subcutáneo en el transcurso de un tratamiento intravenoso. El gluconato cálcico es un ácido débil que se comporta como una solución hipertónica. Los neonatos, los ancianos y los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos son la población que presenta este tipo de complicación con mayor frecuencia y gravedad, debido a su mala perfusión y delgadez de la piel y a la incapacidad para localizar el dolor. Los autores presentan los casos de 2 recién nacidos con necrosis cutánea secundaria a la extravasación de gluconato cálcico, sin infección asociada, que evolucionaron favorablemente con tratamiento conservador, consistente en el empleo de apósitos de colágeno de origen porcino, y concluyen que ésta podría ser una alternativa terapéutica útil en pacientes con esta infrecuente patología.

Palabras clave: Necrosis, gluconato cálcico, apósito de colágeno.



Aplicación del «score» diagnóstico de hepatitis autoinmune en pediatría: revisión a largo plazo

C. Navarro Moreno, et al.

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

El pronóstico de la hepatitis autoinmune (HAI) está condicionado por la precocidad diagnóstica y terapéutica. No obstante, se desconocen los marcadores diagnósticos específicos. El grupo internacional para la HAI creó un *score* diagnóstico, pero no existe certeza sobre su validez en pediatría. El objetivo de este artículo es analizar la capacidad diagnóstica del *score* entre los 0 y los 23 años. Para ello, los autores realizan un estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados de HAI en dicha franja de edad, conforme a criterios clínicos, analíticos, serológicos y anatomopatológicos, y concluyen que el *score* debe ser interpretado con precaución, dada su capacidad de orientación en el inicio, pero no de exclusión diagnóstica.

Palabras clave: Colangitis esclerosante, fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transferasa, hepatitis autoinmune, *score*.

Golpe de calor en un niño en tratamiento con metilfenidato y topiramato

M.T. Leonardo-Cabello, et al.

Servicio de Pediatría. Hospital Comarcal de Laredo. Laredo (Cantabria)

Entre las entidades patológicas relacionadas con el calor, el denominado «golpe de calor», tanto clásico como relacionado con el ejercicio, es el más grave, y representa una amenaza para la vida del paciente. Esta entidad se define como una elevación de la temperatura corporal central mayor de 40 °C, acompañada de signos de disfunción neurológica (confusión, ataxia, disminución del nivel de conciencia, convulsiones o coma). Las complicaciones pueden ser graves, e incluyen las siguientes: fallo renal agudo, el fallo hepático, rhabdomiólisis, colapso cardiovascular, alteraciones hidroelectrolíticas, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada y fallo multiorgánico. Los autores presentan el caso de un varón de 13 años en tratamiento con topiramato y metilfenidato, que sufrió un golpe de calor mientras realizaba ejercicio en un ambiente caluroso, y describen la sintomatología que compone esta entidad.

Palabras clave: Golpe de calor, hipertermia, enfriamiento, rhabdomiólisis.

Acta PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

TU REVISTA DE PEDIATRÍA AÚN MÁS ACCESIBLE

síguenos en



@actapediatrica



facebook.com/
ActaPediatria



ENTRA EN

www.actapediatrica.com
y regístrate gratuitamente

Nuevos ingredientes en las fórmulas para lactantes nacidos a término (I): Probióticos, prebióticos y simbióticos

J. Maldonado Lozano

Profesor titular de Pediatría. Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario «Virgen de las Nieves». Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina Universidad de Granada

Resumen

La leche humana (LH) proporciona todos los nutrientes necesarios para el crecimiento del recién nacido a término. Además de los nutrientes universalmente reconocidos, la LH contiene un número de componentes no nutritivos que probablemente desempeñan un papel en el crecimiento del lactante. Además, también contiene compuestos bioactivos responsables de una amplia gama de efectos beneficiosos, como la promoción de la maduración del sistema inmunitario y la protección contra las infecciones. El aislamiento y la identificación en LH de oligosacáridos y bacterias con efectos beneficiosos para el huésped proporciona apoyo científico para la suplementación de las fórmulas infantiles con estos compuestos, con el fin de avanzar hacia el objetivo de imitar los efectos funcionales observados en los lactantes alimentados con LH. Los oligosacáridos con funciones de prebióticos y cepas seleccionadas de bacterias con funciones probióticas se han añadido a las fórmulas infantiles en los países de la Unión Europea y otros países. Sin embargo, el Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica ha publicado una revisión sistemática sobre las evidencias de los efectos que los probióticos y/o prebióticos ejercen sobre la salud y la seguridad de la administración de las fórmulas suplementadas. Este Comité llegó a la conclusión de que actualmente no hay datos suficientes para recomendar el uso sistemático de fórmulas infantiles suplementadas con probióticos y/o prebióticos para el lactante sano. El objetivo de esta revisión es analizar las bases científicas para la adición de estos compuestos a las fórmulas lácteas.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Microbiota intestinal, fórmula láctea, probiótico, prebiótico, simbiótico

Introducción

La leche humana (LH) se considera el alimento ideal de los recién nacidos, ya que su composición está específicamente adaptada a las características digestivas y a las necesidades

Abstract

Title: New additions in infant formulas for full-term infants (I): Probiotics, prebiotics, and symbiotics

Human milk provides all necessary nutrients for growth of the term infant. Furthermore, in addition to universally recognized nutrients, human milk contains a number of non nutritive components that are likely to play a role in supporting infant growth. In addition, it also contains bioactive compounds responsible for a wide range of beneficial effects, such as the promotion of immune system maturation and protection against infections. The isolation and identification of oligosaccharides and bacteria with beneficial effects for the host provides scientific support for the supplementation of infant formula with these oligosaccharides and bacteria, in order to advance toward the main target of these formulas, to mimic the functional effects observed in breastfed infants. Oligosaccharides with prebiotic functions and selected strains of bacteria with probiotic functions have recently been added to infant formulas in the European Union and other countries. However, the Committee on Nutrition of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition systematically reviewed published evidence on the safety and health effects of the administration of formula supplemented with probiotics and/or prebiotics. The Committee concluded that for healthy infant, at present, there is insufficient data to recommend the routine use of probiotic- and/or prebiotic-supplemented infant formulas. The aim of this review is to analyze the scientific basis for the addition of these compounds to milk formulas.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Intestinal microbiota, infant formulae, probiotic, prebiotic, symbiotic

nutritivas y de crecimiento del lactante. La LH contiene una gran cantidad de compuestos funcionales que confieren beneficios para la salud a corto y largo plazo. Sus componentes protectores, como citoquinas, oligosacáridos y bacterias, facilitan la adaptación del recién nacido al ambiente extrauteri-

Fecha de recepción: 18/09/13. Fecha de aceptación: 30/09/13.

Correspondencia: J. Maldonado Lozano. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Avda. de Madrid, 11. 18012 Granada. Correo electrónico: jmalodon@ugr.es

no^{1,2}. Desde hace tiempo se conoce que la LH protege a los neonatos y lactantes frente a las infecciones. Se ha sugerido que este efecto protector podría deberse a la acción de una serie de componentes de LH que podrían inactivar las bacterias y los virus de manera individual, aditiva o sinérgica³.

En los últimos años, debido a los beneficios potenciales o probados para el lactante, se ha recomendado la adición a las fórmulas lácteas de una serie de compuestos no nutritivos y nutrientes semiesenciales. Así ha ocurrido con los nucleótidos, los ácidos grasos poliinsaturados, los aminoácidos, los oligosacáridos, los glucolípidos y determinadas cepas de bacterias, entre otros componentes de la LH. El objetivo de esta revisión es analizar las bases científicas para la adición de estos compuestos a las fórmulas lácteas.

Microbiota intestinal

En nuestro organismo habitan un conjunto muy numeroso y diverso de microorganismos, unos estables y otros variables, que en su totalidad reciben el nombre de microbiota. En el intestino es donde existe un mayor número y diversidad de microorganismos, alrededor de 10 billones, un número 10 veces superior al de todas nuestras células somáticas y germinales. Este conjunto de microorganismos que habita el intestino se conoce como microflora o microbiota intestinal⁴.

La microbiota intestinal es un ecosistema abierto que comprende una amplia variedad de poblaciones microbianas metabólicamente activas, que coexiste en una región espacio-temporal definida y desempeña un importante papel en la salud del huésped⁵. El conjunto de estas bacterias se puede considerar como un órgano metabólico que, además, tiene las propiedades de ser adaptable y rápidamente renovable. Entre la microbiota y el huésped se establece una relación de mutualismo en la que ambos resultan beneficiados^{4,5}.

Microbiota intestinal e inmunidad

El sistema inmunitario es inmaduro en el momento del nacimiento, y se desarrolla tras la exposición a la microbiota intestinal, que lo sensibiliza en el sentido de promover la liberación de moléculas de señal, a través de las cuales se inicia una respuesta inmunitaria⁶. La relación entre el sistema linfático asociado al intestino y la microbiota intestinal en etapas tempranas de la vida es crucial para el adecuado desarrollo de las interacciones entre los distintos tipos celulares de la mucosa y la inmunoregulación sistémica⁷. Se ha comprobado que los animales con un intestino estéril son altamente susceptibles a las infecciones, por lo que la microbiota intestinal debe considerarse una importante barrera de defensa⁴.

La LH constituye una fuente continua y excelente de bacterias comensales para el intestino del recién nacido⁸. Estas bacterias pueden ejercer un papel clave en la reducción de las infecciones del lactante, tal como se ha observado en los casos

de hospitalización por neumonía, riesgo de muerte por diarrea e incidencia de otitis media, infección urinaria y meningitis⁹.

Por otro lado, se ha descrito que las diferencias de la microbiota intestinal preceden al desarrollo de atopía, cuyo hallazgo característico es un descenso en la relación bifidobacterias/clostridios¹⁰. En este sentido, se ha referido que la administración de determinados probióticos a los lactantes supone una reducción de la incidencia de fenómenos alérgicos¹¹.

El tracto gastrointestinal del recién nacido se considera estéril en el momento del nacimiento y su colonización se inicia en el momento del parto, a partir de las bacterias fecales y vaginales de la madre y de las existentes en el medio ambiente¹². Un hallazgo constante en los recién nacidos es que todos inicialmente son colonizados por *Escherichia coli* y estreptococos, responsables del consumo de oxígeno presente en la luz intestinal y de la creación de un ambiente favorable para el establecimiento de los anaerobios (bifidobacterias, lactobacilos, bacteroides y clostridios) entre los 4 y los 7 días de vida¹². Durante la primera semana de vida se produce en el intestino un aumento en el recuento total bacteriano y un incremento paulatino de los anaerobios estrictos. El tipo de alimentación del recién nacido influye de una manera muy determinante sobre la colonización intestinal: las bifidobacterias, los lactobacilos y los cocos grampositivos predominan en las heces de los lactados al pecho, mientras que el recuento de bifidobacterias es menor y predominan los tipos bacteroides, clostridios y coliformes en las heces de los neonatos alimentados con fórmula láctea¹³. Se ha sugerido que las diferencias en la composición de la microbiota intestinal del recién nacido, en función del tipo de alimentación, podrían ser las responsables de los efectos protectores de la lactancia⁴.

Probióticos

La concentración de bacterias en la LH oscila entre 10² y 10⁴ UFC/mL, lo que significa que un lactante que ingiera aproximadamente 800 mL de leche al día recibiría entre 10⁵ y 10⁷ UFC¹⁴. Por tanto, la LH es una de las principales fuentes de bacterias comensales para el recién nacido y desempeña un papel clave en la colonización inicial de su intestino. Algunas de las bacterias aisladas de la LH han demostrado tener efectos inmunomoduladores y antiinfecciosos, por lo que podrían ser responsables de ciertas ventajas señaladas para la lactancia natural. Por todo ello, la inclusión en las fórmulas lácteas de bacterias probióticas aisladas de la LH podría ser una solución válida para la mejora del equilibrio microbiano intestinal de los lactantes que no puedan tomar leche de su madre, obteniéndose de esta manera los beneficios atribuidos clásicamente a la lactancia natural.

Existen evidencias de que los probióticos pueden modular la función inmunitaria de la mucosa y la inmunidad sistémica, mejorar la función de barrera intestinal, alterar la microecología intestinal y ejercer efectos metabólicos sobre el huésped⁴,

pero no hay que olvidar que no es posible generalizar los efectos individuales de cada probiótico, por lo que cada cepa debe ser testada para cada propiedad. Algunos de los lactobacilos aislados de la LH¹⁵ han demostrado su capacidad para competir con las bacterias enteropatógenas por los nutrientes y por los receptores de unión en el epitelio intestinal, y aumentar las funciones de barrera intestinal gracias al incremento en la producción de mucina y a inducir una reducción de la permeabilidad intestinal. Las cepas de lactobacilos y bifidobacterias han demostrado su capacidad para estabilizar la integridad de la barrera intestinal¹⁶, reduciendo potencialmente la carga sistémica de antígenos, e influir en la función inmunitaria a través de los efectos sobre los enterocitos, las células presentadoras de antígeno (monocitos y células dendríticas), las células T reguladoras y las células T y B efectoras^{17,18}. Las células dendríticas del intestino interactúan con las bacterias presentes en la luz intestinal e intervienen en la respuesta de tolerancia o respuesta inmunitaria frente a ellas, mediante la regulación de la diferenciación de las células T en Th1, Th2, Th17 o células T reguladoras. Diversos tipos de células T reguladoras, como Th3, T_R1, CD4⁺CD25⁺ regulador, CD8⁺ supresor y células T $\gamma\delta$, pueden ser influenciadas por los probióticos. Dado que estas células reguladoras desempeñan un papel significativo en la respuesta inmunitaria, los probióticos pueden ejercer sus efectos antiinflamatorios a través de su acción moduladora sobre ellas.

¿Está justificado suplementar las fórmulas infantiles con probióticos?

En 2006, el Comité Científico para Alimentación de la Unión Europea¹⁹ consideró que la información disponible hasta ese momento sobre el efecto de los probióticos en la alimentación de los lactantes era insuficiente. Respecto de las fórmulas de inicio, se aconsejaba realizar más estudios antes de incluir los probióticos como componentes. Para las fórmulas de continuación, se estimó que sí se disponía de experiencia en el mercado, por lo que no se pusieron objeciones para continuar con su uso, si bien se indicó que el contenido real del probiótico en el momento del consumo de la fórmula debería ser de 10⁶-10⁸ UFC/mL de preparado, para así asegurar su eficacia.

Recientemente, el Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN)²⁰ ha publicado una revisión sistemática respecto a la seguridad y los efectos sobre la salud de la ingesta de fórmulas lácteas suplementadas con probióticos. En esta revisión, en la que se incluyeron 20 publicaciones que cumplieran los criterios de inclusión, se analizaron tanto las fórmulas de inicio como de continuación, y se comprobó que existía una gran variedad en el tipo de probiótico utilizado, en las dosis y en el periodo de suplementación, por lo que era difícil obtener datos concluyentes.

Las fórmulas suplementadas con probióticos no producen efectos adversos y no alteran el crecimiento²⁰. Hay datos suficientes para apoyar la seguridad de los probióticos en niños mayores de 6 meses; sin embargo, los datos sobre su uso en neonatos y lactantes menores de 4 meses son mucho más es-

casos. Recientemente se ha publicado un estudio controlado y aleatorizado, llevado a cabo en lactantes menores de 6 meses que tomaron una fórmula suplementada con *Lactobacillus fermentum*, en el que se concluyó que la fórmula fue bien tolerada y no hubo repercusión sobre el crecimiento²¹.

En menores de 4 meses no se han constatado efectos clínicos evidentes con la ingesta de fórmulas de inicio suplementadas con probióticos²⁰, ya que, aunque se observó una menor administración de antibióticos, incidencia de diarrea e incidencia de cólico y/o irritabilidad, debido a la variedad en la metodología, el tipo específico de probiótico estudiado, la duración de la intervención y la dosis de probiótico empleada, no era posible obtener datos concluyentes. En un estudio reciente²¹ se ha observado una disminución significativa en el número de episodios de diarrea infecciosa en los lactantes que tomaron la fórmula suplementada, pero no hubo diferencias en otro tipo de procesos infecciosos o en el número total de infecciones padecidas durante el periodo de estudio.

En general, no hay evidencias consistentes que sugieran que la suplementación de una fórmula de continuación con probióticos esté asociada a un efecto beneficioso frente a la diarrea infecciosa²⁰, aunque se ha comunicado una reducción de la duración de la diarrea y del número de episodios de diarrea relacionada con la toma de fórmula suplementada con *Bifidobacterium lactis*²², *Lactobacillus reuteri*²² y *Lactobacillus salivarius*²³, y una disminución del riesgo de padecer diarrea asociada a antibióticos al tomar fórmula suplementada con *B. lactis* y *Streptococcus thermophilus*²⁴ o de padecer gastroenteritis aguda cuando se suplementó la fórmula con *Bifidobacterium bifidum* y *S. thermophilus*²⁵.

Mugambi et al.²⁶ realizaron una revisión sistemática de trabajos controlados y aleatorizados, siguiendo la metodología Cochrane. Sólo encontraron 10 publicaciones que cumplieran los criterios de inclusión, y no hallaron efectos sobre diarrea infecciosa, cólico, llanto/irritabilidad, regurgitaciones o vómitos. Tampoco en la revisión del Comité de Nutrición de la ESPGHAN²⁰ se encontró ningún efecto beneficioso sobre el llanto o la irritabilidad. En un estudio reciente, controlado, doble ciego y aleatorizado, llevado a cabo con fórmula suplementada con *Lactobacillus fermentum* en lactantes de 6-12 meses de edad (con periodo de intervención de 6 meses)²⁷, se comprobó que existía un 46% menos de incidencia de gastroenteritis aguda en los lactantes que tomaron la fórmula suplementada.

Respecto a las infecciones respiratorias, en ninguna de las dos revisiones sistemáticas^{20,26} se constataron diferencias significativas en la duración de la enfermedad ni en el número de episodios. En estudios realizados con fórmula suplementada con *L. salivarius*²³ o *Bifidobacterium animalis subspecies lactis* (BB-12)²⁸, se encontró una reducción significativa en el número de episodios de infecciones respiratorias de las vías altas en los lactantes que tomaron dicha fórmula. En el trabajo realizado con una fórmula suplementada con *L. fermentum*²⁷ se observó que el número de infecciones respiratorias totales se reducía en un 26% (p= 0,022), fundamentalmente a expensas de la

disminución de las infecciones de las vías respiratorias altas (un 27% menos; $p=0,026$), ya que no hubo diferencias en la incidencia de infecciones respiratorias de las vías bajas ni en la de otitis. También se encontró una reducción significativa del 30% ($p=0,002$) en el número total de infecciones, lo que no se observó en la revisión de la ESPGHAN²⁰ ni en la de Mugambi et al.²⁶. En algunos estudios realizados en adultos, llevados a cabo con *L. fermentum* en combinación con una vacuna anti-influenza²⁹, se ha demostrado una reducción significativa de este tipo de enfermedades, e incluso una disminución de los síntomas respiratorios. Este efecto fue explicado por un aumento de células NK y de linfocitos T-helper y T-citotóxicos.

En relación con la enfermedad alérgica, el Comité de Nutrición de la ESPGHAN²⁰ concluyó que no existen datos que avalen un efecto beneficioso de los probióticos adicionados a las fórmulas. Sin embargo, varios metaanálisis han concluido que el uso de probióticos disminuye la incidencia en los lactantes de dermatitis atópica asociada o no a IgE, pero no de otros tipos de alergia³⁰⁻³³.

Se ha sugerido que las alteraciones de la microbiota intestinal preceden al desarrollo del fenotipo alérgico, por lo que los probióticos podrían tener aplicaciones preventivas y terapéuticas³⁴. El potencial de determinadas cepas para favorecer la respuesta inmunitaria Th1 y Th3 frente a la respuesta Th2 en los pacientes atópicos puede crear condiciones óptimas para reconducir la memoria inmunitaria y reducir el riesgo de enfermedad atópica.

En cuanto a los efectos de los probióticos sobre la composición de la microflora fecal, los resultados son controvertidos. Se ha descrito que existe un descenso en el recuento de bifidobacterias y enterobacterias con respecto al control^{35,36}, y que no hay diferencias en lo que respecta a lactobacilos y bacteroides. Sin embargo, Maldonado et al.²³ han comunicado un aumento del recuento en heces de bifidobacterias ($p=0,008$) y lactobacilos ($p=0,022$), sin diferencias en el recuento de otras cepas bacterianas, en los lactantes alimentados con fórmula láctea suplementada.

No existen datos sobre los efectos a largo plazo de la administración de fórmulas suplementadas con probióticos.

El Comité de Nutrición de la ESPGHAN, tras el análisis de los datos, no recomienda el uso de fórmulas suplementadas con probióticos de forma sistemática. Sin embargo, a la vista de los resultados comunicados con posterioridad a la referida revisión, es posible que la suplementación de las fórmulas lácteas con determinadas cepas bacterianas pueda ser recomendable. Es necesario diseñar proyectos a largo plazo utilizando las mismas cepas bacterianas y con un periodo similar de tratamiento para poder establecer los efectos de los probióticos sobre la salud de los lactantes alimentados con fórmula láctea.

Prebióticos

Los prebióticos se definen como oligosacáridos no digeribles que pueden estimular y promover el crecimiento y/o metaboli-

mo de bifidobacterias y lactobacilos en el intestino humano³⁷. Únicamente tres oligosacáridos no digeribles cumplen con los criterios para poder ser considerados como prebióticos: la inulina y sus derivados, los fructooligosacáridos (FOS), los galactooligosacáridos (GOS) y la lactulosa.

La LH contiene más de 130 oligosacáridos complejos en una cantidad apreciable (1,2-1,3 g/100 mL)³⁸, que representan el 8% del total de nutrientes, y constituyen el tercer grupo de componentes después de la lactosa y los lípidos. Por su parte, la leche de vaca contiene menos de 0,1 g/100 mL de oligosacáridos³⁷. La mayoría de estos oligosacáridos no son digeridos y llegan al colon, donde pueden ejercer diversas funciones: compiten por los receptores de membrana con las bacterias y virus patógenos en el epitelio intestinal; acidifican el medio a partir de su fermentación por las bacterias del colon, inhibiendo el crecimiento de bacteroides, clostridios y coliformes, y promueven el crecimiento de lactobacilos y bifidobacterias³⁷. El desarrollo y la estimulación del sistema inmunitario del lactante también está afectado por los oligosacáridos de LH, y se ha comunicado que existe una correlación directa con las selectinas, las integrinas y otros receptores, que afecta a las interacciones entre los leucocitos y las células endoteliales³⁹. La fermentación de los prebióticos por las bacterias del intestino genera ácidos grasos de cadena corta, que tienen un efecto antiinflamatorio directo y promueven la integridad de la barrera intestinal a través de sus efectos sobre la proliferación y la diferenciación de las células de la mucosa intestinal^{40,41}.

Debido a todas las propiedades anteriormente mencionadas y a que el contenido en oligosacáridos de la leche de vaca es mucho menor que el de la leche de mujer, se entiende el interés en suplementar las fórmulas infantiles con prebióticos, con objeto de conseguir efectos beneficiosos para la salud. Pero la composición de los oligosacáridos de la leche de mujer es bastante compleja y no se dispone en la actualidad de las técnicas adecuadas para sintetizarlos en cantidades suficientes para suplementar las fórmulas lácteas. En la actualidad se utilizan mezclas de GOS y FOS en una proporción de 9:1, con el objetivo de conseguir un peso molecular semejante a los oligosacáridos de la leche materna³⁸.

¿Está justificado suplementar las fórmulas infantiles con prebióticos?

En 2006, el Comité Científico para Alimentación de la Unión Europea consideró que la información disponible hasta ese momento sobre el efecto de los prebióticos en la alimentación de los lactantes era insuficiente. Sin embargo, no se opuso a su inclusión tanto en las fórmulas de inicio como en las de continuación hasta un máximo de 0,8 g/100 mL¹⁹. Este comité admitió que, además de la combinación de GOS:FOS en una proporción de 9:1, puedan utilizarse otras combinaciones, siempre que estén avaladas por estudios científicos.

En 2011, el Comité de Nutrición de la ESPGHAN²⁰ publicó una revisión sistemática en relación con la seguridad y los efectos sobre la salud de la ingesta de fórmulas lácteas su-

plementadas con prebióticos. En esta revisión, en la que se incluyeron 23 publicaciones que cumplieran los criterios de inclusión, se analizaron tanto fórmulas de inicio como de continuación. Existía una gran variedad en el tipo de prebiótico utilizado (si bien el más empleado fue una combinación de GOS:FOS en una relación de 9:1), en las dosis de prebiótico y en el periodo de intervención, por lo que es difícil obtener datos concluyentes.

Las fórmulas suplementadas con prebióticos no producen efectos adversos y no alteran el crecimiento²⁰. Hay evidencias de que suplementar las fórmulas lácteas con algunos prebióticos se asocia a heces más blandas y un aumento del número de deposiciones, pero su relevancia clínica parece cuestionable. Recientemente se ha publicado que la ingesta de fórmulas suplementadas con prebióticos, independientemente del tipo, influye sobre la consistencia de las heces, pero no sobre el número de deposiciones^{26,42,43}.

Aunque se ha descrito una menor incidencia de infecciones intestinales y respiratorias⁴⁴⁻⁴⁶ y un aumento de IgA secretora en heces⁴⁷, pero no de la inmunidad humoral y celular⁴⁸, en lactantes que ingieren fórmulas suplementadas con prebióticos, en general, no hay evidencias consistentes que sugieran que la suplementación de las fórmulas con prebióticos esté asociada a un efecto beneficioso frente a las infecciones^{24,26}, ni sobre el cólico, el llanto o la irritabilidad, las regurgitaciones o los vómitos²⁶.

La mezcla de prebióticos GOS:FOS favorece el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos en las heces de los lactantes que toman fórmulas suplementadas, pero tiene un efecto limitado sobre la reducción de las bacterias patógenas²⁰, si bien se ha descrito que los prebióticos inducen una reducción en el recuento de microorganismos patógenos durante el periodo en que el lactante toma la fórmula suplementada con oligosacáridos^{49,50}. En distintos estudios^{26,35,42} no se encontraron diferencias en el recuento de bifidobacterias o lactobacilos, ni en el descenso de patógenos.

Algunos trabajos recientes llevados a cabo con distintos probióticos^{43,51,52} vuelven a destacar un efecto bifidogénico en los lactantes que tomaron la fórmula suplementada, más parecido a los alimentados con LH que los controles, e incluso se ha descrito un efecto especial sobre determinadas especies de bifidobacterias, especialmente *B. breve*, que alcanza elevados recuentos en heces, semejantes a los encontrados en los lactantes alimentados con LH.

Hay pocos estudios sobre el efecto de las fórmulas suplementadas con prebióticos sobre la prevención de las enfermedades alérgicas. En un estudio aleatorizado se encontró que los prebióticos añadidos a las fórmulas lácteas producían un aumento de bifidobacterias y un descenso en la incidencia de eccema a los 6 meses⁵³, así como una disminución de la incidencia de eccema, crisis de disnea y urticaria a los 2 años⁴⁴. Algunos estudios realizados en humanos han demostrado diferencias en los patrones de colonización intestinal de los lactan-

tes que desarrollan enfermedades alérgicas frente a los controles⁵⁴.

Tang et al.³⁰ opinan que las fórmulas suplementadas con prebióticos pueden ser efectivas para prevenir el eccema en los lactantes con un alto riesgo de desarrollar una enfermedad alérgica cuando no es posible la lactancia materna. Sin embargo, Osborn y Sinn⁵⁵ revisaron los trabajos aleatorizados y controlados para analizar la efectividad en los lactantes de las fórmulas suplementadas con prebióticos en la prevención de las enfermedades alérgicas, y concluyeron que no hay suficientes evidencias para determinar el papel de los prebióticos en la prevención del eccema, la dermatitis atópica o la hipersensibilidad a alimentos.

No existen datos sobre los efectos a largo plazo de la administración de fórmulas suplementadas con prebióticos.

El Comité de Nutrición de la ESPGAN concluyó que no es recomendable el uso de fórmulas suplementadas con prebióticos de forma sistemática y, al igual que la Academia Americana de Pediatría⁵⁶, indica que es necesario realizar más estudios para establecer la seguridad y la eficacia de los prebióticos suplementados a las fórmulas lácteas.

Simbióticos

Existen pocos datos sobre la suplementación simultánea de las fórmulas para lactantes con prebióticos y probióticos. En las revisiones sistemáticas llevadas a cabo por el Comité de Nutrición de la ESPGHAN²⁰ y por Mugambi et al.²⁶ sólo se recogen tres estudios realizados con simbióticos, con las siguientes conclusiones: a) no ejercen efectos sobre el crecimiento; b) no disminuyen la incidencia de síntomas digestivos (cólico, regurgitaciones, llanto, vómitos, etc.) ni de infecciones; c) aumentan el número de deposiciones diarias, pero no influyen sobre la consistencia de las heces, y d) no se refieren datos del efecto sobre la composición de la microbiota intestinal ni sobre la respuesta inmunitaria. En un estudio no incluido en las mencionadas revisiones se comunicó que la administración de *B. longum*, *S. thermophilus* y FOS durante 3 meses reduce en un 50% la incidencia de diarrea infecciosa⁵⁷.

Es difícil interpretar los efectos de la suplementación de las fórmulas lácteas para recién nacidos a término con simbióticos con tan pocos estudios realizados. Por ello, el Comité de Nutrición de la ESPGHAN no recomienda el uso sistemático de fórmulas suplementadas con simbióticos. ■

Bibliografía

1. Baró L, Jiménez J, Martínez-Pardo A, Boza JJ. Bioactive compounds derived from human milk. *Ars Pharmaceutica*. 2001; 42: 21-38.
2. Gueimonde M, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Breast milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology*. 2007; 92: 64-66.

3. Isaacs CE. Human milk inactivates pathogen individually, additively, and synergistically. *J Nutr.* 2005; 51: 1.286-1.288.
4. Wallace TC, Guarner F, Madsen K, Cobano MD, Gibson G, Hentges E, et al. Human gut microbiota and its relationship to health and disease. *Nutr Rev.* 2011; 69: 392-403.
5. Thompson Chagoyan OC, Maldonado Lozano J, Gil Hernández A. La microbiota intestinal en el niño y la influencia de la dieta sobre su composición. *Alim Nutr Salud.* 2004; 11: 37-48.
6. Didierlaurent A, Sirard JC, Kraehenbuhl P, Neutra MR. How the gut senses its content. *Cell Microbiol.* 2001; 4: 61-72.
7. Guarner F, Melagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003; 361: 512-519.
8. Martin R, Langa S, Reiviriego C, Jiménez C, Martín ML, Xaus J, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr.* 2003; 143: 754-758.
9. Lara-Villoslada F, Olivares M, Sierra S, Rodríguez JM, Boza J, Xaus J. Beneficial effects of probiotic bacteria isolated from breast milk. *Br J Nutr.* 2007; 98 Supl 1: 96-100.
10. Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 516-520.
11. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskimen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001; 357: 1.076-1.079.
12. Thompson-Chagoyan OC, Maldonado J, Gil A. Colonization and impact of disease and other factor on intestinal microbiota. *Dig Dis Sci.* 2007; 52: 2.069-2.077.
13. Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amarri S, Adam R, et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 51: 77-84.
14. Rodríguez JM, Jiménez E, Merino V, Maldonado A, Marín ML, Fernández L, et al. Microbiota de la leche humana en condiciones fisiológicas. *Acta Pediatr Esp.* 2008; 66: 77-82.
15. Olivares M, Díaz-Ropero MP, Martín R, Rodríguez JM, Xaus J. Antimicrobial potential of four lactobacillus strains isolated from breast milk. *J Appl Microbiol.* 2006; 101: 72-79.
16. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH, Paerregaard A, Michaelsen KF. Effects of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J Pediatr.* 2004; 145: 612-616.
17. Prescott SL, Björkstén B. Probiotics for the prevention or treatment of allergy diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 10: 255-262.
18. Bermúdez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotics mechanism of action. *Ann Nutr Metab.* 2012; 61: 160-174.
19. Ribas Malagrida S, García Gabarra A. Fórmulas para lactantes sanos: principales novedades de la Directiva 2006/141/CE sobre preparados para lactantes y preparados de continuación. *Acta Pediatr Esp.* 2007; 65: 391-403.
20. ESPGHAN Committee on Nutrition. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52: 238-250.
21. Gil-Campos M, López MA, Rodríguez-Benítez MV, Romero J, Roncero I, Linares MD, et al. Lactobacillus fermentum CECT 5716 is safe and well tolerated in infants of 1-6 months of age: a randomized controlled trial. *Pharmacol Res.* 2012; 65: 231-238.
22. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effects of a probiotic infant formula on infections in child care centers; comparison of two probiotic agents. *Pediatrics.* 2005; 115: 5-9.
23. Maldonado J, Lara-Villoslada F, Sierra S, Sempere L, Gómez M, Rodríguez JM, et al. Safety and tolerance of the human milk probiotic strain *Lactobacillus salivarius* CECT 5713 in 6-month-old children. *Nutrition.* 2010; 26: 1.082-1.087.
24. Corrêa NB, Péret Filho LA, Penna FJ, Lima FM, Nicoli JR. A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol.* 2005; 39: 385-389.
25. Saavedra J, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet.* 1994; 344: 1.046-1.049.
26. Mugambi M, Musekiwa A, Lombard M, Young T, Blaauw R. Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: a systematic review. *Nutr J.* 2012; 11.81. Disponible en: <http://www.Nutritionj.com/content/11/11/81>
27. Maldonado J, Cañabate F, Sempere L, Vela F, Sánchez AR, Narbona E, et al. Human milk probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 reduce the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54: 55-61.
28. Taipale T, Pienihäkkinen K, Isolauri E, Larsen C, Brockmann E, Alanen P, et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr.* 2011; 105: 409-416.
29. Olivares M, Díaz-Ropero MP, Sierra S, Lara-Villoslada F, Fonolla J, Navas M, et al. Oral intake of *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 enhances the effect of influenza vaccination. *Nutrition.* 2007; 23: 254-260.
30. Tang ML, Lahtinen SJ, Boyle RJ. Probiotics and prebiotics: clinical effects in allergic disease. *Curr Opin Pediatr.* 2010; 22: 626-634.
31. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Datab Syst Rev.* 2007; 4: CD006475.
32. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 11: 116-121.
33. Pelucchi C, Chateaoud L, Turati F, Galeone C, Moja L, Bach JF, et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology.* 2012; 23: 402-414.
34. Isolauri E, Rautava S, Salminen S. Probiotics in the development and treatment of allergic disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012; 41: 747-762.
35. Brunser O, Figueroa G, Gatteland M, Haschke-Becher F, Magliola C, Rochat F, et al. Effects of probiotic or prebiotic supplemented milk formulas on fecal microbiota composition in infants. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2006; 15: 368-376.
36. Langhendries JP, Detry J, Van Hees J, Lambray JM, Darimont J, Mozin M, et al. Effect of a fermented infant formula containing viable bifidobacteria on the faecal flora composition and pH of healthy full-term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995; 21: 177-181.
37. Cilla A, Lacomba R, García-Llatas G, Alegría A. Prebióticos y nucleótidos en alimentación infantil; revisión de la evidencia. *Nutr Hosp.* 2012; 27: 1.037-1.048.
38. Moreno Villares JM. Prebióticos en las fórmulas para lactantes. ¿Podemos modificar la respuesta inmune? *An Pediatr (Barc).* 2008; 68: 286-294.
39. Jeong K, Nguyen V, Kin J. Human milk oligosaccharides: the novel modulation of intestinal microbiota. *BMB Reports.* 2012; 45: 433-441.

40. Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40: 235-243.
41. Malowski KM, Vieira AT, Ng A, Kramich J, Siervo F, Yu D, et al. Regulation of antiinflammatory response by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR 43. *Nature.* 2009; 461: 182-186.
42. Veereman-Wauters G, Staelens S, Van de Broeck H, Plaskic K, Wesling F, Roger LC, et al. Physiological and bifidogenic effects of prebiotic supplements in infancy formulae. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52: 763-771.
43. Scalabrin DMF, Mitmesser SH, Welling GW, Harris CL, Marunycz JD, Walker DC, et al. New prebiotic blend of polydextrose and galacto-oligosaccharides has a bifidogenic effect in young infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54: 343-352.
44. Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr.* 2008; 138: 1.091-1.095.
45. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. *J Nutr.* 2007; 137: 2.420-2.424.
46. Bruzzese E, Volpicelli M, Squeglia V, Bruzzese D, Salvini F, Briscaglia M, et al. A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extraintestinal infections: an observational study. *Clin Nutr.* 2009; 28: 156-161.
47. Scholtens PA, Alliet P, Raes M, Allu MS, Kroes H, Boehm G, et al. Fecal secretory immunoglobulin A is increased in healthy infants who receive a formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides. *J Nutr.* 2008; 138: 1.141-1.147.
48. Raes M, Scholtens PA, Alliet P, Hemsén K, Jougen H, Boehm G, et al. Exploration of basal immune parameters in healthy infants receiving an infant milk formula supplemented with prebiotics. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21 (2 Pt 2): e377-e385 [doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00957.x].
49. Knol J, Boehm G, Lidestri M, Negretti F, Jelinek J, Agosti M, et al. Increase of faecal bifidobacteria due to dietary oligosaccharides induces a reduction of clinically relevant pathogen germs in the faeces of formula-fed infants. *Acta Paediatr.* 2005; 94: 31S-33S.
50. Xiao-Ming B, Xiao-Yu Z, Wei-Hua Z, Wen-Liang Y, Wei P, Wei-Li Z, et al. Supplementation of milk formula with micro-flora and fermentation in term infants. *Chin Med J.* 2004; 117: 927-931.
51. Rodríguez-Palmero M, Campoy C, Urraca O, Alonso J, Maldonado J, Varea V, et al. Effects of long-term supplementation with a mixture of short and long chain inuline-type oligosaccharides on faecal microbiota in infants. *Ann Nutr Metab.* 2013; 61 Supl 1: e667-e668.
52. Blasco J, Bernal MJ, Martínez R, Dalmau J, Vasallo MI, Espin B, et al. Infant formula with galactooligosaccharides stimulates bifidobacterium population, without reduction of infections in the first year of age on healthy infants. *Ann Nutr Metab.* 2013; 61 Supl 1: 1.680-1.681.
53. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek, Wanh H, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides during the first six months of age. *Arch Dis Child.* 2006; 91: 814-819.
54. Penders J, Strobberingh EE, Van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy.* 2007; 62: 1.223-1.236.
55. Osborn DA, Sinn JHK. Prebiotics in infants for prevention of allergy disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 4: CD006474.
56. Thomas DW, Geer FR, and Committee on Nutrition: Section on Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics.* 2010; 126: 1.217-1.231.
57. Picaud JC, Chapalain V, Paineau D, Zoesrabichvili O, Bornet FR, Duhamel JF. Incidence of infectious diseases in infants fed follow-on formula containing synbiotics: an observational study. *Acta Paediatr.* 2010; 99: 1.695-1.700.

Passiflorine



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Passiflorine solución oral. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada ml contiene: 100 mg de extracto etanólico (60% V/V) líquido de parte aérea de *Passiflora incarnata L.* con una relación planta/extracto de (1:2-4) (equivalente a 25-50 mg de planta) (pasiflora), 100 mg de extracto etanólico (54% V/V) líquido de hojas y flores de *Crataegus oxyacantha L.* con una relación planta/extracto de (1:2-4) (equivalente a 25-50 mg planta) (espino blanco), 50 mg de extracto etanólico (65% V/V) líquido de corteza de *Salix spp L.* con una relación planta/extracto de (1:1-2) (equivalente a 25-50 mg planta) (saúce). Excipientes: 550 mg de sacarosa, 105 mg de etanol 96% y 1,55 mg de parahidroxibenzoato de metilo, sal de sodio. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución oral. Líquido de color marrón, olor hidroalcohólico y aromático. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Medicamento tradicional a base de plantas para el alivio de los síntomas leves del estrés mental y para ayudar a dormir. Este producto es un medicamento tradicional a base de plantas para uso en las indicaciones especificadas, basado exclusivamente en un uso de larga tradición. **4.2 Posología y forma de administración. Posología. Población pediátrica:** No se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de 12 años (ver sección 4.4). **Adolescentes mayores de 12 años, adultos:** 10 ml hasta tres veces al día, preferentemente antes de las comidas. Utilizar el vaso dosificador incluido en el envase. **Duración del tratamiento.** Passiflorine se puede administrar durante periodos de 15 a 20 días, pudiéndose repetir hasta en 2 ó 3 ocasiones, siempre y cuando los síntomas persistan y se haya consultado con el médico. **Forma de administración.** Uso por vía oral. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al extracto blando de *Salix spp L.*, a la tintura de *Crataegus oxyacantha L.*, al extracto fluido de *Passiflora incarnata L.* o a alguno de los excipientes. Por contener extracto de *Salix spp L.* su uso está contraindicado en los siguientes casos: Hipersensibilidad a salicilatos y otros AINES (ej. historia de angioedema, espasmo bronquial, o urticaria crónica en respuesta a salicilatos u otros AINES), Asma, Úlcera péptica activa, Tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6), Enfermedad hepática o renal severa, trastornos de la coagulación, úlcera gástrica/duodenal y deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Población pediátrica:** Puesto que los datos de que se dispone no son suficientes, no se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de 12 años. **Advertencias sobre excipientes:** Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene 10,5% de etanol que se corresponde con una cantidad de 105 mg por ml (lo que representa 1,05 g por dosis de 10 ml). Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en período de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia. La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos. La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria. Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo, sal de sodio. **4.5 Interacción con otros medicamentos y formas de interacción.** Este medicamento puede reforzar el efecto de otros fármacos depresores del Sistema Nervioso Central. El alcohol puede potenciar el efecto de este medicamento, por lo que se deberá evitar el consumo excesivo. La pasiflora potencia la acción de otros medicamentos inductores del sueño, por lo que no se aconseja el uso concomitante con este tipo de fármacos. Sólo se dispone de datos limitados relativos a interacciones farmacológicas con otros medicamentos. Al contener pasiflora, se recomienda no administrar este medicamento simultáneamente con otros medicamentos con actividad sedante tales como benzodiazepinas. Al contener *Crataegus oxyacantha L.* se recomienda no administrar este medicamento junto con otros fármacos vasodilatadores, como los nitratos o cardioactivos. El extracto de saúce blanco puede incrementar los efectos de los anticoagulantes como los derivados cumarínicos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** No se ha establecido la seguridad del uso de este medicamento durante el embarazo y la lactancia. Por contener extracto de *Salix spp L.* su uso no está recomendado durante el primer y el segundo trimestre del embarazo ni durante la lactancia. Los salicilatos cruzan la placenta y aparecen en leche materna. Su uso está contraindicado durante el tercer trimestre. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Por contener pasiflora este medicamento puede producir somnolencia. Puede disminuir la capacidad de reacción, por lo que no se aconseja conducir vehículos ni manejar maquinaria peligrosa cuya utilización requiera especial atención o concentración, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. **4.8 Reacciones adversas.** Las reacciones adversas descritas con este medicamento son raras. Atendiendo a su clasificación por órganos y sistema de MedDRA, las podemos clasificar en: **Trastornos del sistema inmunológico:** hipersensibilidad (vasculitis), reacciones alérgicas tales como erupción, prurito, urticaria, asma, exantema. **Trastornos cardíacos:** taquicardia. **Trastornos gastrointestinales:** náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, acidez y diarrea. En caso de observarse la aparición de otras reacciones adversas distintas a las mencionadas anteriormente se deberá consultar con el médico o el farmacéutico. **4.9 Sobredosis.** No se han descrito casos de sobredosis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: hipnóticos y sedantes, código ATC: N05C M09. El extracto de saúce blanco contiene salicina que además de propiedades antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias posee acción sedante. Con respecto al extracto de pasiflora, su mecanismo de acción farmacológico no está suficientemente claro. Los componentes activos específicos del extracto de pasiflora todavía se desconocen, aunque los principales constituyentes son flavonoides (glicosilflavonoides). En general, los efectos farmacológicos del extracto de pasiflora son principalmente, pero no de forma exclusiva, debidos a la presencia de flavonoides que se unen a receptores de benzodiazepina produciendo una acción ansiolítica y sedante. El espino blanco (*Crataegus oxyacantha*) posee además de acción sobre el sistema cardiovascular una acción sedante que se manifiesta particularmente sobre el insomnio. No hay evidencia robusta clínica sobre la actividad de este medicamento. La eficacia se basa en el conocimiento derivado de la experiencia de uso a lo largo del tiempo. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** No hay datos disponibles. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos con *Crataegus oxyacantha* y *Passiflora incarnata* no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción, genotoxicidad y carcinogenicidad con saúce blanco. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Sacarosa, glicerol, etanol 96%, parahidroxibenzoato de metilo, sal de sodio (E-219), ácido cítrico monohidrato, hidróxido de sodio, agua purificada. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 5 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Envases de cristal topacio 100 ml. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales, o se procederá a su devolución a la farmacia. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** CHIESI ESPAÑA, S.A. Plaça d'Europa, 41-43, planta 10. 08908 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona (España). **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 7.235. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización del medicamento: Agosto 1925. **10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO.** Octubre 2011. **11 RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. No financiado. Passiflorine solución oral, envase conteniendo 100 ml de solución.

ADA PEDIÁTRICA ESPAÑOLA

NUESTROS COLABORADORES

SECCIÓN FORMACIÓN E INFORMACIÓN EN PEDIATRÍA

Damira®

Especialistas en alergias

SECCIÓN NUTRICIÓN INFANTIL



Mayo
EDICIONES

www.edicionesmayo.es

Damira®

Especialistas en Alergias

Eficacia y Seguridad clínica
frente a la Alergia a APLV



Las ÚNICAS papillas de cereales
SIN ALÉRGENOS*

SIN
*Proteínas
de Leche

SIN
*Lactosa

SIN
*Huevo

SIN
*Soja



Las únicas analizadas
lote a lote

Alto contenido
en cereales (94%**)

Delicioso
sabor

**Versus la marca más vendida (51%-66% cereales + maltodextrina)



Comunicación científica (X). Conocimientos básicos para elaborar un artículo científico (5): Los aspectos estadísticos (más que números)

J. González de Dios¹, M. González-Muñoz², A. Alonso-Arroyo³, R. Aleixandre-Benavent⁴

¹Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Departamento de Pediatría. Universidad «Miguel Hernández». Alicante. ²Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia. ³Departamento de Historia de la Ciencia y Documentación. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia. ⁴IHMC López Piñero (CSIC-Universidad de Valencia). Unidad de Información e Investigación Social y Sanitaria-UISYS. Valencia

Resumen

La estadística es un apartado esencial, tanto para los autores como para los lectores de literatura científica, que fundamenta el rigor científico del estudio y la validez de las conclusiones. Conocer el tema de un artículo científico ayuda a entender el trabajo, y conocer los principios de estadística ayuda a entender la metodología.

Las principales premisas de la estadística que se deben tener en cuenta en la elaboración de un artículo científico son las siguientes: 1) describir los métodos científicos con suficiente detalle; 2) cuantificar los resultados; 3) conocer el significado del valor de p ; 4) no depender exclusivamente de la p ; 5) analizar los criterios de inclusión y exclusión; 6) proporcionar los detalles del proceso de aleatorización; 7) facilitar los detalles del proceso de enmascaramiento; 8) informar sobre las complicaciones del tratamiento; 9) especificar el número de observaciones e indicar las pérdidas; 10) detallar el programa estadístico y las referencias sobre estadística; 11) definir los términos y evitar el uso no técnico de términos de la estadística, y 12) controlar los errores de la investigación clínica.

La estadística no debe convertirse en una religión que conduce a la salvación a través del ritual de la búsqueda de valores significativos de la p , alcanzando entonces los autores el paraíso prometido de la publicación del trabajo en una revista de alto impacto, sino que es una herramienta útil para el diseño y la realización de estudios médicos, siempre que se utilice adecuadamente.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Comunicación científica, estadística, formación, información, medicina, pediatría, publicación científica

Introducción

La estadística es la parte más ardua de un artículo científico y generalmente entraña dificultades tanto a los autores como a los lectores. Sin embargo, es un apartado tan esencial que fun-

Abstract

Title: Scientific communication (X). Basic knowledge to develop a scientific paper (5): Statistical aspects (rather than numbers)

Statistics is an essential section for both, authors and readers of scientific literature, that offers the basis for the scientific rigor of the study and the validity of the conclusions. Knowing the subject of a scientific article helps to understand the work and knowing the principles of statistics helps to understand the methodology.

The main assumptions of the statistic that should be taken into account in the preparation of a scientific paper are: 1) describe the scientific methods with enough detail; 2) quantify the results; 3) know the meaning of the p value; 4) does not depend exclusively of p ; 5) analyze the inclusion and exclusion criteria; 6) provide the details of the randomization process; 7) provide the details of the masking process; 8) report on the complications of the treatment; 9) specify the number of observations and indicate losses; 10) specify the statistical software and statistical references; 11) define the terms and avoid using non-technical statistical terms in statistics, and 12) handle errors in clinical research.

Statistics should not become a religion that leads to salvation through the ritual of finding significant values of p , and then the authors reaching the promised land of publication of the paper in a high-impact journal, but properly used is a useful tool for the design and conduct of medical research.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Scientific communication, statistics, training, information, medicine, pediatrics scientific publication

damenta el rigor científico del estudio y, por ende, la validez de las conclusiones.

El uso de la estadística se ha incrementado y cuidado mucho en las principales revistas científicas en el último medio siglo.

Pero una consecuencia desgraciada de este fenómeno ha sido que se ha puesto demasiado énfasis en examinar las pruebas de hipótesis con un enfoque excesivamente «estadístico» y menos «clínico»: los datos se examinan en relación con una hipótesis nula, práctica que ha llevado a la creencia errónea de que el objetivo de los estudios debe ser obtener una diferencia «estadísticamente significativa», cuando de hecho el objetivo real debe ser determinar la magnitud de algún factor de interés y la diferencia «clínicamente importante».

En realidad, la capacitación formal en bioestadística de los investigadores médicos no siempre ha sido la deseable: cuando estudiamos esta materia al inicio de nuestra formación pregrado en medicina no somos capaces de entender su trascendencia, y es la formación posgrado posterior la que lima algunas de estas debilidades. Por ello, el hecho de publicar un artículo en una revista biomédica, previa revisión por correctores, no implica que éste no presente errores en la metodología estadística. Salvo honrosas excepciones (hay revistas de prestigio que disponen de un consejo de revisores centrados en la metodología y la estadística), es una parte del trabajo que tenemos que realizar (como autores) y entender (como lectores) con sumo rigor y precaución, pues las conclusiones erróneas de algunos estudios clínicos mal realizados pueden exponer a los pacientes al riesgo y los gastos asociados a tratamientos inútiles, así como a una demora innecesaria del tratamiento apropiado.

Conviene tener presente una serie de premisas en la información estadística que deben proporcionar los artículos científicos, de forma que sea comprendida por el lector promedio que conoce la disciplina general, pero que no es especialista en el tema específico de la investigación^{1,2}. Conocer el tema de un artículo científico ayuda a entender el trabajo, y conocer la estadística ayuda a entender la metodología.

Por ello, conviene recordar algunas premisas relacionadas con los aspectos estadísticos que deben tenerse en cuenta en la elaboración de un artículo científico^{3,4} y que exponemos a continuación.

Premisas para sobrevivir a la estadística

1) Describir los métodos científicos con suficiente detalle

Es básico realizar una buena descripción de los métodos científicos utilizados en los estudios para que un lector que tenga acceso a los datos originales pueda verificar los resultados notificados.

Los estudios estadísticos se clasifican en diversas categorías en función de los criterios de Emerson y Colditz (tabla 1), publicados en *The New England Journal of Medicine* hace 30 años⁵ y que siguen siendo válidos, tal como se confirma en varios estudios realizados en España⁶⁻⁸. Estos mismos autores introdujeron un término útil, la «accesibilidad estadística», en-

tendido como un índice de complejidad de las técnicas estadísticas empleadas en los trabajos científicos. Así, se considera que el umbral básico para un lector estándar (el que haya superado un curso básico de bioestadística durante su currículo biomédico) se situaría en la estadística bivariable (hasta la regresión simple).

Si la prueba estadística es de uso común (p. ej., t de Student, χ^2 , Wilcoxon, Mann-Whitney, etc.), sólo cabe citarla, pero las pruebas estadísticas de mayor complejidad (p. ej., análisis de la variancia, estudio multivariante, etc.) sí deben especificarse de forma clara. Conviene reseñar si las observaciones son no pareadas (p. ej., comparación de 2 medias entre 2 grupos de pacientes que reciben diferentes tratamientos) o pareadas (p. ej., comparaciones de 2 medias en el mismo grupo de pacientes en 2 circunstancias diferentes, antes y después del tratamiento), porque variará el tipo de prueba estadística. Así, la prueba de Mann-Whitney utilizada para datos no pareados se sustituye por la prueba de Wilcoxon para datos pareados; la prueba de la χ^2 para datos no pareados se sustituye por la prueba de McNemar para datos pareados.

La descripción general de los métodos estadísticos debe aparecer de forma clara en el apartado de «Material y métodos», habitualmente en la parte final. Y cuando se resuman los datos en la sección de «Resultados», se deben especificar los principales métodos estadísticos que se emplearon para analizarlos.

2) Cuantificar los resultados

Es clave presentar los resultados con los indicadores apropiados y siempre con las oportunas medidas de centralización y de dispersión (porque toda cifra debe ir acompañada siempre de los indicadores adecuados de error o incertidumbre de la medición).

Toda relación de cifras obtenida de un experimento se puede sustituir por tres valores: 1) el número de componentes o tamaño de la muestra; 2) el valor medio como medida de centralización, que informa sobre alrededor de qué valor se agrupan los datos, y 3) la desviación estándar (DE), como medida de dispersión que da idea de si este agrupamiento de datos es muy disperso o muy concentrado.

Porque nunca se debe exponer una media sin la medida de variabilidad o precisión de la media: la DE se usa para conocer la variabilidad entre individuos, y el error estándar de la media (EE) para conocer la variabilidad de la muestra. Así pues, la DE y el EE son dos aspectos distintos que no cuantifican lo mismo⁹. Cuando la variable que se observa se comporta de tal manera que las observaciones se distribuyen igualmente por encima o por debajo de la media (distribuciones simétricas), tiene sentido cuantificar la dispersión de los datos mediante la DE. Para distribuciones asimétricas deberemos pensar en otro tipo de medidas.

El EE de la media no cuantifica la variabilidad de las observaciones, como hace la DE, sino la precisión con la que una

TABLA 1

Categoría de análisis estadístico

Categoría	Descripción
0. Ningún estudio estadístico	
1. Sólo estadística descriptiva	Ej.: porcentajes, medias, desviación estándar, error estándar, etc.
2. Prueba de la t de Student y pruebas z	Para 1 o 2 muestras (datos apareados y/o independientes)
3. Tablas bivariadas	Ej.: prueba de la χ^2 , prueba exacta de Fisher, prueba de McNemar
4. Pruebas no paramétricas	Ej.: prueba de la U de Mann-Whitney, prueba de la T de Wilcoxon
5. Estadísticos demoepidemiológicos	Ej.: riesgo relativo, <i>odds ratio</i> , sensibilidad, especificidad
6. Correlación lineal de Pearson	Correlación clásica producto-momento (r)
7. Regresión simple	Regresión de mínimos cuadrados con una variable predictora y una variable respuesta
8. Análisis de la variancia	Análisis de la variancia y de la covariancia: pruebas F
9. Transformación de variables	Uso de transformaciones (p. ej., logarítmicas)
10. Correlación no paramétrica	Ej.: pruebas rho de Spearman, tau de Kendall, pruebas de tendencia
11. Regresión múltiple	Ej.: regresión polinómica y regresión paso a paso
12. Comparaciones múltiples	Ej.: pruebas de Bonferroni, Scheffé, Dunca, Newman-Keuls
13. Ajustes y estandarización	Estandarización de tasas de incidencia y prevalencia
14. Tablas multivariadas	Ej.: procedimiento de Mantel-Haenszel, modelos log-lineales
15. Potencia y tamaño muestral	Determinación del tamaño muestral en función de una diferencia detectable (o útil)
16. Análisis de la supervivencia	Ej.: tablas de vida (Kaplan-Meier), regresión de supervivencia (logística, de Cox) y otros (Breslow, Kruskal-Wallis, <i>long-rank test</i>)
17. Análisis económicos	Ej.: coste-efectividad, coste-beneficio, coste-utilidad
18. Otros análisis diversos	Ej.: análisis de sensibilidad, análisis discriminante, análisis <i>cluster</i> u otros modelos matemáticos

Modificada de Jiménez⁴.

media muestral estima la verdadera media poblacional. El EE cuantifica la certeza con que puede estimarse la verdadera media poblacional a partir de la muestra. Por tanto, es la DE y no el EE de la media la que debe usarse al resumir los datos. Confundir el EE con la DE es un error (o una trampa), dado que en el EE de la media la variabilidad es siempre menor que en la DE. Si un autor indica el EE y el tamaño de la muestra (n), el lector puede calcular la DE mediante la fórmula: $DE = EE \times \sqrt{n}$.

Debe quedar claro qué medida de variabilidad se presenta, por lo que el signo \pm debe ser sustituido preferentemente por las expresiones DE o EE, o dicho aspecto debe especificarse claramente en el apartado «Material y métodos». Porque la expresión $9,3 \pm 2,5$, por ejemplo, no tiene el mismo valor si se presenta como 9,3 (DE= 2,5) que como 9,3 (EE= 2,5).

Al cuantificar los resultados, siempre conviene previamente tener muy claro lo que no se debe hacer en la presentación de datos numéricos (tabla 2)⁴.

3) Conocer el significado del valor de p

Las pruebas estadísticas no sólo sirven para compendiar los datos, sino también para que los investigadores evalúen si las observaciones son compatibles con sus hipótesis. El resultado de dicha comprobación es el llamado nivel de significación, o

valor p^9 . El principal objetivo de las pruebas estadísticas es responder a la pregunta: ¿cuál es la probabilidad de que la diferencia observada se dé al azar?^{10,11}.

Lo primero que hay que realizar es una prueba de hipótesis: se plantea una hipótesis nula (H_0), es decir, $A = B$, y una hipótesis alternativa (H_1), es decir, $A \neq B$. De acuerdo con el resultado del estudio, aceptaremos o rechazaremos la hipótesis nula.

En segundo lugar, hay que cuantificar la diferencia observada entre las dos muestras (A y B) mediante un número denominado estadístico de la prueba (p. ej., t de Student). Cuanto mayor sea la diferencia entre las muestras, mayor será el valor del estadístico de la prueba.

En tercer lugar, hay que calcular el nivel de significación (valor de p). El valor de p es la probabilidad de equivocarse al afirmar que existe una diferencia verdadera. Un valor de $p < 0,05$ indica que en menos de 5 veces de cada 100 que repitiéramos el mismo estudio, nuestro resultado sería falso o se debería al azar. La significación estadística a partir de $p > 0,05$ es una convención, pero es también de interés la información que se obtiene de los resultados con un valor de p algo mayor de 0,05. Cuanto mayor sea el valor de p, más fuerte será la evidencia a favor de la hipótesis nula.

TABLA 2

Puntos que deben evitarse en la presentación de datos numéricos

1. Presentar demasiados datos: simplificar es la clave
2. Presentar sólo los datos estadísticamente significativos: lo no significativo puede ser clave
3. Confundir al expresar los datos con números o letras: recordar que es preferible expresarlos con números, pero entre el 1 y el 10 se pueden expresar también con todas sus letras
4. Presentar los datos con excesiva precisión: la precisión debe ser adecuada, no excesiva
5. Olvidar el denominador en los datos: principalmente en porcentajes, tasas, cocientes, etc.
6. Usar el signo \pm sin indicar a qué medida precede: desviación estándar, error estándar o intervalo de confianza
7. Confundir con el uso incorrecto de guiones: especial atención a los intervalos, por lo que es preferible a veces indicar -3 a 12% que $-3-12\%$ (y evitar el uso de guion)
8. No indicar todas las unidades de todos los datos
9. No presentar todos los datos de todos los sujetos: es importante el flujograma de seguimiento de los sujetos
10. Uso incorrecto de palabras con significado técnico: en estadística, «al César lo que es del César y a Dios lo que es de Dios»...

Modificada de Jiménez⁴.

Muchos creen que el valor de p indica la probabilidad de cometer un error. Pero, obviamente, hay dos formas de cometer un error a partir de los datos. Puede afirmarse que el tratamiento tiene un efecto cuando en realidad no lo tiene y también negarse que tenga un efecto que en realidad sí tiene. El valor de p sólo cuantifica la probabilidad de cometer el error tipo I, o alfa: afirmar erróneamente que el tratamiento tiene un efecto cuando en realidad no lo tiene (falso positivo). El valor de p no proporciona ninguna información sobre la probabilidad de cometer el error tipo II, o beta: concluir que el tratamiento no tiene efecto cuando en realidad sí lo tiene (falso negativo)⁹. En la tabla 3 se esquematizan estos tipos de error y los riesgos asociados en un contraste de hipótesis.

¿Cuándo elegir una p con una o dos colas? Generalmente, es conveniente elegir una p con dos colas (A puede ser mejor o peor que B). La p con una cola se utilizará cuando consideremos que A nunca podrá ser peor que B. Esto es importante, ya que, por ejemplo, un valor de $p=0,04$ con una cola es estadísticamente significativo, mientras que la equivalencia con dos colas ($p=0,08$) no lo sería.

4) No depender exclusivamente de la p

Contar sólo con el uso de los valores de p como prueba para comprobar la hipótesis estadística no nos transmite toda la información cuantitativa relevante. Los niveles de significación (valores de p) se suelen dar a conocer para demostrar que la diferencia observada en relación con un patrón (la hipótesis nula) tendría muy pocas probabilidades de ocurrir meramente por azar; sin embargo, dar a conocer tan sólo el valor de p de una prueba de significación estadística de las diferencias escatima información.

Las típicas aseveraciones $p > 0,05$ o $p < 0,05$ dan poca información sobre los resultados del estudio y se basan en el consenso arbitrario de utilizar el nivel de significación estadística del 5% para definir dos posibles resultados: no significativo ($p > 0,05$) o significativo ($p < 0,05$). Siempre que sea posible, hay que anotar los valores exactos de p (es más informativo), aunque para simplificar la información se puede expresar la significación estadística en tres intervalos ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$).

En cualquier caso, se debe hacer una clara distinción entre la significación estadística y la significación clínica: un resultado significativo no indica necesariamente un efecto real y, por el contrario, un resultado no significativo no indica ausencia de efecto, sino sólo que con los datos actuales no existe evidencia de efecto. Debe haber cierta flexibilidad en la interpretación de la significación estadística de los test. Usamos generalmente un punto de corte en 0,05, pero unos valores de $p=0,04$ (significativo) y $p=0,06$ (no significativo) no son muy diferentes pese a la interpretación tan distinta. Designar cualquier valor de $p > 0,05$ como «no significativo» no es recomendable, pues puede enmascarar resultados con un sugestivo efecto si se describe el valor exacto de p ¹².

Los intervalos de confianza (IC) constituyen una forma más informativa de presentar las pruebas de significación que un simple valor de p . Es más útil presentar los valores muestrales como estimaciones de los resultados que se obtendrían si se estudiara a toda la población. La falta de precisión de un valor muestral (p. ej., la media), que depende tanto de la variabilidad del factor que se investiga como del tamaño limitado del estudio, puede ilustrarse muy bien mediante un IC. Un IC nos lleva de un solo valor estimado (p. ej., la media muestral, la diferencia entre medias muestrales, etc.) a un recorrido de valores que se consideran plausibles para la población. El tamaño muestral influye en la magnitud del EE y éste, a su vez, influye en la amplitud del IC¹². Frente a la interpretación de la significación estadística que sólo nos indica la probabilidad de que la diferencia encontrada se deba al azar, el IC nos traduce la incertidumbre en valores reales, por lo que facilita entender su significado clínico. Por ello, en la medicina basada en pruebas se utiliza a menudo el aforismo de «muera la p , viva el IC».

Sería preferible utilizar la media con un IC razonable de incertidumbre, habitualmente del 95% (que comprende 2 EE por debajo y por encima de la media); por ejemplo, 8,2 (IC del 95%: 6,3-10,1). Esta forma de presentar los datos es particularmente útil si los resultados del estudio son «negativos», porque, a diferencia del término «no significativo» de los test de significación, el IC refleja el amplio intervalo de efectos que son compatibles con los datos observados.

¿Qué es la precisión estadística? Es la inversa de la variancia (a mayor precisión, menor variancia) que aumenta con el aumento del tamaño de la muestra. Una manera de medir la precisión es mediante el IC: cuanto más amplio es el IC, menor es la precisión, hay menor confianza en que el resultado no se deba al azar y pueda extrapolarse a la población^{11,13}.

TABLA 3**Tipos de errores y riesgos asociados en un contraste de hipótesis**

	Realidad		
	Existe diferencia (Ho falsa)	No existe diferencia (Ho verdadera)	
Resultado de la prueba	Diferencia significativa (rechazo de Ho)	No error	Error tipo I (riesgo α)
	Diferencia no significativa (aceptación de Ho)	Error tipo II (riesgo β)	No error

Algunas revistas recomendaron en su momento el uso del IC para sus publicaciones en lugar de los valores de p, como fue el caso de *Bristish Medical Journal*¹², *The Lancet*¹⁴, *Annals of Internal Medicine*¹⁵ y otras^{16,17}, y esta recomendación se ha convertido en un aspecto generalizado y conveniente.

5) Analizar los criterios de inclusión y exclusión

Estos criterios son aplicables tanto a los sujetos de experimentación como al periodo de estudio. Deben definirse de forma precisa, evitando el sesgo de selección.

6) Proporcionar los detalles del proceso de aleatorización

Los principales tipos y métodos de aleatorización son bien conocidos y están claramente descritos en la literatura¹⁸. La asignación aleatoria de las intervenciones en los ensayos clínicos (EC) pretende conseguir que todos los sujetos participantes tengan la misma probabilidad de recibir cada uno de los tratamientos. Los EC deben emplear métodos explícitos y verificables que garanticen que no existe manipulación externa o sesgos en este proceso.

Existen diferentes métodos de aleatorización; los más usados son los siguientes: 1) asignación aleatoria simple; 2) aleatorización en bloques balanceados; 3) aleatorización estratificada, y 4) aleatorización en conglomerados (grupos, o *clusters*). En general, puede decirse que la aleatorización por bloques es preferible a la simple.

7) Proporcionar los detalles del proceso de enmascaramiento

Si en el estudio se utilizaron métodos de enmascaramiento (o cegamiento), deben describirse, diferenciando el simple ciego (tratamiento desconocido por el paciente), el doble ciego (también desconocido para el médico), el triple ciego (también para el monitor) y el cuádruple ciego (también en el análisis estadístico).

8) Informar sobre las complicaciones del tratamiento

Tales complicaciones deben estudiarse con tanta asiduidad como los efectos beneficiosos, y darlas a conocer objetivamente y en detalle. Si no se identifican efectos adversos, debe indicarse, con una explicación de lo que se hizo para buscarlos.

9) Especificar el número de observaciones e indicar las pérdidas

Se deben especificar las pérdidas de sujetos de observación y estudiarlas a fondo a causa de la probabilidad de que dichos individuos sean atípicos de una manera crucial para el estudio. Es importante considerar las pérdidas prealeatorización (por negativa de los pacientes a entrar en el estudio, o bien por ser considerados no elegibles de acuerdo con los criterios de inclusión/exclusión) y postaleatorización (abandonos y retiradas de pacientes durante el estudio).

Conviene detallar bien el diagrama de flujo del estudio: valorar los pacientes que no realizan el tratamiento inicialmente asignado y los que se pierden durante el seguimiento. Una pérdida en el seguimiento superior al 20% compromete la validez de un estudio.

10) Especificar el programa estadístico y las referencias sobre estadística

Deben concretarse las referencias sobre el programa estadístico informático utilizado (licencia disponible, indicando la versión), así como las principales referencias sobre el diseño del estudio y los métodos estadísticos empleados, especialmente en los estudios estadísticos sofisticados, complejos o de uso poco frecuente. Existen múltiples pruebas estadísticas, por lo que es importante conocer y especificar las que se utilizan (tabla 4).

Se ha observado que este hecho, junto con la colaboración en el artículo de expertos en estadística, se relaciona con una mejora en la metodología de los trabajos^{8,19}. Según el grado de participación de los expertos en estadística en el diseño del trabajo y/o análisis e interpretación de los datos, dichos expertos podrían constar como autores o bien ser reseñados en el apartado de «Agradecimientos»²⁰.

11) Definir los términos y evitar el uso no técnico de términos de la estadística

La ciencia es precisa y la estadística más. Por ello, la notificación estadística es una parte importante de un artículo, por lo que no se deben emplear términos estadísticos con su significado común, como «al azar», «normal», «significativo», «correlación» o «muestra»¹.

«Al azar» implica el empleo de un método de aleatorización. «Normal» es un conjunto de distribución de probabilidad descrita por una fórmula específica, también referido como distribución gaussiana. «Significativo» quiere decir que el resultado

TABLA 4

Pruebas estadísticas según el objetivo y la variable de respuesta

Objetivo		Variable de respuesta			
		Cuantitativa normal	Ordinal o cuantitativa no normal	Binomial	Tiempo de supervivencia
Comparar 2 grupos	Independientes	t de Student	U de Mann-Whitney	χ^2 , prueba de Fisher	Long-rank Mantel-Haenszel
	Apareados	t de Student para muestras pareadas	Prueba de Wilcoxon	Prueba de McNemar	Modelos de fragilidad
Comparar 3 o más grupos	Independientes	Análisis de la variancia (ANOVA)	Prueba de Krukall-Wallis	χ^2	Riesgos proporcionales de Cox
	Apareados	Análisis de la variancia (ANOVA)	Prueba de Friedman	Q de Cochran	Modelos de fragilidad
Evaluar la fuerza de la asociación		Correlación de Pearson	Correlación de Spearman		Riesgos proporcionales de Cox
Predecir el valor de una variable en función de otra		Regresión lineal	Regresión no paramétrica	Regresión logística simple	Riesgos proporcionales de Cox
Describir la relación entre una variable de respuesta y diversas variables predictoras		Regresión lineal múltiple		Regresión logística múltiple	Riesgos proporcionales de Cox

Adaptada de Jiménez⁴.

de la prueba formal de una hipótesis estadística se encuentra fuera de una zona determinada de antemano. «Correlación» es la manera específica de medir la asociación entre dos o más variables. «Muestra» suele referirse a una observación o conjunto de observaciones reunidas de una manera bien definida.

Por otro lado, los símbolos más usuales en la expresión de términos estadísticos están basados en las normas dictadas por la Organización Internacional de Estandarización. Pero como la realización tipográfica no es sencilla en cuanto a los símbolos estadísticos, es permisible la utilización de abreviaturas alternativas; así, la desviación estándar se puede definir como DE (en lugar de s), y el error estándar de la media como EE (en lugar de Sx).

12) Controlar los errores de la investigación clínica

Algunas reglas básicas pueden ayudar al lector a detectar posibles errores, dado que la mayoría de éstos se deben al mal uso de técnicas elementales que los investigadores deberían aprender a utilizar por sí mismos⁹.

Un resultado estadísticamente significativo (la consabida p) no supone ninguna garantía de que sea un resultado válido, que pueda extrapolarse a la población general, si no hemos cuidado el control de los errores estadísticos que se producen en los estudios. Centremos este aspecto en el «patrón de oro» de la investigación: el EC.

La muestra de pacientes incluidos en un EC proviene de una población de muestreo y ésta, a su vez, proviene de la población objetivo. Se pretende que los resultados obtenidos en la muestra de pacientes puedan ser extrapolables (generalizados) a la población objetivo. Por ello, deben controlarse al máximo los errores aleatorios y los errores sistemáticos (o sesgos)¹³, con los siguientes objetivos:

1. La muestra seleccionada debe ser representativa de la población. Para ello, deben controlarse los errores aleatorios, mediante el muestreo al azar y el aumento del tamaño muestral¹⁰.
2. La asignación de los pacientes de la muestra a grupos de tratamiento debe dar lugar a una distribución similar de factores pronóstico. Para ello, deben controlarse los errores sistemáticos (sesgos). El grado de ausencia de sesgos va a determinar la validez del estudio.

Existen dos tipos de sesgos principales:

1. El sesgo de selección de pacientes en el muestreo y en la asignación de los grupos de tratamiento. Para su control se deben definir correctamente los criterios de inclusión/exclusión y, posteriormente, hacer una asignación aleatoria de los pacientes a los grupos de tratamiento (aleatorización), considerando las pérdidas pre/postaleatorización.
2. El sesgo de evaluación de los resultados. Para su control se debe recurrir al enmascaramiento y realizar los estudios con método ciego.

Estadística, editores, autores y lectores

La mayor utilización de técnicas estadísticas cada vez más complejas en los artículos biomédicos plantea una serie de temas que debe considerar cada uno de los protagonistas de la publicación científica: editores, autores y lectores^{3,8,21}.

Editores

A los editores, la inclusión de estas técnicas les dificulta el trabajo de selección editorial. En este sentido, las revistas biomédicas de más prestigio cuentan con un comité de revisores especialistas en metodología y estadística que asesora al comité editorial.

Un área de preocupación para los editores radica en la creciente extensión de contenido eminentemente metodológico dentro de la brevedad deseable de un manuscrito. El dilema consiste en encajar dentro de la brevedad deseable de los manuscritos un espacio suficiente dedicado a la descripción de la metodología. Este equilibrio exige a los editores un gran discernimiento (aunque, hoy en día, la versión electrónica de la revista permite volcar como contenido *on-line* lo que no puede ser volcado totalmente en versión escrita).

Autores

A los autores se les exige un mayor conocimiento de los diseños y las técnicas de análisis. Este hecho (sabida la insuficiencia de contenidos metodológicos en el currículo de medicina)²² impone la necesidad de constituir equipos multidisciplinarios compuestos por clínicos y expertos en metodología como mejor estrategia para obtener el máximo rendimiento de la investigación biomédica²³.

Es indudable que la eclosión de las tecnologías de la información y su interacción con las ciencias de la salud debería verse reflejada en la formación de los profesionales de la medicina^{24,25}. En este sentido, es bienvenida la oferta de diplomaturas en estadística por las universidades españolas^{26,27}, la formación a través de revistas biomédicas²⁸⁻³⁰ o las plataformas de formación virtual de las sociedades científicas, entre las cuales Continuum está empezando a tener una especial relevancia³¹.

Lectores

La mayor utilización de técnicas estadísticas disminuye la accesibilidad de los lectores a un porcentaje creciente de originales. Al lector, que no se le supone un experto en metodología en ciencias de la salud, se le exige un grado creciente de conocimientos que le permitan entender y analizar críticamente la literatura científica que consulta³².

Friedma y Phillips³³ encuentran una deficiente formación en estadística de los residentes de pediatría en hospitales norteamericanos, que no mejora con los años de residencia ni con la práctica médica de los adjuntos, por lo que resulta evidente la necesidad de una mejor formación pre/posgraduada en bioestadística médica^{27,34}. Esta conclusión también estaba presente en un estudio sobre el uso de procedimientos estadísticos en artículos originales publicado en una revista pediátrica española⁹ y en varias encuestas realizadas en nuestro país en otros entornos sanitarios²².

Conclusiones

La estadística, tal como la identifica Salsburg³⁵, no debe convertirse en una religión que conduce a la salvación a través del ritual de la búsqueda de valores significativos de la *p*, alcanzando entonces los autores el paraíso prometido de la publicación del trabajo en una revista de alto impacto, sino que es una herramienta útil para el diseño y la realización de estudios médicos, siempre que se utilice adecuadamente.

TABLA 5

Errores estadísticos frecuentes en los artículos de investigación biomédica

1. Presentar datos con precisión innecesaria
2. No presentar todos los datos y todos los pacientes
3. Dividir datos continuos en categorías ordinales sin explicar el porqué ni el cómo
4. Presentar medias de grupos para datos apareados sin exponer los cambios intraparejas
5. Utilizar incorrectamente los datos descriptivos
6. Utilizar el error estándar de la media como estadístico descriptivo o como medida de precisión de una estimación
7. Presentar sólo los valores de *p* de los resultados
8. No utilizar el intervalo de confianza en cada uno de los estadísticos
9. No confirmar que los datos cumplen las asunciones de las pruebas estadísticas utilizadas para analizarlos
10. Utilizar el análisis de regresión lineal sin establecer si la relación es realmente lineal
11. No informar de si se han realizado ajustes para las comparaciones múltiples o cómo se han hecho
12. Presentar innecesariamente comparaciones estadísticas de la línea basal en los ensayos clínicos
13. No definir «normal» o «anormal» cuando se informa de los resultados de pruebas diagnósticas
14. No explicar cómo se han tratado los valores inciertos (equivocos) de las pruebas diagnósticas al calcular sus características (como sensibilidad y especificidad)
15. Utilizar tablas y figuras sólo para almacenar datos y no para ayudar a los lectores
16. Utilizar tablas y figuras en los que el mensaje visual no concuerde con los datos del texto
17. Interpretar estudios con resultados no significativos y baja potencia estadística como «negativos» cuando, de hecho, son no concluyentes
18. No distinguir entre estudios pragmáticos (efectividad) y explicativos (eficacia) al diseñar e interpretar la investigación
19. No presentar los datos en unidades clínicamente útiles
20. Confundir significación estadística con importancia clínica

Modificada de Jiménez⁴.

Un correcto manejo de la estadística por parte del autor mejorará la calidad científica del artículo y, secundariamente, facilitará que éste sea aceptado por el editor y difundido por los lectores. Los textos sobre normas de publicación científica incluyen algunos capítulos sobre cómo hacer un buen uso y evitar el abuso y mal uso de la estadística⁴, e incluyen útiles listas de errores estadísticos. Porque ya se sabe que, a veces, es más fácil empezar por lo que no debemos hacer (tabla 5).

Bibliografía

1. Ballar JC III, Mosteller F. Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals: amplifications and explanations. *Ann Intern Med.* 1988; 108: 266-273.
2. Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *BMJ.* 1983; 286: 1.489-1.493.
3. González de Dios J. Conocimientos prácticos para elaborar un artículo científico (IV): manejo de la estadística. *Rev Pediatr Esp.* 1998; 54: 340-345.

4. Jiménez J. Presentación de resultados estadísticos y elaboración de tablas. En: *Publicación científica biomédica: cómo escribir y publicar un artículo de investigación*. Barcelona: Elsevier España, 2010; 57-77.
5. Emerson JD, Colditz GA. Use of statistical analysis in "The New England Journal of Medicine". *N Engl J Med*. 1983; 309: 709-713.
6. Mora Ripoll R, Ascaso Terren C, Sentis Villalta J. Tendencias actuales en la utilización de la estadística en medicina. Estudio de los artículos originales publicados en «Medicina Clínica» (1991-1992). *Med Clin (Barc)*. 1995; 104: 444-447.
7. Mora Ripoll R, Ascaso Terren C, Sentis Villalta J. Uso actual de la estadística en investigación biomédica: una comparación entre revistas de medicina general. *Med Clin (Barc)*. 1996; 106: 451-456.
8. González de Dios J, Moya M. Evaluación del uso de procedimientos estadísticos en los artículos originales de «Anales Españoles de Pediatría»: comparación de dos periodos (1989-90 y 1994-95). *An Esp Pediatr*. 1996; 45: 351-360.
9. Glantz SA. Biostatistics: how to detect, correct and prevent errors in the medical literature. *Circulation*. 1980; 61: 1-7.
10. Plasencia A, Porta Serra M. La calidad de la información clínica (II): significación estadística. *Med Clin (Barc)*. 1988; 90: 122-126.
11. Porta Serra M, Plasencia A, Sanz F. La calidad de la información clínica (y III): ¿estadísticamente significativo o clínicamente importante? *Med Clin (Barc)*. 1988; 90: 436-438.
12. Gardner MJ, Altman DG. Confidence interval rather than p values: estimation rather than hypothesis testing. *BMJ*. 1986; 292: 746-750.
13. Rubio Terres C. Diseño estadístico de ensayos clínicos. *Med Clin (Barc)*. 1996; 107: 303-309.
14. Bulpitt CJ. Confidence interval. *Lancet*. 1987; 1: 494-497.
15. Simon R. Confidence intervals for reporting results of clinical trials. *Ann Intern Med*. 1986; 105: 429-435.
16. Altman DG. Statistics: necessary and important. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986; 93: 1-5.
17. Morgan PP. Confidence interval: from statistical significance to clinical significance. *Can Med Assoc J*. 1989; 141: 881-883.
18. Zelen M. The randomization and stratification of patients to clinical trials. *J Chron Dis*. 1974; 27: 365-375.
19. Nolasco A, Gascón E, Mur P, Ferrándiz E, Álvarez Dardet C. Utilización de la estadística en publicaciones médicas: una comparación internacional. *Med Clin (Barc)*. 1986; 86: 841-844.
20. Huth EJ. Guidelines for authorship of medical papers. *Ann Intern Med*. 1986; 104: 269-274.
21. Segú Juan JL, Cobo Valeri E. La estadística en medicina clínica. *Med Clin (Barc)*. 1995; 104: 456-457.
22. González de Dios J, Aleixandre Benavent R. Formación e información en pediatría: aproximación a la necesidad de los profesionales. *Acta Pediatr Esp*. 2010; 68: 235-240.
23. Altman DG, Martin Bland J. Improving doctor's understanding of statistics. *J R Statist Soc*. 1991; 154: 223-267.
24. Sancho JJ, González JC, Patak A, Sanz F, Sitges Serra A. Introducing undergraduates to medical informatics. *Med Educ*. 1993; 24: 479-483.
25. González de Dios J, Polanco Allué I, Díaz Vázquez CA. De las facultades de medicina a la residencia de pediatría, pasando por el examen MIR: ¿algo debe cambiar? Reflexiones de una encuesta de residentes de pediatría de cuarto año. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 70: 467-476.
26. González JC, Sancho JJ, Sanz F, Sitges Serra A. Conocimientos informáticos de los estudiantes de medicina. Estudio en la Unidad Docente del Hospital Universitario del Mar (Barcelona). *Med Clin (Barc)*. 1991; 97: 598-599.
27. Martín M, Sanz F, Andreu F. Efecto de la introducción de la bioestadística en el currículum de los estudios de medicina. Análisis de una década en la revista «Medicina Clínica». *Med Clin (Barc)*. 1982; 79: 273-276.
28. Seone T, Martín J, Martín Sánchez E, Lurueña Segovia S, Alonso Moreno F. Curso de introducción a la investigación clínica. Capítulo 5: Selección de la muestra: técnicas de muestreo y tamaño muestral. *Medicina de Familia-Semergen*. 2007; 33: 356-361.
29. Seone T, Martín J, Martín Sánchez E, Lurueña Segovia S, Alonso Moreno F. Curso de introducción a la investigación clínica. Capítulo 7: Estadística descriptiva y estadística inferencial. *Medicina de Familia-Semergen*. 2007; 33: 466-471.
30. Gómez González C, Pérez Castán J. Curso de introducción a la investigación clínica. Capítulo 8: Pruebas diagnósticas. Concordancia. *Medicina de Familia-Semergen*. 2007; 33: 509-519.
31. González de Dios J, Hijano Bandera F, Málaga Guerrero S; coordinadores de Continuum. Presentación de Continuum: el portal de formación continuada de la Asociación Española de Pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 79: 343-345.
32. González de Dios J, Buñuel Álvarez JC, Ochoa Sangrador C. La valoración crítica de documentos científicos y su aplicabilidad a la práctica clínica: aspecto clave en la toma de decisiones basada en las mejores pruebas científicas. *Evid Pediatr*. 2006; 2: 37.
33. Friedman SB, Phillips S. What's the difference? Pediatric resident and their inaccurate concepts regarding statistics. *Pediatrics*. 1981; 68: 644-646.
34. Weiss ST, Samet JM. An assessment of physicians knowledge of epidemiology and biostatistics. *J Med Educ*. 1980; 55: 692-697.
35. Salsburg DS. The religion of statistics as practiced in medical journals. *Am Statistician*. 1985; 39: 220-223.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Equasym 10, 20, 30, 40, 50 y 60 mg cápsulas duras de liberación modificada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Equasym 10 mg cápsulas: Cada cápsula contiene 10 mg de metilfenidato hidrocloreto que corresponde a 8,65 mg de metilfenidato. Excipientes con efecto conocido: sacarosa (45 mg/cápsula). Equasym 20 mg cápsulas: Cada cápsula contiene 20 mg de metilfenidato hidrocloreto que corresponde a 17,30 mg de metilfenidato. Excipientes con efecto conocido: sacarosa (90 mg/cápsula). Equasym 30 mg cápsulas: Cada cápsula contiene 30 mg de metilfenidato hidrocloreto que corresponde a 25,94 mg de metilfenidato. Excipientes con efecto conocido: sacarosa (135 mg/cápsula). Equasym 40 mg cápsulas: Cada cápsula contiene 40 mg de metilfenidato hidrocloreto que corresponde a 34,59 mg de metilfenidato. Excipientes con efecto conocido: sacarosa (180 mg/cápsula). Equasym 50 mg cápsulas: Cada cápsula contiene 50 mg de metilfenidato hidrocloreto que corresponde a 43,24 mg de metilfenidato. Excipientes con efecto conocido: sacarosa (225 mg/cápsula). Equasym 60 mg cápsulas. Cada cápsula contiene 60 mg de metilfenidato hidrocloreto que corresponde a 51,89 mg de metilfenidato. Excipientes con efecto conocido: sacarosa (270 mg/cápsula). Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula dura de liberación modificada. Equasym 10 mg cápsulas: la cápsula tiene una tapa opaca verde oscura con "S544" impreso en blanco y un cuerpo opaco blanco con "10 mg" impreso en negro. Equasym 20 mg cápsulas: la cápsula tiene una tapa opaca azul con "S544" impreso en blanco y un cuerpo opaco blanco con "20 mg" impreso en negro. Equasym 30 mg cápsulas: la cápsula tiene una tapa opaca marrón roja con "S544" impreso en blanco y un cuerpo opaco blanco con "30 mg" impreso en negro. Equasym 40 mg cápsulas: la cápsula tiene una tapa opaca amarilla marfil con "S544" impreso en negro y un cuerpo opaco blanco con "40 mg" impreso en negro. Equasym 50 mg cápsulas: la cápsula tiene una tapa opaca morada con "S544" impreso en blanco y un cuerpo opaco blanco con "50 mg" impreso en negro. Equasym 60 mg cápsulas: la cápsula tiene una tapa opaca blanca con "S544" impreso en negro y un cuerpo opaco blanco con "60 mg" impreso en negro. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Trastorno por déficit de atención-hiperactividad (DAH). Metilfenidato está indicado como parte de un programa de tratamiento integral del trastorno por déficit de atención-hiperactividad (DAH) en niños a partir de 6 años cuando otros medicamentos por sí mismos han demostrado ser insuficientes. El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un especialista en trastornos del comportamiento en niños. El diagnóstico debe realizarse de acuerdo con los criterios DMS-IV o las directrices de la ICD-10 y debe estar basado en la historia y evaluación completas del paciente. No se puede establecer el diagnóstico únicamente con la presencia de uno o más síntomas. Se desconoce la etiología específica de este síndrome, y no existe una única prueba diagnóstica. Para un diagnóstico adecuado es necesario recurrir a la psicología clínica y especializada, y a los recursos sociales y educativos. Un programa de tratamiento completo generalmente incluye tanto medidas psicológicas, educacionales y sociales así como farmacoterapia y pretende estabilizar a los niños que padecen un síndrome de comportamiento caracterizado por síntomas que pueden incluir historia crónica de dificultad para prestar atención, fácilmente distraíbles, labilidad emocional, impulsividad, hiperactividad de moderada a severa, signos neurológicos menores y EEG anormal. La capacidad de aprendizaje puede o no deteriorarse. El tratamiento con metilfenidato no está indicado para todos los niños con este síndrome y la decisión de usar el fármaco debe estar basada en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas del niño en relación con su edad. Una ubicación educativa apropiada es esencial, y suele ser necesaria la intervención psicosocial. Cuando otros medidas por sí mismas han demostrado ser insuficientes, la decisión de prescribir un estimulante debe estar basada en una rigurosa evaluación de la gravedad de los síntomas del niño. La utilización de metilfenidato siempre debe hacerse de esta manera de acuerdo a la indicación autorizada y de acuerdo a las directrices de prescripción y diagnóstico. **4.2 Posología y forma de administración.** Equasym consta de un componente de liberación inmediata (30% de la dosis) y un componente de liberación modificada (70% de la dosis). Por lo tanto, Equasym 10 mg proporciona una dosis de liberación inmediata de 3 mg y una dosis de liberación prolongada de 7 mg de metilfenidato hidrocloreto. La parte de liberación prolongada de cada dosis está diseñada para mantener la respuesta al tratamiento por la tarde sin tener que tomar una dosis a mediodía. Está diseñada para proporcionar niveles plasmáticos terapéuticos durante un período de aproximadamente 8 horas, lo que coincide con la jornada escolar en vez de durante todo el día (ver sección 5.2 "Propiedades farmacocinéticas"). Por ejemplo, 20 mg de Equasym pretende sustituir a 10 mg con el desayuno y 10 mg con la comida de metilfenidato hidrocloreto de liberación inmediata. Equasym consta de un componente de liberación inmediata (30% de la dosis) y un componente de liberación modificada (70% de la dosis). Por lo tanto, Equasym 40 mg proporciona una dosis de liberación inmediata de 12 mg y una dosis de liberación prolongada de 28 mg de metilfenidato hidrocloreto. La parte de liberación prolongada de cada dosis está diseñada para mantener la respuesta al tratamiento por la tarde sin tener que tomar una dosis a mediodía. Está diseñada para proporcionar niveles plasmáticos terapéuticos durante un período de aproximadamente 8 horas, lo que coincide con la jornada escolar en vez de durante todo el día (ver sección 5.2 "Propiedades farmacocinéticas"). Por ejemplo, 40 mg de Equasym pretende sustituir a 20 mg con el desayuno y 20 mg con la comida de metilfenidato hidrocloreto de liberación inmediata. **Niños (de 6 o más años) y adolescentes: El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un especialista en trastornos del comportamiento en niños y/o adolescentes. Screening pretratamiento.** Antes de prescribir, es necesario realizar una evaluación basal del estado cardiovascular del paciente, incluyendo presión arterial y ritmo cardíaco. La medicación concomitante, los trastornos o síntomas co-mórbidos médicos y psiquiátricos pasados y presentes, antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca/inexplicada y un registro detallado de altura y peso antes del tratamiento en un gráfico de crecimiento (ver secciones 4.3 y 4.4) deben estar documentados en la historia completa. **Control continuo.** Se deben controlar continuamente el crecimiento y los estados psiquiátrico y cardiovascular (ver sección 4.4). • El pulso y la presión sanguínea se deben registrar en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses; • La altura, el peso y el apetito se deben registrar al menos cada 6 meses en una gráfica de crecimiento; • La aparición o el empeoramiento de trastornos psiquiátricos preexistentes debe controlarse en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita. Se debe controlar a los pacientes por el riesgo de mal uso, abuso y tráfico de metilfenidato. Ajuste de dosis: Es necesario un ajuste de dosis cuidadoso al comenzar el tratamiento con metilfenidato. El ajuste de dosis se debe iniciar con la dosis más baja posible. Esto normalmente se consigue utilizando una formulación de liberación inmediata tomada en dosis divididas. La dosis inicial recomendada diaria es de 5 mg una vez o dos veces al día (por ej. con el desayuno y la comida), aumentando en caso necesario en incrementos semanales de 5-10 mg en la dosis diaria según la tolerabilidad y el grado de eficacia observado. Se puede utilizar Equasym 10 mg una vez al día en vez de metilfenidato hidrocloreto de liberación inmediata 5 mg dos veces al día desde el comienzo del tratamiento cuando el médico considere que la administración dos veces al día es adecuada desde el comienzo y, sin embargo, la administración del tratamiento dos veces al día no es práctica. La dosis máxima diaria de metilfenidato hidrocloreto es de 60 mg. En el caso de dosis que no sean posibles/prácticas con esta concentración, hay disponibles otras concentraciones de este medicamento u otros medicamentos cuyo principio activo es metilfenidato. Pacientes que actualmente utilizan metilfenidato: a los pacientes que reciben tratamiento establecido con una formulación de metilfenidato hidrocloreto de liberación inmediata se les puede cambiar a la dosis diaria equivalente en miligramos de Equasym. Equasym no se debe tomar demasiado tarde por la mañana ya que puede ocasionar alteraciones del sueño. Si el efecto del medicamento desaparece demasiado pronto avanzada la tarde, podría repararse una alteración del comportamiento u/o incapacidad para dormir. Una pequeña dosis de un comprimido de metilfenidato hidrocloreto de liberación inmediata avanzado el día podría ayudar a resolver este problema. En ese caso, se podría considerar la posibilidad de conseguir un control adecuado de los síntomas con un régimen de metilfenidato de liberación inmediata dos veces al día. Se deben tener en cuenta las ventajas y los inconvenientes de una pequeña dosis de metilfenidato de liberación inmediata por la tarde frente a los problemas para dormir. En caso de necesitar una dosis adicional tardía de metilfenidato de liberación inmediata, no se debe continuar el tratamiento con Equasym, a menos que se sepa que la misma dosis adicional sería también necesaria con un régimen convencional de liberación inmediata con dosis equivalentes con el desayuno/comida. Se debe utilizar el régimen que consiga un control satisfactorio de los síntomas con la dosis total diaria más baja. Equasym se debe administrar por la mañana antes del desayuno. Las cápsulas se pueden tragar enteras con la ayuda de líquidos o, de forma alternativa, se puede abrir la cápsula y verter el contenido sobre una pequeña cantidad (una cucharada) de comota de manzana, y tomar inmediatamente, sin guardar para usar más adelante. Después de tomar la comota de manzana con el contenido vertido, se debe beber líquido. Como agua. Las cápsulas y el contenido de la cápsula no se deben triturar ni masticar. **Utilización a largo plazo (más de 12 meses) en niños y adolescentes:** La seguridad y eficacia del uso a largo plazo de metilfenidato no se ha evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. El tratamiento con metilfenidato generalmente se suspende durante o después de la pubertad. El médico que decida utilizar metilfenidato durante períodos prolongados (más de 12 meses) en niños y adolescentes con TDAH debe realizar evaluaciones periódicas de la utilidad del fármaco a largo plazo para ese paciente, manteniendo períodos de prueba sin medicación para evaluar el funcionamiento del paciente sin farmacoterapia. Se recomienda que metilfenidato se suspenda temporalmente al menos una vez al año para evaluar el estado del niño (preferiblemente durante las vacaciones escolares). Puede ocurrir que la mejoría se mantenga al suspender temporal o permanentemente el fármaco. **Reducción de la dosis e interrupción del tratamiento.** Si los síntomas no mejoran después de un ajuste de dosis apropiado durante un período de un mes, se debe suspender el tratamiento. Si se observa un empeoramiento paradójico de los síntomas o aparecen otros efectos adversos graves, se debe reducir la dosis o suspender la administración. **Adultos.** El metilfenidato no está autorizado para su uso en adultos con TDAH. No se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. **Pacientes de edad avanzada.** Metilfenidato no debe utilizarse en pacientes de edad avanzada. No se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. **Niños menores de 6 años.** Metilfenidato no debe utilizarse en niños menores de 6 años de edad. No se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. **4.3 Contraindicaciones.** Equasym está contraindicado en pacientes con: • Hipersensibilidad conocida al metilfenidato o a alguno de los excipientes (incluidos en la sección 6.1); • Glaucoma; • Feocromocitoma; • Durante el tratamiento con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminooxidasa, o en los 14 días posteriores a la suspensión del tratamiento con estos fármacos, por el riesgo de crisis hipertensivas (ver sección 4.5); • Hipertiroidismo o tirotoxicosis; • Diagnóstico o antecedentes de depresión grave, ansiedad nerviosa/ trastornos de ansiedad, tendencias suicidas, síntomas psicóticos, trastornos de humor graves, manía, esquizofrenia, trastorno de la personalidad psicopático/borderline; • Diagnóstico o antecedentes de trastorno bipolar (afectivo) grave y episódico (Tipo I) (que no está bien controlado); • Trastornos cardiovasculares preexistentes incluyendo hipertensión grave, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial oclusiva, angina, enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa, cardiomiopatías, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos provocados por la distensión de los canales iónicos); • Trastornos cerebrovasculares preexistentes, aneurisma cerebral, anomalías vasculares incluyendo vasculitis o aterosclerosis. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** El tratamiento con metilfenidato no está indicado en todos los niños con TDAH y la decisión de usar el fármaco debe basarse en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas en relación con la edad de los niños. **Uso a largo plazo (más de 12 meses) en niños y adolescentes.** La seguridad y eficacia del uso de metilfenidato a largo plazo no se ha evaluado de forma sistemática en estudios controlados. El tratamiento con metilfenidato no debe ser y no es necesario que sea indefinido. El tratamiento con metilfenidato generalmente se suspende durante o después de la pubertad. Se debe controlar cuidadosamente y de forma continua a los pacientes con terapia a largo plazo (es decir, más de 12 meses) de acuerdo a las directrices de las secciones 4.2 y 4.4 en cuanto al estado cardiovascular, crecimiento, apetito, aparición o empeoramiento de trastornos psiquiátricos preexistentes. Los trastornos psiquiátricos que hay que controlar se describen a continuación e incluyen (pero no se limitan a estos) tics motores y verbales, comportamiento agresivo u hostil, agitación, ansiedad, depresión, psicosis, manía, delirios, irritabilidad, falta de espontaneidad, pérdida y exceso de perseverancia. El médico que decida utilizar metilfenidato durante períodos prolongados (más de 12 meses) en niños y adolescentes con TDAH debe realizar evaluaciones periódicas de la utilidad del fármaco a largo plazo para ese paciente, manteniendo períodos de prueba sin medicación para evaluar el funcionamiento del paciente sin farmacoterapia. Se recomienda que metilfenidato se suspenda al menos una vez al año para evaluar el estado del niño (preferiblemente durante las vacaciones escolares). Puede ocurrir que la mejoría se mantenga al suspender temporal o permanentemente el fármaco. **Uso en adultos.** El metilfenidato no está autorizado para su uso en adultos con TDAH. No se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. **Uso en pacientes de edad avanzada.** Metilfenidato no debe utilizarse en pacientes de edad avanzada. No se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. **Uso en niños menores de 6 años.** Metilfenidato no debe utilizarse en niños menores de 6 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad. **Estado cardiovascular.** Los pacientes a los que se está considerando administrar un tratamiento con estimulantes deben tener una historia detallada (incluyendo una evaluación de antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca o inexplicada o arritmia maligna) y un examen físico para evaluar la presencia de trastornos cardíacos, y deben someterse a evaluaciones cardíacas especializadas posteriores si los hallazgos iniciales sugieren estos antecedentes o trastornos. Los pacientes que desarrollen síntomas como palpitaciones, dolor opresivo en el pecho, síncope sin explicación, disnea u otros síntomas que sugieran un trastorno cardíaco durante el tratamiento con metilfenidato deben someterse a una evaluación cardíaca especializada inmediata. El análisis de los datos de ensayos clínicos con metilfenidato en niños y adolescentes con TDAH mostró que los pacientes que utilizan metilfenidato pueden experimentar de forma frecuente cambios en la presión arterial diastólica y sistólica de más de 10 mmHg respecto a los del grupo control. Se desconocen las consecuencias clínicas a corto y largo plazo de estos efectos cardiovasculares en niños y adolescentes, pero, por los efectos observados en los datos de ensayos clínicos, no se puede descartar la posibilidad de complicaciones clínicas. Se recomienda precaución al tratar a pacientes cuyo estado médico subyacente se pueda ver afectado por el aumento de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca. Ver sección 4.3 para ver en qué afecciones está contraindicado el tratamiento con metilfenidato. Se debe vigilar cuidadosamente el estado cardiovascular. La presión sanguínea y el pulso se deben registrar en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses. La utilización de metilfenidato está contraindicada en ciertos trastornos cardiovasculares preexistentes, a menos que se disponga de una recomendación de un especialista cardíaco pediátrico (ver sección 4.3 "Contraindicaciones"). **Muerte súbita y anomalías cardíacas estructurales preexistentes u otros trastornos cardíacos graves.** Se ha notificado muerte súbita asociada al uso de estimulantes del sistema nervioso central a las dosis habituales en niños, algunos de los cuales tenían anomalías cardíacas estructurales u otros problemas cardíacos graves. Aunque algunos problemas cardíacos serios pueden aumentar por sí mismos el riesgo de muerte súbita, no se recomienda el uso de medicamentos estimulantes en niños o adolescentes con anomalías cardíacas estructurales conocidas, cardiomiopatía, anomalías graves del ritmo cardíaco, u otros problemas cardíacos graves que puedan suponer un aumento de la vulnerabilidad a los efectos simpaticomiméticos de un medicamento estimulante. **Mal uso y acontecimientos cardiovasculares.** El mal uso de los estimulantes del sistema nervioso central puede estar asociado con muerte súbita y otros efectos adversos cardiovasculares graves. **Trastornos cerebrovasculares.** Ver sección 4.3 para las afecciones cerebrovasculares en las que está contraindicado el tratamiento con metilfenidato. Se debe evaluar en cada visita los signos y síntomas neurológicos de los pacientes con otros factores de riesgo (tales como antecedentes de enfermedad cardiovascular, medicamentos concomitantes que aumenten la presión sanguínea) después de empezar el tratamiento con metilfenidato. La vasculitis cerebral parece ser una reacción idiosincrásica a la exposición de metilfenidato muy rara. Hay poca evidencia para sugerir que se puede identificar a los pacientes con mayor riesgo y la aparición inicial de los síntomas puede ser el primer indicador de un problema clínico subyacente. El diagnóstico temprano, basado en un alto índice de sospecha, puede permitir una rápida retirada del metilfenidato y un rápido inicio de tratamiento. Por lo tanto, se debe considerar este diagnóstico en cualquier paciente que desarrolle nuevos síntomas neurológicos que encajen con un cuadro de isquemia cerebral durante el tratamiento con metilfenidato. Estos síntomas, pueden incluir dolor de cabeza grave, entumecimiento, debilidad, parálisis y problemas con la coordinación, la visión, el habla, el lenguaje o la memoria. El tratamiento con metilfenidato no está contraindicado en pacientes con hemiplejía cerebral. **Trastornos psiquiátricos.** La comorbilidad de los trastornos psiquiátricos en TDAH es frecuente y se debe tener en cuenta al prescribir medicamentos estimulantes. En el caso de que aparezcan síntomas psiquiátricos nuevos o empeoren los trastornos psiquiátricos preexistentes, no se debe administrar metilfenidato a menos que los beneficios superen los riesgos para el paciente. El desarrollo o el empeoramiento de los trastornos psiquiátricos se deben controlar en todos los ajustes de dosis y después, al menos cada 6 meses y en todas las visitas; puede ser adecuado interrumpir el tratamiento. **Empeoramiento de síntomas psicóticos o maníacos preexistentes.** En pacientes psicóticos, la administración de metilfenidato puede empeorar los síntomas de los trastornos de comportamiento y del pensamiento. **Aparición de nuevos síntomas psicóticos o maníacos.** La aparición de nuevos síntomas psicóticos (alucinaciones visuales/táctiles/auditivas y delirios) o maníacos en niños y adolescentes sin una historia previa de enfermedad psicótica o manía pueden deberse al uso de metilfenidato a las dosis habituales. Si aparecen síntomas maníacos o psicóticos, se debe considerar una posible relación causal con metilfenidato y puede ser adecuado suspender el tratamiento. **Comportamiento agresivo u hostil.** El tratamiento con estimulantes puede causar la aparición o el empeoramiento de agresividad u hostilidad. Se debe controlar de cerca a los pacientes tratados con metilfenidato por la aparición o empeoramiento del comportamiento agresivo u hostilidad al inicio del tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita. Los médicos deben evaluar la necesidad de un ajuste de la pauta psicológica en los pacientes que presenten cambios de comportamiento, teniendo en cuenta que puede ser apropiado aumentar o reducir la dosis. Se puede considerar la interrupción del tratamiento. **Tendencia suicida.** Los pacientes en los que aparece una ideación o comportamiento suicida durante el tratamiento por el TDAH deben ser evaluados inmediatamente por su médico. Se debe tener en consideración el empeoramiento de un problema psiquiátrico subyacente y una posible relación causal con el tratamiento con metilfenidato. Puede ser necesario tratar un problema psiquiátrico subyacente y se debe valorar una posible interrupción de metilfenidato. **Tics.** Metilfenidato está asociado a la aparición o empeoramiento de tics motores y verbales. También se ha notificado el empeoramiento del síndrome de Tourette. Se deben evaluar los antecedentes familiares, y una evaluación clínica de los tics o del síndrome de Tourette en los niños debe preceder al uso de metilfenidato. Se debe controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de los tics durante el tratamiento con metilfenidato. El control debe hacerse en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses o en cada visita. **Ansiedad, agitación o tensión.** El metilfenidato está asociado con el empeoramiento de ansiedad, agitación o tensión preexistentes. La evaluación clínica de la ansiedad, agitación o tensión se debe hacer antes de utilizar metilfenidato y se debe controlar con regularidad a los pacientes por la aparición o empeoramiento de estos síntomas durante el tratamiento, en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses o en cada visita. **Formas de trastorno bipolar.** Se debe tener especial cuidado al usar metilfenidato para tratar el TDAH en pacientes con trastorno bipolar comórbido (incluyendo el Trastorno Bipolar Tipo I no tratado u otras formas de trastorno bipolar) por el riesgo de una posible precipitación de un episodio maníaco o mixto en estos pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con metilfenidato, se debe evaluar adecuadamente a los pacientes con síntomas depresivos comórbidos para establecer si tienen riesgo de padecer un trastorno bipolar; esta evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Es fundamental un control continuo y exhaustivo en estos pacientes (ver más arriba "Trastornos psiquiátricos" y sección 4.2). Se deben controlar estos síntomas en los pacientes en cada ajuste de dosis y después, al menos cada 6 meses y en cada visita. **Crecimiento.** Se ha descrito una reducción del aumento de peso corporal y un retraso del crecimiento moderados con el uso prolongado de metilfenidato en niños. Actualmente no se conocen y se están estudiando los efectos de metilfenidato sobre la altura y peso finales. **Se debe controlar el crecimiento durante el tratamiento con metilfenidato: se deben registrar la altura, peso y apetito al menos cada 6 meses en una gráfica de crecimiento.** Puede ser necesario interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no crezcan o aumenten de peso como se espera. **Convulsiones.** Metilfenidato debe utilizarse con precaución en pacientes con epilepsia. Metilfenidato puede reducir el umbral convulsivo en pacientes con antecedentes de convulsiones, en pacientes con alteraciones del EEG previas en ausencia de convulsiones y raramente, en pacientes sin antecedentes de convulsiones y sin alteraciones en el EEG. Si aumenta la frecuencia de las convulsiones o aparecen convulsiones por primera vez, metilfenidato debe suspenderse. **Abuso, mal uso y tráfico.** Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes por el riesgo de abuso, mal uso o tráfico de metilfenidato. Metilfenidato debe utilizarse con precaución en pacientes con dependencia conocida a drogas o alcohol por un riesgo potencial de abuso, mal uso o tráfico. El abuso crónico de metilfenidato puede producir una tolerancia importante y dependencia psicológica, con distintos grados de conducta anormal. Se pueden producir episodios claramente psicóticos, especialmente con el abuso por vía parenteral. Se deben tener en cuenta la edad del paciente, la presencia de factores de riesgo para trastornos de abuso de sustancias (tales como conducta de oposicionista-desafiante o trastorno de conducta y trastorno bipolar comórbidos), el abuso de sustancias previo o actual cuando se decide cursar un tratamiento para el TDAH. Se debe tener precaución en pacientes emocionalmente inestables, tales como aquellos que tengan antecedentes de dependencia de drogas o alcohol, pero que estos pacientes pueden aumentarse la dosis por su propia iniciativa. Para algunos pacientes con alto riesgo de abuso de sustancias, metilfenidato u otros estimulantes pueden no ser adecuados y habrá que valorar un tratamiento con medicamentos no estimulantes. **Retirada.** Se requiere una supervisión cuidadosa durante la retirada del medicamento, ya que esto puede desenmascarar una depresión así como hiperactividad crónica. Algunos pacientes pueden necesitar seguimiento a largo plazo. Se requiere una supervisión cuidadosa durante la retirada del uso abusivo ya que puede aparecer una depresión grave. **Fatiga.** El metilfenidato no debe utilizarse para la prevención o el tratamiento de los estados de fatiga normales. **Elección de la formulación de metilfenidato.** La elección de la formulación del medicamento que contiene metilfenidato debe establecerla el especialista caso por caso y depende de la duración deseada del efecto. **Dopaje.** Este medicamento contiene metilfenidato que puede inducir un falso positivo por anfetaminas en las pruebas de laboratorio, especialmente en el test de immunoensayo. **Insuficiencia renal o hepática.** Se carece de experiencia en el uso de metilfenidato en pacientes con insuficiencia renal o hepática. **Efectos hematológicos.** La seguridad del tratamiento con metilfenidato a largo plazo no se conoce totalmente. En caso de leucopenia, trombocitopenia, anemia u otras alteraciones, incluyendo aquellas que indiquen trastornos renales o hepáticos graves, se debe considerar la interrupción del tratamiento. **Información importante sobre excipientes:** Este medicamento contiene sacarosa: los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Interacción farmacocinética.** Se desconoce la influencia del metilfenidato en las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se administran concomitantemente. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se combine metilfenidato con otros fármacos, especialmente aquellos con un margen terapéutico estrecho. Metilfenidato no se metaboliza por el citocromo P-450 en un grado clínicamente relevante. No se espera que los inductores o inhibidores del citocromo P-450 tengan un efecto importante en la farmacocinética de metilfenidato. Los enantiómeros *dy* /de metilfenidato no inhiben de manera importante el citocromo P-450 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A. Sin embargo, se han notificado casos que indican que el metilfenidato puede inhibir el metabolismo de los anticoagulantes cumarínicos, los anticonvulsivos (como el fenobarbital, la fenitoína o la primidona) y algunos antiadiposivos (tricitólicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Puede ser necesario ajustar la dosis de estos fármacos y vigilar las concentraciones plasmáticas del fármaco (o, en el caso de la cumarina, los tiempos de coagulación) al iniciar o suspender el tratamiento con metilfenidato. **Interacciones farmacodinámicas. Fármacos antihipertensivos.** Metilfenidato puede disminuir la eficacia de medicamentos utilizados para tratar la hipertensión. **Uso con fármacos que aumentan la presión sanguínea.** Se

recomienda precaución al tratar con metilfenidato a pacientes que utilizan cualquier medicamento que también aumente la presión sanguínea (ver también las secciones sobre afecciones cardiovasculares y cerebrovasculares de la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Metilfenidato está contraindicado en pacientes tratados (actualmente o en las 2 semanas anteriores) con inhibidores irreversibles no selectivos de la MAO (ver sección 4.3 Contraindicaciones), por el riesgo de una crisis hipertensiva. **Uso con alcohol.** El alcohol puede exacerbar los efectos adversos sobre el SNC de los fármacos psicoactivos, como metilfenidato. Por tanto, se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento. **Uso con anestésicos halogenados.** Hay un riesgo de aumento repentino de la presión sanguínea durante la cirugía. Si se tiene previsto realizar una cirugía, el tratamiento con metilfenidato no debe usarse en el día de la cirugía. **Uso con agonistas alfa 2 de acción central (por ejemplo, clonidina).** Se han notificado efectos adversos graves, incluyendo muerte súbita con el uso concomitante con clonidina. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad del uso de metilfenidato en combinación con clonidina u otros agonistas alfa 2 de acción central. **Uso con fármacos dopaminérgicos.** Se recomienda precaución al administrar metilfenidato con fármacos dopaminérgicos, incluyendo antipsicóticos. Dado que una de las principales acciones de metilfenidato es aumentar los niveles extracelulares de dopamina, metilfenidato se puede asociar con interacciones farmacodinámicas cuando se administra concomitantemente con agonistas dopaminérgicos directos o indirectos (incluyendo DOPA y antidepresivos tricíclicos) o con antagonistas dopaminérgicos incluyendo antipsicóticos. **4.6 Embarazo y lactancia. Embarazo.** Hay una cantidad limitada de datos relativos a la utilización de metilfenidato en mujeres embarazadas. Se han notificado casos de toxicidad cardiorrespiratoria neonatal, específicamente taquicardia fetal y distrés respiratorio a través de notificaciones espontáneas. Los estudios en animales solo mostraron toxicidad reproductiva a dosis tóxicas maternas (ver sección 5.3). No se recomienda la utilización de metilfenidato durante el embarazo a menos que se haya tomado una decisión clínica de que retrasar el tratamiento pueda suponer un riesgo mayor para el embarazo. **Lactancia.** Se ha encontrado metilfenidato en la leche materna de una mujer tratada con metilfenidato. Hay una notificación de un niño que sufrió una disminución de peso inespecífica durante el período de exposición, pero se recuperó y ganó peso después de que su madre dejara el tratamiento con metilfenidato. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante. Se debe decidir, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer, si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con metilfenidato. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Metilfenidato puede causar mareos, somnolencia y alteraciones visuales incluyendo dificultades de acomodación, diplopia y visión borrosa. Puede tener una influencia moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes de estos posibles efectos y se les debe aconsejar que si se ven afectados por ellos, deben evitar actividades potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** La siguiente tabla muestra todas las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas en los ensayos clínicos y en las notificaciones espontáneas post-comercialización de Equasym y las que se han notificado con otras formulaciones de metilfenidato hidrocloruro. Si las frecuencias de las reacciones adversas de Equasym y de la otra formulación de metilfenidato eran diferentes, se utilizó la frecuencia más alta de las dos bases de datos. Estimación de frecuencias: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/100); poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10000 a <1/1000); muy raras (<1/10000), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **4.9 Sobredosis.** La liberación prolongada de metilfenidato de las formulaciones de acción prolongada se debe tener en cuenta al tratar a pacientes con sobredosis. **Signos y síntomas.** La sobredosis aguda, debida fundamentalmente a la sobreestimulación de los sistemas nervioso central y simpático, puede provocar vómitos, agitación, temblores, hiperreflexia, espasmos musculares, convulsiones (pueden ir seguidas de coma), euforia, confusión, alucinaciones, delirio, psicosis, sudoración, sofocos, cefalea, hiperpirexia, taquicardia, palpitaciones, arritmias cardíacas, hipertensión, midriasis y sequedad de las mucosas. **Tratamiento.** No hay un antídoto específico para la sobredosis de metilfenidato. El tratamiento consiste en proporcionar las medidas de apoyo apropiadas. Se debe proteger al paciente para evitar que se autolesione y de los estímulos externos que pudieran agravar la sobreestimulación ya presente. Si los signos y síntomas no son demasiado graves y el paciente está consciente se puede evacuar el contenido del estómago provocando el vómito o por lavado gástrico. Antes de realizar el lavado gástrico, se deben controlar la agitación y las convulsiones, si las hay, y proteger la vía aérea. Otras medidas de detoxificación del intestino comprenden la administración de carbón activado y de un catártico. En caso de intoxicación grave, se debe administrar una dosis cuidadosamente ajustada de una benzodiazepina antes del realizar el lavado gástrico. Se deben proporcionar cuidados intensivos para mantener una circulación y un intercambio respiratorio adecuados; en casos de hiperpirexia, puede ser necesario utilizar procedimientos externos para bajar la temperatura. No se ha establecido la eficacia de la diálisis peritoneal o de la hemodiálisis extracorpórea para la

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras:	Anemia, leucopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica
Desconocida:	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes:	Reacciones de hipersensibilidad tales como edema angioneurótico, reacciones anafilácticas, inflamación auricular, enfermedad bullar, enfermedades exfoliativas, urticaria, pruritos y erupciones
Trastornos del metabolismo y de la nutrición*	
Frecuentes:	Anorexia, disminución del apetito, reducción moderada en el aumento de peso y altura durante el uso prolongado en niños*
Trastornos psiquiátricos*	
Muy frecuentes:	Insomnio, nerviosismo
Frecuentes:	Anorexia, labilidad emocional, agresividad*, agitación*, ansiedad*, depresión*, irritabilidad, comportamiento anormal, bruxismo
Poco frecuentes:	Trastornos psicóticos*, alucinaciones auditivas, visuales y táctiles*, ira, ideación suicida*, cambios de humor, humor alterado, intranquilidad, lloro, tics*, empeoramiento de tics preexistentes o síndrome de Tourette*, hipervigilancia, trastornos del sueño
Raras:	Manía*, desorientación, trastornos de la libido
Muy raras:	Intento de suicidio (incluyendo suicidio consumado)*, humor depresivo transitorio*, pensamientos anormales, apatía, comportamientos repetitivos, prestar excesiva atención
Desconocida:	Delirios*, trastornos del pensamiento*, estado de confusión, dependencia
Se han descrito casos de abuso y dependencia, con más frecuencia con las formulaciones de liberación inmediata (frecuencia no conocida).	
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea
Frecuentes:	Mareos, discinesia, hiperactividad psicomotora, somnolencia
Poco frecuentes:	Sedación, temblor
Muy raras:	Convulsiones, movimientos coreoateroides, déficit neurológico isquémico reversible, síndrome neuroléptico maligno (SNM; las notificaciones estaban poco documentadas y en la mayoría de los casos los pacientes también recibían otros medicamentos, así que el papel de metilfenidato no está claro).
Desconocida:	Trastornos cerebrovasculares* (incluyendo vasculitis, hemorragias cerebrales, accidentes cerebrovasculares, arteritis cerebral, oclusión cerebral), convulsiones del gran mal*, migraña
Trastornos oculares	
Poco frecuentes:	Diplopia, visión borrosa
Raras:	Dificultades de acomodación visual, midriasis, alteración visual
Trastornos cardíacos*	
Frecuentes:	Arritmia, taquicardia, palpitaciones
Poco frecuentes:	Dolor en el pecho
Raras:	Angina de pecho
Muy raras:	Parada cardíaca, infarto de miocardio
Desconocida:	Taquicardia supraventricular, bradicardia, extrasístole ventricular, extrasístoles
Trastornos vasculares*	
Frecuentes:	Hipertensión
Muy raras:	Arteritis y/u oclusión cerebral, frío en las extremidades, fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Tos, dolor faringolaríngeo
Poco frecuentes:	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, malestar gástrico y vómitos, boca seca
Poco frecuentes:	Estreñimiento
Trastornos hepato biliares	
Poco frecuentes:	Aumento de las enzimas hepáticas
Muy raras:	Función hepática anormal, incluyendo coma hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Alopecia, prurito, erupción, urticaria
Poco frecuentes:	Edema angioneurótico, enfermedad bullar, enfermedades exfoliativas
Raras:	Hiperhidrosis, erupción macular, eritema
Muy raras:	Eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, erupción medicamentosa fija
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Artralgia
Poco frecuentes:	Mialgia, espasmos musculares
Muy raras:	Calambres musculares
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes:	Hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Raras:	Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	
Frecuentes:	Pirexia, retraso del crecimiento durante el uso prolongado en niños*
Poco frecuentes:	Dolor de pecho, fatiga
Muy raras:	Muerte cardíaca súbita*
Desconocida:	Malestar torácico, hiperpirexia
Exploraciones complementarias	
Frecuentes:	Cambios en la presión sanguínea y en el ritmo cardíaco (generalmente aumento)*, disminución de peso
Poco frecuentes:	Murmullo cardíaco*, aumento de las enzimas hepáticas
Muy raras:	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de bilirrubina en sangre, disminución del recuento plaquetario, recuento de glóbulos blancos anormal

***Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

sobredosis de metilfenidato. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Contenido de la cápsula: Esferas de azúcar: Sacarosa; Almidón de maíz; Povidona K29 a K32; Opadry YS-1-7006 claro (hipromelosa, macrogol 400 y macrogol 8000); Dispersión acuosa de etilcelulosa; Sebacato de dibutilo. **Cuerpo de la cápsula:** Gelatina; Dióxido de titanio (E171); Laca de aluminio índigo carmin (E132); 10 mg: Óxido de hierro amarillo (E172); 30 mg: Óxido de hierro rojo (E172); 40 mg: Óxido de hierro amarillo (E172); 50 mg: Índigo carmin (E132), óxido de hierro rojo (E172). **Tinta de impresión blanca:** Goma laca; Propilenglicol; Hidróxido de sodio; Povidona K16; Dióxido de titanio (E171). **Tinta de impresión negra:** Barniz de goma laca al 45% (20% esterificado) en etanol; Propilenglicol; Hidróxido de amonio al 28%; Óxido de hierro negro (E172). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez:** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar por debajo de 25°C. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blister de PVC/Aclar transparente u opaco con tapa de papel de aluminio y revestimiento de sellado de vinilo. **Tamaños de envases:** 10 cápsulas duras de liberación modificada. 28 cápsulas duras de liberación modificada. 30 cápsulas duras de liberación modificada. 60 cápsulas duras de liberación modificada. 100 cápsulas duras de liberación modificada (solo 10 mg y 20 mg cápsulas). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, 5 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda. E-mail: Medinfo@global@shire.com. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Equasym 10 mg: 76061; Equasym 20 mg: 76076; Equasym 30 mg: 76080; Equasym 40 mg: 77163; Equasym 50 mg: 77164; Equasym 60 mg: 77165. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Equasym 10, 20 y 30 mg: Junio 2012. Equasym 40, 50 y 60 mg: Abril de 2013. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Equasym 10, 20 y 30 mg: 03/2012; Equasym 40, 50 y 60 mg: 12/2012. **11. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. **12. PRESENTACIÓN, C.N. Y PRECIO.** Equasym 10 mg, 30 cápsulas duras de liberación modificada. C.N 691359.8, P.V.P IVA 20,98 €. Equasym 20 mg, 30 cápsulas duras de liberación modificada. C.N 691449.6, P.V.P IVA 41,95 €. Equasym 30 mg, 30 cápsulas duras de liberación modificada. C.N 691358.1, P.V.P IVA 47,50 €. Equasym 40 mg, 30 cápsulas duras de liberación modificada. C.N 696899.4, P.V.P IVA 57,01 €. Equasym 50 mg, 30 cápsulas duras de liberación modificada. C.N 696901.4, P.V.P IVA 65,57 €. Equasym 60 mg, 30 cápsulas duras de liberación modificada no se encuentra comercializado en España. Para mayor información diríjase a Shire Pharmaceuticals Ibérica S.L. en el teléfono 91 550 06 91. La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>



55.000
alumnos no pueden equivocarse

En Ediciones Mayo sabemos que para mantener y mejorar la competencia profesional hay que actualizar los conocimientos de manera permanente.

Las herramientas para conseguirlo son múltiples, y Ediciones Mayo pone a su disposición algunas de probada eficacia (cursos, libros, revistas, seminarios, herramientas multimedia...).

Con nosotros y nuestros productos sumará conocimientos.



aula mayo

Aula Mayo acredita tu formación

www.aulamayo.com



Mayo

FORMACIÓN CONTINUADA

www.edicionesmayo.es

Aribau, 185-187, 2ª planta
08021 Barcelona
Tel.: 93 209 02 55 / Fax 93 202 06 43
edmayo@edicionesmayo.es

Condado de Treviño, 9, Local 1
28033 Madrid
Tel.: 91 411 58 00 / Fax 91 515 96 93
mayomad@edicionesmayo.es

OMEGA Kids®

TRATAMIENTO NUTRICIONAL DE LOS SÍNTOMAS DEL TDAH

La suplementación con una combinación de Omega-3 (EPA > DHA) y Omega-6 (GLA) ha demostrado ser eficaz en la mejora de la impulsividad, hiperactividad, falta de atención y problemas de aprendizaje, tanto en los niños con síntomas de TDAH como en los ya diagnosticados.

OMEGAKids® es el "escalón nutricional" para mejorar la concentración, el desarrollo cognitivo y el rendimiento escolar.

AROMA LIMÓN



www.ordesa.es