

# Microbiota de la leche humana en condiciones fisiológicas

J.M. Rodríguez, E. Jiménez, V. Merino, A. Maldonado, M.L. Marín, L. Fernández, R. Martín  
Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Universidad Complutense de Madrid.

## Resumen

La leche materna es una fuente importante de bacterias comensales, mutualistas o probióticas para el intestino infantil. Entre las bacterias predominantes destacan diversas especies de estafilococos, estreptococos y bacterias lácticas. Por tanto, este fluido representa uno de los factores clave en el desarrollo de la microbiota intestinal infantil. El número de especies que coexisten en la leche de una mujer sana suele ser bajo, hecho que explicaría por qué la microbiota intestinal de los lactantes está compuesta por un reducido espectro de especies y por qué el desarrollo de una microbiota más diversa coincide con el inicio del destete. Las bacterias de la leche podrían desempeñar un papel importante en la prevención de enfermedades infecciosas y en la maduración del sistema inmunitario. Algunos estudios recientes indican que al menos una parte de las bacterias comensales existentes en la leche podrían proceder de la microbiota intestinal materna y accederían a la glándula mamaria a través de la ruta enteromamaria.

## Palabras clave

Leche materna, estafilococos, estreptococos, bacterias lácticas, lactobacilos

## Bacteriología de la leche humana

La leche humana ha sido sistemáticamente marginada de los análisis microbiológicos, en contraste con la procedente de vaca, oveja o cabra, cuyo precio está condicionado por su calidad bacteriológica. Ocasionalmente, se ha procedido a la detección y la identificación de bacterias potencialmente patógenas en leche almacenada en bancos, en casos de mastitis o en infecciones neonatales humanas; sin embargo, todavía son muy escasos los estudios sobre la microbiología de la leche humana obtenida de mujeres sanas, lo cual no es de extrañar ya que, hasta hace muy pocos años, se consideraba que este fluido era estéril.

Los datos disponibles hasta la fecha indican que, entre las bacterias que se aíslan con mayor frecuencia, destacan diversas especies de los géneros *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Weissella* y *Leuconostoc*<sup>1-3</sup> (tabla 1). Por especies, destaca *Staphylococcus epidermidis*, tanto en distribución (se encuentra en prácticamente

## Abstract

*Title:* Microbiota of human milk in physiological conditions

Breast milk is an important source of commensal, mutualist or probiotic bacteria for infants' intestines. Among the predominant bacteria, several species of staphylococcus, streptococcus and lactic bacteria stand out. Therefore, that fluid represents one of the key factors in the development of an infant's intestinal microbiota. The number of species that coexist in the milk of a healthy woman tends to be low, which would explain why the intestinal microbiota of breastfed infants is made up of a reduced spectrum of species and why the development of a more diverse microbiota coincides with the start of weaning. The bacteria of the milk could play an important role in the prevention of infectious diseases and in the maturation of the immune system. Certain recent studies show that at least part of the commensal bacteria in the milk could come from the maternal intestinal microbiota and would access the mammary gland via the enteromammary pathway.

## Keywords

Breast milk, staphylococcus, streptococcus, lactic bacteria, lactobacillus

el 100% de las mujeres lactantes sanas) como en lo que respecta a su concentración en dicho fluido (>10<sup>3</sup> unidades formadoras de colonias [UFC]/mL). Por tanto, no es casualidad que en los últimos años se esté poniendo de manifiesto que la presencia de esta especie sea una característica diferencial de las heces de lactantes<sup>4</sup>. Por otra parte, recientemente se ha confirmado que la concentración de lactobacilos y enterococos es significativamente más elevada en la microbiota de lactantes que en la de niños alimentados con fórmulas<sup>5,6</sup>. El hecho de que las bacterias pertenecientes a los citados géneros se puedan aislar fácilmente de leche obtenida en países muy diferentes desde el punto de vista geográfico, socioeconómico y/o cultural, sugiere que su presencia no es un fenómeno aislado sino que, al contrario, se trata de un evento común. Por tanto, sería más justo considerar que tales bacterias no son el resultado de una mera contaminación de la leche, sino que realmente constituyen la microbiota natural de este fluido biológico.

La aplicación de métodos moleculares que no requieren el cultivo de los microorganismos ha confirmado que la leche ma-

TABLA 1

## Especies bacterianas aisladas o detectadas mediante técnicas moleculares en leche de mujeres sanas

<i>Lactobacillus</i>	Otras bacterias lácticas	<i>Staphylococcus</i>	<i>Streptococcus</i>	Otras bacterias grampositivas	Bacterias gramnegativas
<i>L. fermentum</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. bovis</i>	<i>Actinomyces odontolyticus</i>	<i>Acinetobacter johnsonii</i>
<i>L. gasseri</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. mitis</i>	<i>Arthrobacter cummingsii</i>	<i>Bacteroides</i> sp.
<i>L. gastricus</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>S. hominis</i>	<i>S. oralis</i>	<i>Bacillus vietnamiensis</i>	<i>Burkholderia multivorans</i>
<i>L. plantarum</i>	<i>Leuconostoc citreum</i>	<i>S. xylosus</i>	<i>S. parasanguis</i>	<i>Bacillus pumilus</i>	<i>Citrobacter freundii</i>
<i>L. reuteri</i>	<i>Leuconostoc fallax</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. salivarius</i>	<i>Corynebacterium aurimucosum</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>L. rhamnosus</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>S. lugdunensis</i>	<i>S. infantis</i>	<i>Corynebacterium coyleae</i>	<i>Klebsiella milletis</i>
<i>L. salivarius</i>	<i>Pediococcus pentosaceus</i>		<i>S. peroris</i>	<i>Corynebacterium pseudogenitalium</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>L. vaginalis</i>	<i>Weissella cibaria</i>			<i>Gemella haemolysans</i>	<i>Kluyvera cryocrescens</i>
	<i>Weissella confusa</i>			<i>Kocuria kristinae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
				<i>Kocuria rhizophila</i>	<i>Pseudomonas pseudoalcaligenes</i>
				<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Pseudomonas synxanthia</i>
				<i>Paenibacillus amylolyticus</i>	<i>Serratia proteamaculans</i>
				<i>Propionibacterium acnes</i>	
				<i>Propionibacterium granulosum</i>	
				<i>Rothia mucilaginosa</i>	

terna es una buena fuente de estafilococos, estreptococos y bacterias lácticas, pero además ha mostrado que algunas bacterias gramnegativas, como *Escherichia coli*, también están ampliamente difundidas en la leche humana<sup>7</sup>. Esta última observación no es anómala, ya que la microbiota del intestino del lactante suele ser un fiel reflejo de la existente en la leche materna<sup>1,2</sup>, y estudios recientes han revelado que *E. coli* puede encontrarse entre las primeras especies que colonizan el intestino neonatal<sup>8</sup>.

### Papel de las bacterias de la leche materna en la colonización del intestino neonatal

La leche humana es uno de los factores clave en la iniciación y el desarrollo de la microbiota intestinal del neonato, ya que este fluido garantiza un aporte continuo de bacterias durante todo el periodo de lactancia. De hecho, posiblemente se trate de la principal fuente de bacterias para el recién nacido, ya que se estima que un lactante que ingiera aproximadamente 800 mL de leche al día recibe entre  $10^5$  y  $10^7$  bacterias<sup>1,2</sup>. Por tanto, no es de extrañar que la microbiota intestinal del lactante refleje la existente en la leche materna.

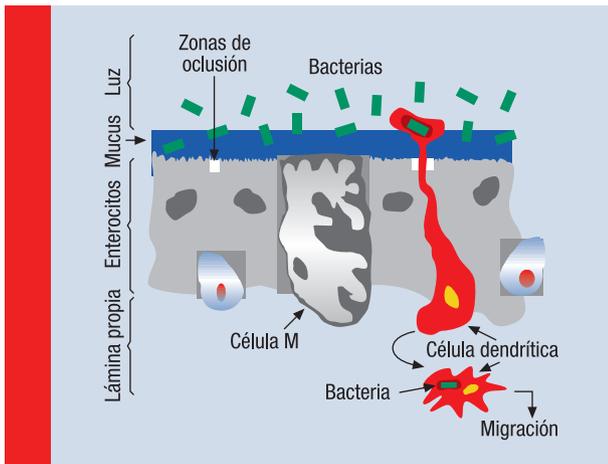
El número de especies bacterianas existentes en la leche de mujeres sanas parece ser bajo<sup>7</sup>. A pesar de ello, existe una gran variabilidad interindividual, de tal manera que la leche de cada mujer tiene una composición bacteriana única, de forma análoga a lo que sucede con la microbiota intestinal de niños y adultos. El predominio de un pequeño número de especies en este fluido podría explicar por qué la microbiota intestinal de lactantes sanos está compuesta por un reducido espectro de especies y cepas. Un estudio entre 112 lactantes suecos ha revelado que, durante los primeros seis meses de vida, el 26% no portaba lactobacilos en su contenido fecal, el 37% portaba una

única cepa, otro 26% portaba dos cepas y el 11% restante portaba tres o más cepas<sup>5</sup>.

La presencia de un espectro bacteriano reducido también podría explicar por qué el desarrollo de una microbiota mucho más diversa coincide precisamente con el inicio del destete<sup>8,9</sup>. La microbiota intestinal infantil está profundamente influenciada por la dieta y, en este sentido, la introducción de alimentos sólidos, junto con la retirada progresiva de la leche, provoca cambios drásticos en su composición<sup>10</sup>. Es probable que este hecho sea el principal responsable de las diferencias observadas entre la microbiota intestinal de los niños que reciben lactancia materna y la de los alimentados con fórmulas infantiles<sup>10,11</sup>. Aunque resulta indudable que en los últimos años se han producido grandes avances en el campo de la nutrición infantil, todavía hay diferencias cuantitativa y cualitativamente significativas entre la leche humana y las fórmulas infantiles.

### Origen de las bacterias aisladas de leche materna

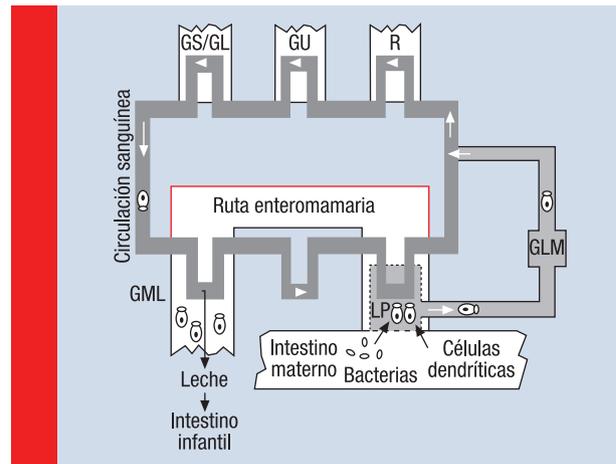
El origen de las bacterias presentes en la leche humana es objeto de controversia. Tradicionalmente, se ha considerado que la colonización del intestino del neonato empezaba durante el parto debido a la contaminación de su cavidad oral con bacterias procedentes de las microbiotas vaginal y/o intestinal de la madre; posteriormente, las bacterias pasarían de la boca del niño al pecho de la madre y, así, contaminarían la leche al ser eyectada. Esta hipótesis ha sido ampliamente aceptada desde los trabajos de Tissier<sup>12</sup>, a pesar de que, sorprendentemente, no hay evidencias científicas que la respalden. De hecho, en los últimos años, se ha constatado que las bacterias lácticas que colonizan inicialmente el intestino neonatal se pueden transmitir de forma vertical entre la madre y el niño mediante la leche materna, incluso en los recién nacidos por



**Figura 1.** Representación esquemática del mecanismo por el que las bacterias comensales del intestino pueden atravesar la barrera epitelial mediante interacción con las células dendríticas

cesárea<sup>2,5,8,13-16</sup>. Todos estos estudios sugieren que la piel de la madre y/o el tránsito por el canal del parto representan, en el mejor de los casos, fuentes minoritarias o insignificantes de bacterias para el intestino del recién nacido.

Globalmente, los estudios recientes sugieren que al menos una parte sustancial de las bacterias comensales existentes en la leche materna podrían proceder de la microbiota intestinal de la madre y accederían al epitelio de la glándula mamaria a través de una ruta interna. Todavía no se conocen con exactitud los mecanismos por los que ciertas bacterias no patógenas podrían atravesar el epitelio intestinal de personas sanas, aunque algunos trabajos han abierto perspectivas realmente interesantes<sup>17-19</sup>. Tradicionalmente se pensaba que las bacterias sólo podían atravesar el epitelio intestinal intacto a través de las células M, unas células epiteliales especializadas que se localizan en las placas de Peyer, pero actualmente se sabe que las células dendríticas existentes en la lámina propia pueden penetrar el epitelio intestinal intacto y captar bacterias directamente de la luz intestinal<sup>17,18</sup>. Más concretamente, las células dendríticas son capaces de abrir las zonas de oclusión entre enterocitos adyacentes, proyectar dendritas al exterior del epitelio y captar células viables, preservando la integridad de la barrera intestinal mediante la expresión de las proteínas que integran las zonas de oclusión (figura 1). Mediante este mecanismo, una bacteria no invasiva fue capaz de llegar al bazo de ratones inoculados por vía oral<sup>17</sup>. En este sentido, se ha puesto de manifiesto la capacidad de translocación de ciertos lactobacilos y enterococos sin causar efectos perjudiciales para el hospedador. Es más, la translocación de lactobacilos en el aparato digestivo de mujeres embarazadas con una placenta completamente normal deriva en la presencia de estas bacterias en el líquido amniótico, un proceso que tiene una clara influencia beneficiosa en el proceso de gestación, ya que se ha asociado a una menor tasa de prematuridad<sup>20</sup>.



**Figura 2.** Acceso de las bacterias comensales intestinales a la leche materna a través de la ruta enteromamaria. GLM: ganglio linfático mesentérico; GML: mucosa de la glándula mamaria lactante; GS/GL: mucosa de las glándulas salivales y lacrimales; GU: mucosa del tracto genitourinario; LP: lámina propia; R: mucosa del tracto respiratorio

Tras unirse a las células dendríticas o macrófagos, las bacterias pueden propagarse a las mucosas distantes de la del aparato digestivo, ya que es bien conocida la circulación de células del sistema inmunitario entre los distintos compartimentos del tejido linfode asociado a mucosas<sup>21</sup>. Una vez estimuladas por la presencia de las bacterias, estas células podrían migrar desde la mucosa intestinal y colonizar las mucosas distantes, como la de los tractos respiratorio y genitourinario, o la de la misma glándula mamaria lactante<sup>21</sup> (figura 2). En este último caso, se establece la ruta enteromamaria, una conexión bien documentada que se establece específicamente durante los últimos meses de gestación y la lactancia. Durante tales periodos, se produce una acumulación selectiva y masiva de células del sistema inmunitario de origen intestinal en la glándula mamaria mediante un proceso regulado por las hormonas lactogénicas<sup>22</sup>. En cualquier caso, estos procesos enteromamarios implican el establecimiento de interacciones específicas entre las células del epitelio intestinal, las bacterias intestinales y las células del sistema inmunitario del tejido linfode asociado a la mucosa intestinal<sup>23,24</sup>.

Además de la capacidad de translocación, las bacterias del intestino materno deberían reunir, al menos, otras dos propiedades para alcanzar primero el epitelio de la glándula mamaria y, después, el intestino del niño: a) capacidad para sobrevivir durante el tránsito por la circulación sistémica, y b) capacidad para sobrevivir durante el tránsito por el aparato digestivo del lactante. Con respecto a la primera propiedad, es interesante señalar que 125 de las 485 cepas de lactobacilos depositadas en la prestigiosa colección PROSAFE (derivada del proyecto de la Unión Europea titulado «Biosafety evaluation of lactic acid bacteria used for human consumption») fueron aisladas originalmente de muestras de sangre humana obtenida, en la ma-

oría de los casos, de individuos sanos<sup>25</sup>. Entre esas 125 cepas se encuentran hasta 16 especies distintas de lactobacilos, incluidas las especies que se aíslan más frecuentemente de leche humana fresca. También resultan ilustrativos los resultados de un estudio-simulacro, cuyo objetivo era la identificación rápida de cualquier bacilo grampositivo existente en la sangre de personas sanas ante un posible episodio de bioterrorismo con *Bacillus anthracis*. Pues bien, entre los 927 aislados identificados, los pertenecientes al género *Lactobacillus* conformaban el cuarto grupo más numeroso, tras *Corynebacterium*, *Bacillus* y *Clostridium*<sup>26</sup>. Por otra parte, todas las bacterias lácticas de leche humana analizadas hasta la fecha han mostrado una elevada supervivencia cuando se exponen a las condiciones existentes durante el tránsito por el tracto gastrointestinal<sup>27-29</sup>.

Aunque, obviamente, serán necesarios más estudios para dilucidar los mecanismos por los que ciertas bacterias de la microbiota intestinal materna pueden colonizar el epitelio de la glándula mamaria, los resultados de los estudios realizados hasta la fecha sugieren que la modulación de la microbiota intestinal de la madre durante el embarazo y la lactancia puede tener un efecto directo en la salud de los lactantes.

## La leche humana como fuente de agentes bioterapéuticos

En los últimos años, los problemas asociados a la difusión de bacterias resistentes a antibióticos de relevancia clínica han conducido a un renovado interés por la bacterioterapia, una práctica que hace uso de bacterias comensales o probióticas para prevenir o tratar la colonización del hospedador por parte de bacterias patógenas, que ha despertado gran interés en el campo de la pediatría<sup>30-33</sup>. Esta estrategia se basa en el principio de exclusión competitiva, según el cual ciertas bacterias no patógenas se imponen sobre las patógenas cuando compiten por el mismo nicho ecológico. En este sentido, es lógico suponer que algunas de las bacterias presentes en la leche materna contribuyen a la prevención de infecciones infantiles; de hecho, su presencia podría ser una de las razones que explicarían por qué la actividad antimicrobiana mostrada por la leche humana recién recolectada se pierde, parcial o totalmente, tras su pasteurización.

La leche materna es el único alimento ingerido por muchos neonatos, un segmento de la población muy sensible a las enfermedades infecciosas, especialmente cuando deben permanecer ingresados en unidades de neonatología durante un tiempo prolongado. Por ello, el aislamiento de bacterias con propiedades beneficiosas para la salud de los niños a partir de leche humana resulta particularmente atractivo para los sectores biomédico y alimentario, ya que, por su propia naturaleza, cumplen algunos de los requisitos generalmente recomendados para las bacterias empleadas como probióticos humanos: origen humano, ingestión infantil prolongada sin efectos adversos y adaptación tanto a mucosas como a sustratos lácteos. Además, tal hallazgo abre nuevas perspectivas sobre el papel

biológico de la lactancia materna. Conviene tener en cuenta que entre las bacterias aisladas normalmente de la leche materna existen algunas especies, como *L. gasseri*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*, *L. fermentum* o *E. faecium*, que se incluyen habitualmente entre las potencialmente probióticas. De hecho, los estudios recientes han revelado que los lactobacilos aislados de leche materna poseen un potencial probiótico similar o superior al de ciertas cepas de lactobacilos de gran difusión comercial, como *L. rhamnosus* GG, *L. casei immunitas* o *L. johnsonii* La1<sup>27,28</sup>.

Las bacterias lácticas desempeñan un papel muy importante en las barreras microbiológicas primarias que se forman en las mucosas con el fin de prevenir infecciones. En general, las bacterias lácticas aisladas de leche materna parecen mostrar un gran potencial para adherirse a las mucosas y/o para producir sustancias antimicrobianas<sup>27,28,34</sup>; se han propuesto algunas cepas como agentes bioterapéuticos para la prevención de infecciones neonatales y mastitis causadas por *Staphylococcus aureus*<sup>1</sup>. Además, otras bacterias de la leche, como estreptococos, estafilococos y *E. coli*, pueden resultar muy útiles para reducir la incidencia de patógenos en neonatos de alto riesgo expuestos a ambientes hospitalarios. Por ejemplo, algunos estreptococos del grupo *Viridans* evitan que cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina puedan colonizar la cavidad oral de los niños<sup>35</sup>. Por otra parte, la presencia de *Streptococcus parasanguis* en la cavidad oral infantil previene el desarrollo de caries y enfermedades periodontales, debido a su antagonismo con las bacterias responsables de tales procesos, como *Streptococcus mutans*<sup>36</sup>. Por lo que respecta a *E. coli*, esta especie comprende cepas patógenas y también comensales; estas últimas son habitantes normales, y con funciones ecológicas relevantes, en las mucosas humanas<sup>37</sup>. De hecho, la cepa *E. coli* Nissle 1917 (O6:K5:H1) es la base de un producto probiótico infantil ampliamente difundido en Alemania y otros países del este de Europa, y diversos estudios han demostrado que su aplicación por vía oral, tanto en niños a término como en prematuros, reduce significativamente el número y la gravedad de las infecciones infantiles<sup>38</sup>.

La lactancia materna exclusiva durante los primeros meses de vida se ha asociado con tasas significativamente más bajas de asma y dermatitis atópica en la población infantil, por lo que esta práctica está muy indicada en niños con una historia de atopía familiar. Las bacterias comensales de la leche materna podrían desempeñar un papel en este efecto protector, ya que se ha descrito que algunos lactobacilos de origen humano pueden prevenir la aparición de atopía mediante diversos mecanismos<sup>39</sup>. Estos autores han descrito que la administración de una cepa exógena de *L. rhamnosus* a embarazadas y lactantes con historia de atopía familiar reduce significativamente el riesgo de padecer este tipo de problemas. Sin embargo, resulta esclarecedor que esta especie (y/u otras especies de lactobacilos estrechamente relacionadas) ya se encuentran de forma natural en la leche materna. También es interesante resaltar que la presencia de estreptococos del grupo *Viridans* (con alta prevalencia en la leche humana) parece constituir una característica

propia del intestino del niño sano, en contraposición con el intestino del niño atópico<sup>40</sup>. Como se ha comentado repetidamente, la leche materna es la principal fuente de bacterias comensales para el intestino del lactante, y se considera que las bacterias intestinales son uno de los estímulos más importantes para el desarrollo del tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal, lo que puede propiciar procesos antinfeciosos y antialérgicos.

## Implicaciones para los bancos de leche

El potencial probiótico de las bacterias presentes en la leche materna debería ser un motivo de reflexión para los bancos de leche. El desconocimiento de la existencia de una microbiota específica en la leche materna ha propiciado que estas entidades desechen las leches que contienen un recuento total de  $10^3$ - $10^5$  UFC/mL, a pesar de que dichas concentraciones se encuentran de forma natural en la leche de prácticamente cualquier mujer sana<sup>1,2</sup>. Además, la mera presencia, a cualquier nivel, de enterococos, estafilococos o bacterias gramnegativas también se considera un elemento inaceptable, ya que se atribuye a una higiene defectuosa o a las contaminaciones de los equipos empleados para su extracción por bacterias con alta prevalencia en los ambientes hospitalarios<sup>41</sup>. Curiosamente, la esterilización de las bombas empleadas para la extracción de la leche no impide la presencia de estas bacterias<sup>42</sup>.

En los últimos años, el empleo de medios de cultivo y de técnicas moleculares ha revelado que tales bacterias son habitantes naturales de la leche materna, por lo que, siguiendo ese criterio, prácticamente ninguna mujer sana debería amamantar a su hijo; por suerte, a las mujeres que amamantan directamente a sus hijos no se les practican cultivos de leche materna. En este sentido, no es de extrañar que hasta un 86% de las muestras de leche extraídas de mujeres chinas sanas deberían ser rechazadas según los criterios de muchos bancos de leche<sup>3</sup>, a pesar de que, en dicho estudio, el empleo de esa leche «presuntamente contaminada» provocó efectos beneficiosos para la salud de los niños que la consumieron, especialmente en comparación con la de aquellos que recibieron fórmulas infantiles. En resumen, en el futuro habrá que tener en cuenta que la leche materna no sólo es un alimento completo desde el punto de vista nutritivo o inmunológico, sino también desde el punto de vista microbiológico. ■

## Bibliografía

- Heikkilä MP, Saris PEJ. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. *J Appl Microbiol*. 2003; 95: 471-478.
- Martín R, Langa S, Reviriego C, Jiménez E, Marín ML, Xaus J, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr*. 2003; 143: 754-758.
- Ng DK, Lee SYR, Leung LCK, Wong SF, Ho JCS. Bacteriological screening of expressed breast milk revealed a high rate of bacterial contamination in Chinese women. *J Hospital Infect*. 2004; 58: 146-150.
- Adlerberth I, Lindberg E, Aberg N, Hesselmar B, Saalman R, Stranegard IL, et al. Reduced enterobacterial and increased staphylococcal colonization of the infantile bowel: an effect of hygienic lifestyle. *Pediatric Res*. 2006; 59: 96-101.
- Ahrné S, Lönnemark E, Wold AE, Aberg N, Hesselmar B, Saalman R, et al. *Lactobacilli* in the intestinal microbiota of Swedish infants. *Microbiol Infect*. 2005; 7: 1.256-1.262.
- Rinne MM, Gueimonde M, Kalliomäki M, Hoppu U, Salminen SJ, Isolauri E. Similar bifidogenic effects of prebiotic-supplemented partially hydrolyzed infant formula and breastfeeding on infant gut microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2005; 43: 59-65.
- Martin R, Heilig HG, Zoetendal EG, Jiménez E, Fernández L, Smidt H, et al. Cultivation-independent assessment of the bacterial diversity of breast milk of healthy women. *Res Microbiol*. 2007; 158: 31-37.
- Favier CF, Vaughan EE, De Vos WM, Akkermans ADL. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. *Appl Environ Microbiol*. 2002; 68: 219-226.
- Hall MA, Cole CB, Smith SL, Fuller R, Rolles CJ. Factors influencing the presence of faecal lactobacilli in early infancy. *Arch Dis Child*. 1990; 64: 185-188.
- Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69: 1.035S-1.045S.
- Harmsen HJM, Wildeboer-Veloo ACM, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30: 61-67.
- Tissier H. Recherches sur la flore intestinale des nourrissons (état normal et pathologique). París: Universidad de París, 1900.
- Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta Pediatr*. 2003; 91: 48-55.
- Matsumiya Y, Kato N, Watanabe K, Kato H. Molecular epidemiological study of vertical transmission of vaginal *Lactobacillus* species from mothers to newborn infants in Japanese, by arbitrarily primed polymerase chain reaction. *J Infect Chemother*. 2002; 8: 43-49.
- Schultz M, Göttl C, Young RJ, Iwen P, Vanderhoof JA. Administration of oral probiotic bacteria to pregnant women causes temporary infantile colonization. *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2004; 38: 293-297.
- Tannock GW, Fuller R, Smith SL, Hall MA. Plasmid profiling of members of the Family *Enterobacteriaceae*, *Lactobacilli*, and bifidobacteria to study the transmission of bacteria from mother to infant. *J Clin Microbiol*. 1990; 28: 1.225-1.228.
- Vázquez-Torres A, Jones-Carson J, Baumler AJ, Falkow S, Valdivia R, Brown W, et al. Extraintestinal dissemination of *Salmonella* by CD18-expressing phagocytes. *Nature*. 1999; 401: 804-808.
- Rescigno M, Urbano M, Valsazina B, Francoloni M, Rotta G, Bonasio R, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nature Immunol*. 2001; 2: 361-367.
- Qutaishat SS, Stemper ME, Spencer SK, Borchardt MA, Opitz JC, Monson TA, et al. Transmission of *Salmonella enterica* serotype typhimurium DT104 to infants through mother's breast milk. *Pediatrics*. 2003; 111: 1.442-1.446.

20. Dasayanake AP, Li Y, Wiener H, Ruby JD, Lee MJ. Salivary *Actinomyces naeslundii* genospecies 2 and *Lactobacillus casei* leves predict pregnancy outcomes. J Periodontol. 2005; 76: 171-177.
21. Roitt I. Essential Immunology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994.
22. Bertotto A, Gerli R, Castellucci G, Scalise F, Vaccaro R. Human milk lymphocytes bearing the gamma/delta T-cell receptor are mostly delta TCS1-positive cells. Immunology. 1991; 74: 360-361.
23. Langa S. Interacciones entre bacterias lácticas, células del epitelio intestinal y células del sistema inmunitario. Desarrollo de modelos *in vitro*. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, 2006 (tesis doctoral).
24. Pérez PF, Dore J, Leclerc M, Lévensse F, Benyacoub J, Serrant P, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? Pediatrics. 2007; 119: 724-732.
25. Vankerckhoven VV, Van Autgaerden T, Huys G, Vancanneyt M, Swings J, Goossens H. Establishment of the PROSAFE collection of probiotic and human lactic acid bacteria. Microbiol Ecol Health Dis. 2004; 16: 131-136.
26. Begier EM, Barrett NL, Mshar PA, Johnson DG, Hadler JL. Connecticut Bioterrorism Field Epidemiology Response Team. Gram-positive rod surveillance for early anthrax detection. Emerg Infect Dis. 2005; 11: 1.483-1.486.
27. Martín R, Olivares M, Marín ML, Fernández L, Xaus J, Rodríguez JM. Probiotic potential of 3 lactobacilli strains isolated from breast milk. J Hum Lact. 2005; 21: 8-17.
28. Martín R, Jiménez E, Olivares M, Marín ML, Fernández L, Xaus J, et al. *Lactobacillus salivarius* CECT 5713, a potential probiotic strain isolated from infant feces and breast milk of a mother-child pair. Int J Food Microbiol. 2006; 112: 35-43.
29. Fernández L, Marín ML, Langa S, Martín R, Reviriego C, Fernández A, et al. A novel genetic label for detection of specific probiotic lactic acid bacteria. Food Sci Tech Int. 2004; 10: 101-108.
30. Cabo T, Ferrer B, Dalmau J. Aspectos preventivos y terapéuticos de los prebióticos y probióticos. Acta Pediatr Esp. 2003; 61: 343-347.
31. Sanz Y, Collado MC, Dalmau J. Contribución de la microbiota intestinal y del género *Bifidobacterium* a los mecanismos de defensa del huésped frente a patógenos gastrointestinales. Acta Pediatr Esp. 2006; 64: 74-78.
32. Rodríguez JM, Dalmau J. Probióticos para el binomio madre-hijo (I). Acta Pediatr Esp. 2007; 65(9): 452-457.
33. Rodríguez JM, Dalmau J. Probióticos para el binomio madre-hijo (II). Acta Pediatr Esp. 2007; 65(5): 513-518.
34. Beasley SS, Saris, PEJ. Nisin-producing *Lactococcus lactis* strains isolated from human milk. Appl Environ Microbiol. 2004; 70: 5.051-5.053.
35. Uehara Y, Kikuchi K, Nakamura T, Nakama H, Agematsu K, Kawakami Y, et al. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> produced by viridans group streptococci may contribute to inhibition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization of oral cavities in newborns. Clin Infect Dis. 2001; 32: 1.408-1.413.
36. Becker MR, Paster BJ, Leys EJ, Moeschberger ML, Kenyon SG, Galvin JL, et al. Molecular analysis of bacterial species associated with childhood caries. J Clin Microbiol. 2002; 40: 1.001-1.009.
37. Grozdanov L, Raasch C, Schulze J, Sonnenborn U, Gottschalk G, Hacker J, et al. Analysis of the genome structure of the non pathogenic probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917. J Bacteriol. 2004; 186: 5.432-5.441.
38. Cukrowska B, Lodínová-Zádníková R, Enders C, Sonnenborn U, Schulze J, Tlaskalova-Hogenova H. Specific proliferative and antibody responses of premature infants to intestinal colonization with non-pathogenic probiotic *E. coli* strain Nissle 1917. Scand J Immunol. 2002; 55: 204-209.
39. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2003; 361: 1.869-1.871.
40. Kirjavainen PV, Apostolou E, Arvola T, Salminen SJ, Gibson GR, Isolauri E. Characterizing the composition of intestinal microflora as a prospective treatment target in infant allergic disease. FEMS Immunol Med Microbiol. 2001; 32: 1-7.
41. Lindemann PC, Foshaugen I, Lindemann R. Characteristics of breast milk and serology of women donating breast milk to a milk bank. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2004; 89: 440F-441F.
42. Tyson JE, Edwards WH, Rosenfeld AM, Beer AE. Collection methods and contamination of bank milk. Arch Dis Child. 1982; 57: 396-398.

# Gelocatil



Apto para todos  
los Públicos

0-3  
años

4-8  
años

A partir  
de 6  
años

A partir  
de 2  
años

NUEVO  
EXO



Paracetamol de fácil dosificación y  
agradable sabor para el niño

Gelos

# Gelocatil Solución Oral frasco    Gelocatil Infantil Solución Oral    Gelocatil 250 mg Comprimidos bucodispersables

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Gelocatil Solución Oral frasco. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Paracetamol (D.C.I.) 650 mg; excipiente c.s.p. 10 ml. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución Oral. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento sintomático del dolor de cualquier etiología de intensidad leve o moderada: cefaleas, neuralgias, odontalgias, dolores menstruales, dolores reumáticos, lumbago, toricolicos, ciática, dolores postoperatorios y del parto. Estados febriles y en las molestias que acompañan al resfriado y a la gripe. **4.2 Posología y forma de administración.** La posología debe ajustarse a la intensidad de los síntomas dolorosos o febriles y a la respuesta del paciente, pudiéndose reducir la dosificación a medida que vaya desapareciendo la sintomatología. Adultos y niños mayores de 10 años: Una toma de 10 a 15, 4 cada 4 a 6 horas, sin exceder de los 4 g de paracetamol (61,6 mg) en 24 horas. Niños de 6 a 10 años: Una toma de 5 ml hasta 4 o 5 veces al día, sin exceder de un total de 5 tomas en 24 horas. La administración se efectuará con el vaso dosificador, con la siguiente equivalencia: 5 ml (325 mg), 10 ml (650 mg), 15,4 ml (1 g). **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al paracetamol. Función hepática gravemente alterada. Pacientes con intolerancia a la fructosa. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Se evaluará la relación beneficio-riesgo del uso continuado del paracetamol en pacientes con trastornos de la función hepática y/o renal, anemia y afecciones cardíacas graves. Los sujetos alcohólicos o debilitados parecen ser más susceptibles a los efectos adversos del paracetamol. **Advertencias sobre excipientes:** Pacientes con intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento, ya que contiene 2,17 g de sorbitol por 10 ml, que aportan un total de 0,54 g de fructosa. Por contener como excipiente macrogol, este medicamento puede causar diarrea. **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.** El consumo habitual de alcohol puede aumentar la probabilidad de que se produzcan lesiones hepáticas. Estas lesiones pueden también producirse con la administración conjunta de medicamentos hepatotóxicos o inductores de enzimas hepáticas. En pacientes tratados con anticoagulantes orales (derivados de la cumarina o de la indandiona), la administración simultánea crónica de dosis elevadas de paracetamol puede aumentar el efecto del anticoagulante oral posiblemente por inhibición hepática de los factores que favorecen la coagulación. Cuando se inicia o intermite una terapia prolongada de paracetamol puede ser necesario un ajuste de la dosificación del anticoagulante basado en un mayor control del tiempo de protrombina. El paracetamol puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas en sangre: aumento biológico de ALT y AST, fosfatasa alcalina, amonaco, bilirrubina, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. **4.6 Embarazo y lactancia.** Embarazo: No se han descrito problemas en humanos, por lo que el paracetamol puede ser prescrito durante todo el embarazo. Sin embargo, aunque no se han realizado estudios controlados, se ha demostrado que el paracetamol atraviesa la placenta, por lo que antes de administrarlo se recomienda valorar su beneficio frente a los posibles riesgos. Más información en datos preclínicos de seguridad. **Lactancia:** No se han descrito problemas en humanos. Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10-15 µg/ml al cabo de 1 o 2 horas de la ingestión. Después de una dosis única de 650 mg de paracetamol no se ha detectado en la orina del lactante ni paracetamol ni sus metabolitos. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.** Sin incidencia. **4.8 Reacciones adversas.** Hepatotoxicidad con dosis altas y en tratamientos prolongados. Raramente puede aparecer una reacción alérgica caracterizada por erupciones cutáneas, urticaria, prurito, que desaparecen al suspender el tratamiento. Excepcionalmente, alteraciones hemológicas como neutropenia o leucopenia. **4.9 Sobredosificación.** Se considera sobredosis de paracetamol, la ingestión de una sola toma en adultos de más de 6 g (92 mg) y de 100 mg por kg de peso en niños. Pacientes con enfermedades hepáticas, en tratamiento con barbitúricos o alcoholismo crónico, pueden ser más susceptibles a la toxicidad de una sobredosis de paracetamol. La sintomatología por sobredosis incluye inicialmente mareos, vómitos, pérdida del apetito, ictericia, fallo renal por necrosis tubular aguda, dolor abdominal. Los signos hepáticos graves, asociados a paracetamol, se manifiestan generalmente a partir del tercer día después de su ingestión. El periodo en el que el tratamiento ofrece mayor garantía de eficacia se encuentra dentro de las 12 horas siguientes a la ingestión de la sobredosis. El tratamiento de una sobredosis consiste inicialmente en aspiración y lavado gástrico, carbón activado vía oral para eliminar el medicamento no absorbido, y administración intravenosa de N-acetilcisteína a dosis adecuadas. Si se manifiesta una insuficiencia renal se practicará hemodiálisis. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Relación de excipientes.** Sacarina sódica, propilenglicol, naranja soluble, macrogol, sorbitol (E-420), p-hidroxibenzoato de metilo y p-hidroxibenzoato de propilo (E-218 y E-216), glicirricato amónico, caramelo de sulfato amónico (E-150-d), ácido cítrico, agua purificada. **6.2 Incompatibilidades.** No se conocen. **6.3 Período de validez.** Caducidad 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No las requiere. **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente.** Frasco de polietileno-ter-ftalato, contenido 200 ml de solución, provisto de un vasio dosificador. **6.6 Instrucciones de uso/manipulación.** Según las preferencias del paciente. La dosis recomendada puede tomarse diluida en agua, leche o zumo de frutas o bien directamente. Utilizar el vasio dosificador para su administración. **6.7 Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización.** Laboratorios GELOS, S.L. - Joan XXIII, 10 - 08950 Espolques de Llobregat (Barcelona). **7. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Nº de registro AEMPS 63.309. **8. FECHA DE APROBACIÓN/ REVISIÓN DEL TEXTO.** Junio 2000. **PRESENTACIÓN Y PVP/IVA.** Frasco con 200 ml, C.N. 901371.4, PVP/IVA 3,25 €. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Sin receta médica. Financiable por la Seguridad Social. V110407-F1.15-C-bis

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Gelocatil Infantil Solución Oral y Gelocatil 250 mg Comprimidos bucodispersables. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Paracetamol (D.O.E.) 100 mg; excipiente c.s.p. 1 ml. **Gelocatil 250 mg Comprimidos bucodispersables.** Paracetamol (D.O.E.) 250 mg; excipiente c.s.p. 1 comprimido. (Ver los excipientes en el apartado 6.1). **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Gelocatil Infantil Solución Oral, Solución Oral. **Gelocatil 250 mg Comprimidos bucodispersables.** Comprimidos bucodispersables. Comprimidos redondos de color blanco. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Gelocatil Infantil Solución Oral. Tratamiento sintomático del dolor de intensidad leve o moderada. Estados febriles. **Gelocatil 250 mg Comprimidos bucodispersables.** Tratamiento sintomático del dolor de cualquier etiología de intensidad leve o moderada: dolores postoperatorios y del parto, dolores reumáticos (artritis, artritis reumatoide), lumbago, toricolicos, ciáticas, neuralgias, dolores musculares, dolores de la menstruación, cefaleas, odontalgias. Estados febriles. **4.2 Posología y forma de administración.** **Gelocatil Infantil Solución Oral.** VIA ORAL.

Estas dosis se pueden repetir con un intervalo mínimo de 4 h, sin exceder de un total de 5 tomas en 24 horas. Puede también establecerse un esquema de dosificación de 10 mg/kg de peso, por toma, con un intervalo mínimo de 4 horas, o bien de 15 mg/kg de peso, por toma, cada 6 horas. **Gelocatil 250 mg Comprimidos bucodispersables.** VIA ORAL. Dejar deshacer el comprimido en la boca antes de ser tragado. Niños: La dosis diaria recomendada de paracetamol es aproximadamente de 60 mg/kg/día, que se reparte en 4 o 6 tomas diarias, es decir 15 mg/kg cada 6 horas ó 10 mg/kg cada 4 horas. Es necesario respetar las posologías definidas en función del peso. La edad del niño en función del peso se da a título informativo. Adultos y niños mayores de 15 años: La dosis máxima diaria no excederá de 4 g. Las tomas deben espaciarse al menos 4 h. Esta presentación es adecuada para su administración a niños. Niños entre 13 y 20 kg de peso (de 2 a 7 años): 1 comprimido por toma, cada 6 horas, hasta un máximo de 4 comprimidos al día. Niños entre 21 y 25 kg de peso (de 6 a 10 años): 1 comprimido por toma, cada 4 horas, hasta un máximo de 6 comprimidos al día. Niños entre 26 y 40 kg de peso (de 8 a 13 años): 2 comprimidos por toma, cada 6 horas, hasta un máximo de 8 comprimidos al día. Niños entre 41 y 50 kg de peso (de 12 a 15 años): 2 comprimidos por toma, cada 4 horas, hasta un máximo de 12 comprimidos al día. **Insuficiencia renal grave:** Cuando se administra paracetamol en casos de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min), se recomienda que el intervalo entre 2 tomas sea como mínimo de 8 horas. **Insuficiencia hepática:** Véase epígrafe 4.3 **Contraindicaciones.** Está contraindicado. **Uso en ancianos:** En pacientes geriátricos se ha observado un aumento de la semivida de eliminación del paracetamol por lo que se recomienda reducir la dosis máxima diaria en un 25%. En alcohólicos crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol. **4.3 Contraindicaciones.** Gelocatil Infantil Solución Oral y Gelocatil 250 mg Comprimidos bucodispersables. Pacientes con hipersensibilidad al paracetamol o a cualquiera de los componentes del medicamento. Pacientes con enfermedades hepáticas (con insuficiencia hepática o sin ella) o hepatitis viral (aumenta el riesgo de hepatotoxicidad). **Gelocatil Infantil Solución Oral.** No administrar a pacientes con intolerancia a la fructosa. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Gelocatil Infantil Solución Oral y Gelocatil 250 mg Comprimidos bucodispersables.** Se debe administrar el paracetamol con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción renal grave (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos renales adversos). La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar daño hepático. Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque solo se manifestaron en menos del 5% de los ensayos. Si el dolor se mantiene durante más de 10 días (5 días para los niños) o la fiebre durante más de 3 días, o empeoran o aparecen otros síntomas, se debe reevaluar la situación clínica. **Gelocatil 250 mg Comprimidos bucodispersables.** No se debe administrar a niños con un peso inferior a 13 kg (menores de 3 años), porque no permite la dosificación de dosis inferiores a 250 mg por toma. Para la administración de las dosis requeridas en este grupo de población se deberán emplear otras presentaciones. Dosis mayores a las recomendadas implican un riesgo hepático grave (ver sección 4.9). **Advertencias sobre excipientes.** **Gelocatil Infantil Solución Oral.** Pacientes con intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento, ya que contiene 100 mg de sorbitol por 1 ml, que aportan un total de 25 mg de fructosa. El amantano puede causar reacciones de tipo alérgico. El macrogol puede causar diarrea. El gelocatil puede provocar a dosis elevadas dolor de cabeza, molestias de estómago y diarrea. **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.** **Gelocatil Infantil Solución Oral y Gelocatil 250 mg Comprimidos bucodispersables.** El paracetamol se metaboliza a nivel hepático, dando lugar a metabolitos hepatotóxicos por lo que puede interactuar con fármacos que utilicen sus mismas vías de metabolización. Dichos fármacos son: **Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina):** La administración durante períodos prolongados de dosis de paracetamol superiores a 2 g/día con este tipo de productos, puede provocar un incremento del efecto anticoagulante, posiblemente debido a una disminución de la síntesis hepática de los factores que favorecen la coagulación. Dada su aparente escasa relevancia clínica a dosis inferiores a 2 g/día, se debe considerar como alternativa terapéutica a la administración de sales de calcio en pacientes con terapia anticoagulante. **Alcohol etílico:** Potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de los productos hepatotóxicos derivados del paracetamol. **Anticovulsivantes (fenitoina, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona):** Disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad en sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático. **Estrógenos:** Disminución de los niveles plasmáticos de paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo. **Duración del asa:** Los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el paracetamol puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática. **Isotiazida:** Disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático. **Lamotrigina:** Disminución del área bajo la curva (20%) y de la vida media (15%) de lamotrigina, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático. **Probenecid:** Puede incrementar ligeramente la eficacia terapéutica del paracetamol. **Propranolol:** El propranolol inhibe el sistema enzimático responsable de la glucuronidación y oxidación del paracetamol. Por tanto, puede potenciar la acción del paracetamol. **Rifampicina:** Aumento del aclaramiento del paracetamol por posible inducción de su metabolismo hepático. **Anticolinérgicos (glicopirronio, propantelina):** Disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por disminución de la velocidad en el vaciado gástrico. **Resinas de intercambio iónico (colestiramina):** Disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino. **Zidovudina:** Puede provocar la disminución de los efectos farmacológicos de la zidovudina por un aumento del aclaramiento de dicha sustancia. **INTERACCIONES CON PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO.** El paracetamol puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas: Sangre: aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amonaco, bilirrubina, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción (interferencia analítica) de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa. **Orina:** pueden aparecer valores falsamente aumentados de metadrenalina y ácido úrico. Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida: el paracetamol, como la bentiromida, se metaboliza también en forma de arilamina, por lo que aumenta la cantidad aparente de ácido paraminobenzoico (PABA) recuperada; se recomienda interrumpir el tratamiento con paracetamol al menos tres días antes de la administración de bentiromida. **Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina:** en las pruebas cualitativas diagnósticas de detección que utilizan nitrosafénol como reactivo, el paracetamol puede producir resultados falsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas. **4.6 Embarazo y lactancia:** **Gelocatil Infantil Solución Oral.** No procede. **Gelocatil 250 mg Comprimidos bucodispersables.** Embarazo: No se han descrito problemas en humanos. Aunque no se han realizado estudios controlados, se ha demostrado que el paracetamol atraviesa la placenta, por lo que se recomienda no administrar paracetamol salvo en caso de necesidad (categoría B de la FDA). **Lactancia:** No se han descrito problemas en humanos. Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 µg/ml (de 66,2 a 99,3 µmoles/l) al cabo de 1 o 2 horas de la ingestión, por parte de la madre, de una dosis única de 650 mg, en la orina de los lactantes no se ha detectado paracetamol ni sus metabolitos. La vida media en la leche materna es de 1,35 a 3,5 horas. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.** **Gelocatil Infantil Solución Oral y Gelocatil 250 mg Comprimidos bucodispersables.** No se ha descrito ningún efecto en este sentido. **4.8 Reacciones adversas.** **Gelocatil Infantil Solución Oral y Gelocatil 250 mg Comprimidos bucodispersables.** Las reacciones adversas del paracetamol son, por lo general, raras (frecuencia estimada >1/10.000, <1/1.000) y muy raras (frecuencia estimada <1/10.000). **Generales.** Raras: Malestar. Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico. **Tracto gastrointestinal.** Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas. Muy raras: Hepatotoxicidad (ictérica). **Metabólicas.** Muy raras: Hipoglucemia. **Hematológicas.** Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica. **Sistema cardiovascular.** Raras: Hipotensión. **Sistema renal.** Muy raras: Púrpura esteril (urina turbia), efectos renales adversos (véase epígrafe 4.4). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **4.9 Sobredosificación.** **Gelocatil Infantil Solución Oral y Gelocatil 250 mg Comprimidos bucodispersables.** La sintomatología por sobredosis incluye mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática. Si se ha ingerido una sobredosis debe tratarse rápidamente al paciente en un centro médico aunque no haya síntomas o signos significativos ya que, aunque éstos pueden causar la muerte, a menudo no se manifiestan inmediatamente después de la ingestión, sino a partir del tercer día. Puede producirse la muerte por necrosis hepática. Asimismo, puede aparecer fallo renal agudo. La sobredosis de paracetamol se evalúa en cuatro fases, que comienzan en el momento de la ingestión de la sobredosis: **FASE I** (12-24 horas): náuseas, vómitos, diaforesis y anorexia. **FASE II** (24-48 horas): mejoría clínica; comienzan a elevarse los niveles de AST, ALT, bilirrubina y protrombina. **FASE III** (72-96 horas): pico de hepatotoxicidad; pueden aparecer valores de 20.000 para la AST. **FASE IV** (7-8 días): recuperación. Puede aparecer hepatotoxicidad. La mínima dosis tóxica (en una sola toma) es de más de 6 g en adultos y más de 100 mg/kg de peso en niños. Dosis superiores a 20-25 g son potencialmente fatales. Los síntomas de la hepatotoxicidad incluyen náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diaforesis, dolor abdominal y diarrea. Si la dosis ingerida fue superior a 150 mg/kg o no puede determinarse la cantidad ingerida, hay que obtener una muestra de paracetamol sérico a las 4 horas de la ingestión. En el caso de que se produzca hepatotoxicidad, realizar un estudio de la función hepática y repetir el estudio con intervalos de 24 horas. El fallo hepático puede desencadenar encefalopatía, coma y muerte. Niveles plasmáticos de paracetamol superiores a 300 µg/ml, encontrados a las 4 horas de la ingestión, se han asociado con el daño hepático producido en el 90% de los pacientes. Este comienza a producirse cuando los niveles plasmáticos de paracetamol a las 4 horas son inferiores a 120 µg/ml o menores de 30 µg/ml a las 12 horas de la ingestión. La ingestión crónica de dosis superiores a 4 g/día pueden dar lugar a hepatotoxicidad transitoria. Los niños pueden sufrir necrosis tubular, y el miocardio puede resultar lesionado. **Tratamiento:** en todos los casos se procederá a aspiración y lavado gástrico, preferentemente en las 4 horas siguientes a la ingestión. Existe un **antídoto específico** para la toxicidad producida por paracetamol: N-acetilcisteína. Se recomiendan 300 mg/kg de N-acetilcisteína (equivalentes a 1,5 ml/kg de solución acuosa al 20%; pH: 6,5), administrados por vía IV durante un periodo de 20 horas y 15 minutos, según el siguiente esquema: **I Adultos.** 1. Dosis de ataque: 150 mg/kg (equivalentes a 0,25 ml/kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), lentamente por vía intravenosa o diluidos en 200 ml de dextrosa al 5%, durante 15 minutos. 2. Dosis de mantenimiento: a) Inicialmente se administrarán 50 mg/kg (equivalentes a 0,25 ml/kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), en 500 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 4 horas. b) Posteriormente, se administrarán 100 mg/kg (equivalentes a 0,50 ml/kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), en 1000 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 16 horas. **II Niños.** El volumen de la solución de dextrosa al 5% para la infusión debe ser ajustado en base a la edad y al peso del niño, para evitar congestión vascular pulmonar. La efectividad del antídoto es máxima si se administra antes de que transcurran 4 horas tras la intoxicación. La efectividad disminuye progresivamente a partir de la octava hora, y es ineficaz a partir de las 15 horas de la intoxicación. La administración de la solución acuosa de N-acetilcisteína al 20% podrá ser interrumpida cuando los resultados del examen de sangre muestren niveles hemáticos de paracetamol inferiores a 200 µg/ml. Efectos adversos de la N-acetilcisteína por vía IV: excepcionalmente, se han observado erupciones cutáneas y anafilaxia, generalmente en el intervalo entre 15 minutos y 1 hora desde el comienzo de la infusión. Por vía oral, es preciso administrar el antídoto de N-acetilcisteína antes de que transcurran 10 horas desde la sobredosificación. La dosis de antídoto recomendada para los adultos es: una dosis inicial de 140 mg/kg de peso corporal, 17 dosis de 70 mg/kg de peso corporal, cada 4 horas. Cada dosis debe diluirse al 5% con una bebida de cola, zumo de uva, de naranja o agua, antes de ser administrada, debido a su olor desagradable y a sus propiedades irritantes o esclerosantes. Si la dosis se vomita en el plazo de una hora después de la administración, debe repetirse. Si resulta necesario, el antídoto (diluido en agua) puede administrarse mediante la intubación duodenal. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Relación de excipientes.** **Gelocatil Infantil Solución Oral.** Sacarina sódica, propilenglicol, macrogol, glicosa (E-422), sorbitol (E-420), p-hidroxibenzoato de metilo y p-hidroxibenzoato de propilo (E-218 y E-216), amantano (E-123), esencia de fresa y framuesa, ácido cítrico, agua purificada. **Gelocatil 250 mg Comprimidos bucodispersables.** Etilexolol, manitol (E-421), crospropovidona, celulosa microcristalina, almidón de maíz, sacarina sódica, glicirricato amónico, aroma de naranja (conteniendo maltodextrina, goma arábiga, gel de sílice y butilhidroxianisoles), bicarbonato sódico, carbonato sódico, ácido cítrico, estearato magnésico y sílice coloidal. **6.2 Incompatibilidades farmacéuticas.** **Gelocatil Infantil Solución Oral y Gelocatil 250 mg Comprimidos bucodispersables.** No se han descrito. **6.3 Período de Validez.** **Gelocatil Infantil Solución Oral.** 5 años. **Gelocatil 250 mg Comprimidos bucodispersables.** 2 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** **Gelocatil Infantil Solución Oral y Gelocatil 250 mg Comprimidos bucodispersables.** No requieren condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** **Gelocatil Infantil Solución Oral.** Frasco de 30 ml de polietileno-ter-ftalato provisto de tapón con precinto inviolable, cierre de seguridad y gotero dosificador. Frasco de 60 ml de polietileno-ter-ftalato provisto de tapón con precinto inviolable, cierre de seguridad. Se incluye dosificador externo de 5 ml. **Gelocatil 250 mg Comprimidos bucodispersables.** 20 comprimidos bucodispersables acondicionados en tira de polietileno/aluminio. **6.6 Instrucciones de uso/manipulación.** **Gelocatil Infantil Solución Oral.** Frasco de 30 ml: Retirar el protector del gotero y abrir el frasco presionando el tapón y girándolo hacia la derecha (en la primera apertura el precinto se romperá). Retirar la cantidad a tomar utilizando el gotero dosificador. Frasco de 60 ml: Abrir el frasco siguiendo las instrucciones indicadas en el tapón (en la primera apertura el precinto se romperá). Introducir la jeringa dosificadora presionando en el orificio del tapón perforado, invertir el frasco y retirar la cantidad a tomar. La jeringa debe lavarse con agua después de cada toma. Según las preferencias del niño, diluir en agua, leche o zumo de frutas o zumo de naranja directamente. **Gelocatil 250 mg Comprimidos bucodispersables.** Se recomienda extraer los comprimidos del envoltorio inmediatamente antes de su administración. Para ello rasgar el envoltorio de aluminio por el corte. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Laboratorios GELOS, S.L. - Joan XXIII, 10 - 08950 Espolques de Llobregat (Barcelona). **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** **Gelocatil Infantil Solución Oral.** Nº de registro AEMPS 57.131. **Gelocatil 250 mg Comprimidos bucodispersables.** Nº de registro AEMPS 66.494. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** **Gelocatil Infantil Solución Oral.** Junio 2001. **Gelocatil 250 mg Comprimidos bucodispersables.** Diciembre 2004. **PRESENTACIÓN Y PVP/IVA.** **Gelocatil Infantil Solución Oral.** Frasco de 30 ml; PVP/IVA 1,78 €, C.N. 999870.7. Frasco de 60 ml; PVP/IVA 3,37 €, C.N. 999871.4. **Gelocatil 250 mg Comprimidos bucodispersables.** 20 comprimidos, PVP/IVA 4,50 €, C.N. 650501.4. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** **Gelocatil Infantil Solución Oral.** Sin receta médica. Financiable por la Seguridad Social. **Gelocatil 250 mg Comprimidos bucodispersables.** Sin receta médica. No financiable por la Seguridad Social (EXO). V1010307-F1.20-44-C-bis

  
**Laboratorios Gelos, S.L.**  
Joan XXIII, 10  
08950 Espolques de Llobregat  
(Barcelona)