

Boletín de la SPAO

SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ANDALUCÍA ORIENTAL



EDITORIAL. HIPOTERMIA EN ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA. - J. UBEROS

ORIGINALES. EFECTO DE UNA FORMULACIÓN DE CRANBERRY PEDIÁTRICA SOBRE LA ADHERENCIA DE E. COLI. J. UBEROS Y COLS.

REVISIONES. VENTILACIÓN DE ALTA FRECUENCIA - J. UBEROS

LEGISLACIÓN. LA RESPONSABILIDAD PENAL DEL MÉDICO - F. MORENO



Boletín de la SPAO

(ISSN: 1988-3420) Órgano de expresión de la
Sociedad de Pediatría de Andalucía Oriental

Editores Jefe

Antonio Muñoz Hoyos
José Uberos Fernández

Editor Asociado

Antonio Molina Carballo

Director honorífico

Gabriel Galdó Muñoz

Consejo editorial

Gabriel Galdó Muñoz
Carlos Ruiz Cosano
María José Miras Baldo
Eduardo Narbona López
Carlos Roca Ruiz
Juan Manuel Fernández García
Emilio José García García
José María Gómez Vida
Francisco Giménez Sánchez
Francisco Javier Garrido Torrecillas
Antonio Muñoz Hoyos
Antonio Molina Carballo
Julio Ramos Lizana
José Miguel Ramón Salguero
Enrique Blanca
Antonio Jerez Calero
Pilar Azcón González de Aguilar
José Maldonado Lozano
Carlos Trillo Belizón
María del Mar Vázquez del Rey
Antonio Bonillo Perales
Adolfo Sánchez Marengo
Carlos Jiménez Álvarez
Ana Martínez-Cañabate Burgos
Francisco Girón Caro
José Murcia García
Emilio del Moral Romero
María Angeles Vázquez López
Victor Bolivar Galiano
Ana María Gómez Vélez

Granada, España
Gran Vía de Colón 21-3º
contacto@spao.info

Normas de Publicación en
http://www.spao.info/Boletin/normas_publicacion.php

Publicación trimestral

CONTENIDOS

Boletín de la SPAO vol 6, 1. 2012

Editorial

Hipotermia moderada en la encefalopatía hipóxico-isquémica del recién nacido. Perspectivas con los cannabinoides sintéticos.

*J. Uberos. Editor Boletín de la SPAO.
Págs. 3-5.*

Originales

Efecto de una formulación de cranberry pediátrica sobre la adherencia de *E. coli*.

J. Uberos, E. Narbona-López, P. Tortosa-Pinto, A. Ruiz-López, A. Segura-Carretero, A. Muñoz-Hoyos. UGC Pediatría. H. Clínico San Cecilio de Granada. Departamento de Química Analítica. Universidad de Granada. Págs. 6-14.

Originales

Actividad pediátrica en una zona de transformación social.

P. Serrano Rodríguez. ZBS de Pinos Puente (Granada). Págs. 15-18.

Revisiones

Ventilación de alta frecuencia.

J. Uberos. UGC Pediatría. H. Clínico San Cecilio de Granada. Págs. 19-29.

Legislación

La responsabilidad penal del médico.

F. Moreno Madrid. UGC Pediatría, Hospital Universitario San Cecilio. Granada. Págs. 30-37.

Cubierta: La ilustración de la portada de este número hace referencia a la representación del macrocosmos según Santa Hildegarda de Bingen. Siglo XIII. Biblioteca pública de Lucca.

Hipotermia moderada en la encefalopatía hipóxico-isquémica del recién nacido. Perspectivas con los cannabinoides sintéticos

José Uberos Fernández
Editor Boletín de la SPAO

Editorial

En los países desarrollados la asfixia perinatal asociada a encefalopatía hipóxico-isquémica se observa en 2-5 casos por cada 1000 nacidos vivos y aproximadamente el 25% de todos los fallecimientos neonatales se relacionan cada año con asfixia perinatal. Una de las principales aportaciones en el conocimiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica es el reconocimiento de que las lesiones cerebrales tras el episodio hipoxico-isquémico continúan varias horas después de la reanimación del recién nacido, durante el periodo de adaptación del recién nacido tras el parto. El aumento del conocimiento de los procesos patológicos que acompañan a la lesión neuronal postasfíctica y de la muerte celular secundaria a la apoptosis, ha permitido desarrollar estrategias para minimizar estas lesiones.

La utilización de la hipotermia como posibilidad de tratamiento en la encefalopatía hipóxica-isquémica, viene estudiándose desde 1960. Su mecanismo de acción incluye disminución de citokinas, disminución de las necesidades metabólicas y prevención de la apoptosis. Los radicales libres están implicados en la señalización de varias vías proinflamatorias, sobre todo durante la fase de reperfusión que sigue a la isquemia. Mecanismos adicionales como la oxidación de hierro libre, hiperoxia, fase de reperfusión y síntesis de óxido nítrico, son responsables de la amplificación del estrés oxidativo, daño tisular con

amplificación de los fenómenos inflamatorios. La infiltración de leucocitos en el cerebro neonatal postasfíctico en respuesta a los mediadores proinflamatorios es un factor que se relaciona con la liberación local de oxígeno y nitrógeno procedentes de radicales libres, citokinas y lípidos bioactivos. Debido al alto contenido lipídico del cerebro y el metabolismo celular acelerado, el cerebro neonatal es particularmente vulnerable al estrés oxidativo y peroxidación lipídica. En S. Perrone y cols. (1), analizan sobre 22 recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica el impacto del tiempo y el tratamiento (normotermia o hipotermia) sobre los dihidroperóxidos totales y proteína C reactiva. Los hidroperóxidos totales y la proteína C reactiva no difieren en cada momento de tiempo entre neonatos en hipotermia. Sin embargo, los valores de proteína C reactiva e hidroperóxidos experimentan un incremento progresivo en las primeras horas de vida en neonatos con normotermia.

La evidencia actual procedente de varios ensayos clínicos multicéntricos (2;3) indican que la hipotermia terapéutica en recién nacidos asfícticos puede mejorar los resultados neurológicos a largo plazo. Fisiopatológicamente se pueden distinguir varias fases durante y tras el episodio hipóxico-isquémico; durante una primera fase coincidente con el insulto hipóxico se identifica un defecto primario de energía

cerebral con edema celular citotóxico, le sigue una fase de reperfusión durante la fase latente, a la que sigue una fase secundaria en la que ocurre hiperperfusión y edema citotóxico secundario, durante esta fase que comienza tras 6-8 horas después del periodo hipóxico, predominan las alteraciones del metabolismo oxidativo y pueden ocurrir convulsiones. Los estudios de seguimiento realizados son consistentes con el hallazgo de que los trastornos del neurodesarrollo tras 1-4 años, se relacionan con la severidad de las alteraciones oxidativas a las 15 horas del episodio hipóxico. Sobre esta base, los datos experimentales sugieren que los pacientes con riesgo de encefalopatía hipóxico-isquémica, inicien el tratamiento con hipotermia antes de 6 horas de vida. El biomarcador clásico en los pacientes expuestos a hipoxia-isquemia son los niveles de lactato y anion gap en cordón umbilical y la necesidad de reanimación intensiva (Apgar < 5 a los 5 minutos). Durante y después de la exposición a la hipoxia-isquemia diversos marcadores bioquímicos se elevan en los fluidos corporales, entre ellos el S100B, enolosa neurona-específica, activina-A, adreno-medulina, IL-1B e IL-6. Los niveles de S100B pueden estar marcadamente incrementados en situaciones retraso del crecimiento intrauterino e hipoxia crónica, infecciones perinatales, parto traumático, parto prematuro y tratamiento materno con glucocorticoides y anestésicos, lo que lo convierten en un marcador inespecífico de la severidad de la hipoxia neonatal. Un reciente metaanálisis muestra que los niveles en líquido cefalorraquídeo de IL-1B, IL-6 a los 3 días de vida son altamente predictivos del grado de afectación en el neurodesarrollo. Diversos autores (4), utilizan como criterio de reclutamiento de tratamiento con hipotermia, un registro EEG de amplitud durante las primeras 6 horas de vida que sugiera depresión grave del EEG. Sin embargo, las evidencias recogidas hasta el presente parecen sugerir que la depresión del EEG en las primeras horas de vida, es insuficiente

para predecir el grado e afectación en el neurodesarrollo (4).

Inevitablemente surge la cuestión de si es posible prolongar el periodo ventana en el que es posible inducir hipotermia sin que se produzcan lesiones neurológicas irreversibles. Puesto que las lesiones secundarias a isquemia-hipoxia neonatal están íntimamente relacionadas con la producción de radicales libres y la apoptosis e inflamación inducida por estas moléculas, la utilización de diversas sustancias con probada utilidad neuro-protectora podrían ser de utilidad. A este respecto diversas moléculas como el topiramato, melatonina o diversos compuestos cannabinoides.

Los endocannabinoides son compuestos liposolubles que se sintetizan en el sistema nervioso central durante los periodos de intensa actividad. La planta Cannabis sativa contiene hasta 60 compuestos directamente relacionados con los endocannabinoides de los que los mas abundantes son N-araquidonil-etanolamida (anandamida) y el 2-araquidonoil-glicerol (2-AG), que es el endocannabinoide predominante durante el periodo fetal.

Los endocannabinoides actúan como mensajeros retrógrados, inhibiendo la liberación de neurotransmisores excitadores e inhibidores del tipo del ácido g-aminobutírico, serotonina, noradrenalina, dopamina, acetilcolina o glutámico, mediante la activación de los receptores CB1 presinápticos. La inhibición de la neurotransmisión glutamérgica es uno de los principales mecanismos implicados en la supervivencia neuronal evitando de esta forma la acumulación masiva de calcio intracelular, nitrógeno y especies reactivas del oxígeno, lo cual podría generar la apoptosis neuronal (5). Los cannabinoides intervienen en un amplio abanico de vías involucradas en el daño cerebral hipóxico-isquémico, pueden inhibir la entrada masiva de calcio, reducen la liberación de glutamato y del factor de necrosis tumoral

alfa (TNF- α), disminuyen la expresión de la oxido nítrico sintetasa inducible (iNOS), inducen hipotermia y ejercen respuestas antioxidantes e inmunomoduladoras.

Estudios con un modelo animal de asfixia perinatal en corderos ha mostrado que la administración del agonista cannabinoide WIN disminuye el daño cerebral en un modelo de asfixia perinatal en corderos, reduciendo la muerte celular retrasada y el daño glial (6). Pellegrini-Gampietro y cols. (7), han sugerido que los endocannabinoides participan en el estímulo isquémico inicial y proponen un papel neurotóxico de algunos endocannabinoides endógenos al observar niveles elevados de 2-AG después de hipoxia en el modelo animal, en este caso los inhibidores de la monoacilglicerol-lipasa podrían tener un papel protector en la isquemia. Se impone por tanto, conocer todos los mecanismos implicados en la modulación del sistema endocannabinoide antes de proponer estas moléculas como alternativa terapéutica a la hipotermia en el manejo del recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica.

encephalopathy. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2010 Oct;15(5):253-60.

5. Alonso-Alconada D, Alvarez A, Alvarez-Granda L, Hilario E. [Therapeutic potential of the endocannabinoid system in perinatal asphyxia]. *Rev Neurol* 2011 Dec 16;53(12):758-64.

6. Alonso-Alconada D, Alvarez FJ, Alvarez A, Mielgo VE, Goni-de-Cerio F, Rey-Santano MC, et al. The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 reduces the initial cerebral damage after hypoxic-ischemic injury in fetal lambs. *Brain Res* 2010 Nov 29;1362:150-9.

7. Pellegrini-Giampietro DE, Mannaioni G, Bagetta G. Post-ischemic brain damage: the endocannabinoid system in the mechanisms of neuronal death. *FEBS J* 2009 Jan;276(1):2-12.

REFERENCIAS

1. Perrone S, Szabó Ms, Bellieni CV, Longini M, Bang M, Kelen D, et al. Whole Body Hypothermia and Oxidative Stress in Babies With Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Pediatric Neurology* 2010 Oct;43(4):236-40.

2. Pfister RH, Soll RF. Hypothermia for the treatment of infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinatol* 2010 Oct;30 Suppl:S82-S87.

3. Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010 Oct;15(5):238-46.

4. Bennet L, Booth L, Gunn AJ. Potential biomarkers for hypoxic-ischemic

Efecto de una formulación de cranberry pediátrica sobre la adherencia de *E. coli*

Jose Uberos¹, E. Narbona-López¹, Pilar Tortosa-Pinto¹, Aida Ruiz-López¹, Antonio Segura-Carretero², Antonio Muñoz-Hoyos¹

1. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. 2. Departamento de química analítica, Facultad de Ciencias. Universidad de Granada. Dirección para correspondencia: Dr. José Uberos. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico San Cecilio, Avda. de Dr. Oloriz s/n. Granada. (eMail: uberosfernandez@terra.es)

Artículo original

RESUMEN

Objetivo. evaluar la bioactividad de una formulación de jarabe de cranberry pediátrica en varias concentraciones sobre *E. coli* P fimbriado. Analizar las modificaciones de la hidrofobicidad de superficie de *E. coli* P fimbriado, su formación de biofilm y su adherencia a superficies de nitrocelulosa tras incubación con extracto de arándano comercial a varias concentraciones.

Métodos. Cultivamos 13 cepas de *E. coli* P fimbriado de diferentes procedencias en medio TSB caldo y CFA agar. Tras incubar una suspensión de bacterias con extracto de arándano a una dilución de 1:100 y 1:1000 se realiza un test de inhibición de la hemaglutinación y se determina la hidrofobicidad de superficie mediante agregación en sulfato amónico (salting out). Se determina la inhibición de formación biofilm por métodos colorimétricos y el porcentaje diferencial de adherencia de *E. coli* a la nitrocelulosa.

Resultados. La hidrofobicidad de superficie de *E. coli* P fimbriado disminuye significativamente tras incubación con jarabe de arándano a varias concentraciones, este efecto no se modifica según se promueva la expresión de fimbrias tipo 1 o P en diferentes medios de cultivo. El porcentaje de adherencia a la nitrocelulosa no se modifica.

Conclusiones. Se constata una inhibición de la hemaglutinación de *E. coli* manosa resistente hasta diluciones finales del jarabe de 1:1000, es decir concentraciones de PAC próximas a los 10 µg/ml que son 1000 veces inferiores a las contenidas en el jarabe. Observamos disminuciones significativas de la hidrofobicidad de superficie de *E. coli* tras su incubación con jarabe de arándano.

Keywords. cranberry syrup, polyphenols; high-performance liquid chromatography (HPLC); mass spectrometry (MS); hydrophobicity

INTRODUCCION

Los arándanos contienen dos componentes químicos que se han implicado en la prevención de la adhesión bacteriana, el monosacárido fructosa y las proantocianidinas (PAC). La fructosa inhibe la adhesión de las fimbrias tipo 1 (manosa sensibles) a las células uroepiteliales. Diversos estudios han demostrado que los PAC de cranberry inhiben la adhesión de *E. coli* P-fimbriado al uroepitelio, con efectos poco relevantes sobre las fimbrias tipo 1 (1;2). *E. coli* es una especie bacteriana con gran diversidad genética, lo que se debe sin duda a su intercambio de material genético

con otras especies bacterianas del tracto gastrointestinal. Algunas cepas de *E. coli* han adquirido atributos de virulencia que le permiten colonizar y adaptarse a distintos nichos biológicos del huésped, así *E. coli* puede observarse como agente responsable de enfermedad gastrointestinal, infección del aparato urinario, sepsis o meningitis neonatal.

La adherencia de *E. coli* a los epitelios se considera el primer paso en el desarrollo de infección, de forma que la relación existente entre su poder patógeno y la capacidad del tejido para fijarla son dos factores de gran importancia para el desarrollo de enfermedad (3). Las cadenas de oligosacáridos que contienen manosa son un rasgo muy frecuente en las oligoproteínas de la superficie de las células, de ahí que muchas bacterias hayan desarrollado fimbrias de adherencia a estas moléculas (fimbrias tipo 1) que pueden bloquearse de forma competitiva con la adición de manosa al medio. Acompañando a la expresión de las fimbrias tipo 1, algunas cepas de *E. coli* expresan una lectina específica (α -Gal(1 \rightarrow 4) β -Gal) asociada con fimbrias P, que median la adherencia específica de *E. coli* a células uroepiteliales (2). Tanto las fimbrias tipo 1 (manosa sensibles) como las fimbrias P (manosa resistentes) de *E. coli* están reguladas por genes localizados en el cromosoma de la bacteria, y su expresión puede verse modificada dependiendo de las características del medio de cultivo o de las características del medio interno del huésped. Algunos autores (4), sugieren que el extracto de *Vaccinium macrocarpon* induce cambios conformacionales en las macromoléculas de superficie de las fimbrias P, reduciendo tanto la longitud como la densidad de las fimbrias. De esta forma, la cambiante expresión de lectinas en la superficie de la bacteria condiciona de un lado la adherencia específica a receptores de las células epiteliales, y de otro la modificación de algunas características físicas de la bacteria (hidrofobicidad) que favorecen o dificultan

su acercamiento a la superficie epitelial y por tanto su adherencia.

La utilidad del extracto de arándano (*Vaccinium macrocarpon*) en la profilaxis de infecciones urinarias se conoce popularmente desde hace más de 100 años (4), pero es durante la última década cuando se van reuniendo evidencias clínicas que permiten demostrar su utilidad (5;6). El aumento de resistencias bacterianas a los antibióticos que obliga a las compañías farmacéuticas a una inversión cada vez mayor en el desarrollo de nuevos antibióticos, hacen el uso del extracto de arándano particularmente atractivo.

Las fimbrias manosa resistentes comparten muchas características previamente relacionadas con factor de colonización antigénico (CFA), más recientemente relacionadas con las fimbrias P. Diversos estudios (2;7;8), demuestran que el extracto de *Vaccinium macrocarpon* inhibe la adherencia de *E. coli* uropatógeno a las células epiteliales, efecto relacionado con la funcionalidad de las fimbrias tipo P (factor de virulencia) y de forma menos importante con las fimbrias tipo 1 (2), se dispone de menos información sobre su efecto sobre las características hidro-fóbicas de *E. coli* y su repercusión en la adherencia de *E. coli* a sustratos inertes.

El objetivo de este estudio fue evaluar tras dilución seriada del jarabe de cranberry e incubación con diferentes cepas *E. coli*, la determinación de su bioactividad y las modificaciones inducidas en la hidrofobicidad de superficie, formación de biofilm y adherencia a la nitrocelulosa de *E. coli*.

MATERIAL Y MÉTODOS

Bacterias.

Se utilizan 9 cepas de *E. coli* uropatógeno aisladas en pacientes con pielonefritis aguda (*E. coli* 695, 787, 471, 472, 593, 595, 760, 629 y 607) y 4 cepas de *E. coli* procedente de la Colección Española de Cultivos Tipo: CECT 424 (F⁻ thr⁻ leu⁻ lacY⁻ mtI⁻ thi⁻ ara gal ton 2 malA xyl. Resistente a fagos T₁, T₂ y T₆.), CECT 4076 (Serovar. O157:H7. Aislada originariamente de colitis hemorrágica) y CECT 417 (SupE44(am). TRNA mutante), CECT 743 (Serovar. O142 K86B:H6. Aislada de niños con diarrea).

Para potenciar la actividad de las fimbrias tipo 1 (9), las cepas se cultivan en medio TSB caldo a 37°C durante 48 horas, se centrifugan a 2000 xg durante 10 minutos y se desecha el sobrenadante, posteriormente se resuspenden en PBS (pH 7.4), este proceso de lavado se repite dos veces. Finalmente se ajusta la suspensión de bacterias a 10⁹ bacterias/ml (DO de 1.0 a 542 nm). Para potenciar la actividad de las fimbrias tipo P, las cepas se incuban durante 16 horas en CFA agar (10), se recogen de la superficie del agar tras lavado con 5 ml de PBS, la suspensión se centrifuga a 2000 xg durante 10 minutos, se desecha el sobrenadante, lavando dos veces, finalmente las bacterias se resuspenden en PBS con manosa al 1% hasta conseguir una concentración de 10⁹ bacterias/ml (DO de 1 a 542 nm).

Hemaglutinación.

Se utiliza sangre de voluntarios con grupo A Rh+, se recoge en tubos con 100 µl de citrato al 3.8%, al que se añade 1 ml de sangre. Para las técnicas de hemaglutinación de las cepas manosa sensibles, la sangre se diluye en una proporción 1:4 con PBS. Para la hemaglutinación de las cepas manosa resistentes se diluye en PBS con methyl- α-D-mannopyranoside 0.1mM. Sobre un pocillo de microplaca con fondo de U, se añaden 50 µl de la suspensión de bacterias y 50 µl de sangre fresca diluida. Los resultados de hemaglutinación son visibles

tras 45-60 minutos a temperatura ambiente.

Jarabe de arándano, procedimientos.

El jarabe de arándano (Urell[®]) fue facilitado por Pharmatoka Lab. (France), se trata de una suspensión del extracto de cranberry Gykacran[®] en jarabe de glucosa. El análisis químico inicial encargado por el laboratorio declara un contenido en proantocianidinas por método DMAC mayor del 18% y mayor del 36% por NP-HPLC. La bioactividad antiadherente frente a *E. coli* comunicada para los lotes de jarabe suministrados equivale a 0.234 mg/ml de proantocianidina A (Rutgers University, New Jersey, USA).

Se realizan diluciones seriadas del jarabe de extracto de arándano en PBS (pH 7.4) a 1:10 y 1:100, se ajusta el pH a 7.0 con NaOH. 100 µl de cada dilución del extracto de arándano se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente en agitador rotatorio con 1 ml de la suspensión de bacterias (DO 1 a 542 nm), de lo que resulta una dilución final aproximada del jarabe de extracto de arándano de 1:100 y 1:1000.

Test de agregación con sulfato amónico.

Se utiliza la técnica descrita por Lindahl M. et al. (11). Brevemente, se preparan soluciones de sulfato amónico con osmolaridades desde 0.2M a 4M, con fosfato sódico 0.002 M como diluyente. A 20 µl de la suspensión de bacterias se añade igual volumen de la solución de sulfato amónico. Se observa la presencia de agregación tras 30 segundos de rotación manual suave a temperatura ambiente sobre portaobjetos. Se anota la concentración mas baja de sulfato amónico que produce agregación visible La agregación con soluciones 4M se interpreta como hidrofobicidad del 0% y la agregación con soluciones 0.2M se interpreta como 95% de hidrofobicidad.

Adherencia a filtros de nitrocelulosa.

Se realiza el procedimiento descrito por Lachica y Zink (12). De forma resumida, una suspensión de bacterias en buffer PUM con sulfato amónico 0.2M (1:2, v:v) se ajusta a 10^5 bacterias/ml (DO 0.6 a 540 nm); se determina la absorbancia inicial (Abs_1), se hacen pasar 3 ml de esta suspensión de bacterias a través de un filtro de nitrocelulosa de 8 μ m de poro (Millipore). Posteriormente se determina la absorbancia del filtrado (Abs_2) y los resultados se expresan como porcentaje de adherencia al filtro de nitrocelulosa.

Determinación del Biofilm.

Se utiliza la técnica descrita por S. Stepanovic y cols. (13). Se incuban las cepas a 37°C, durante 24 h., en tubos de vidrio con 2.5 ml de TSB.

1. Se depositan 0.5 ml del cultivo anterior y 50 mcl de orina de pacientes en tubos eppendorf de 2 ml. Se utiliza como control negativo un tubo eppendorf con igual cantidad de TSB sin inóculo y como control positivo 0.5 ml de la suspensión de bacterias en tubos eppendorf de 2 ml.
2. Se depositan 0.5 ml del cultivo anterior y 50 mcl de jarabe de arándano en diluciones 1:10 y 1:100 en tubos eppendorf de 2 ml. Se utiliza como control negativo un tubo eppendorf con igual cantidad de TSB sin inóculo y como control positivo 0.5 ml de la suspensión de bacterias en tubos eppendorf de 2 ml.

Tras 24 horas de incubación el contenido de cada tubo se aspira cuidadosamente con una pipeta y se lavan los tubos tres veces con 250 mcl de PBS con agitación suave para remover las bacterias no adherentes. Los tubos se secan al aire y se añaden 200 mcl de

metanol al 99% como fijador. Se deja actuar durante 15 minutos, tras este periodo se desecha el sobrante y se dejan secar los tubos al aire. Se añade como colorante 0.2 ml de cristal violeta al 2% de Hucker, que se deja actuar durante 5 minutos, se desecha el sobrante sumergiendo los tubos en una cubeta con agua destilada. Posteriormente se solubilizan las bacterias de cada tubo en 250 mcl de ácido acético al 33%. Se mide la densidad óptica de la suspensión de cada tubo. Ajustamos el cero con ácido acético al 33%. Utilizamos como control negativo la solución de TSB incubada sin inóculo. Los resultados se expresan de la siguiente forma: $OD \leq ODc$: Bacterias no adherentes. $ODc \leq OD \leq 2 \times ODc$: Bacterias ligeramente adherentes. $2 \times ODc \leq OD \leq 4 \times ODc$: Bacterias moderadamente adherentes. $4 \times ODc \leq OD$: Bacterias muy adherentes.

Análisis estadístico.

Se utiliza el paquete estadístico SPSS 15.0 para la realización del test de Friedman y Wilcoxon para comparación entre variables dependientes y el test de Mann-Whitney-Wilcoxon para comparación de variables independientes. Se realiza además un test de concordancia de Kendall entre variables.

RESULTADOS

La composición del jarabe estudiado ya ha sido publicada en trabajos previos (14). Como se puede observar en la Tabla 1, la adición de metil- α -D-mannopyranoside 0.1mM a los hematíes de grupo sanguíneo A, Rh+, no inhibe la hemaglutinación de ninguna de las 13 cepas de *E. coli* utilizadas en el estudio (cepas manosa resistentes).

Tabla 1. Resultado de la prueba de hemaglutinación (A Rh+) para *E. coli*, en cultivo TSB caldo para inducir la expresión de fimbrias tipo 1 y CFA agar para inducir la expresión de fimbrias tipo P.

Cepa <i>E. coli</i>	MS/MR	Haemagglutination TSB broth			Haemagglutination CFA agar		
		Control	Arándano 1:1000	Arándano 1:100	Control	Arándano 1:1000	Arándano 1:100
471	MR	+	+	-	+	+	-
787	MR	+	+	-	+	+	-
753	MR	+	+	-	+	+	-
472	MR	+	+	-	+	+	-
595	MR	+	+	-	+	+	-
760	MR	+	+	-	+	+	-
695	MR	+	+	-	+	+	-
743	MR	+	+	-	+	+	-
424	MR	+	+	-	+	+	-
697	MR	+	+	-	+	+	-
417	MR	+	+	-	+	+	-
4076	MR	+	+	-	+	+	-
629	MR	+	+	-	+	+	-

MS-Mannose sensitive; MR- Mannose resistant.

Tabla 2. Formación de biofilm de *E. coli* en medio de cultivo CFA y TSB.

<i>E. coli</i> cepa	Biofilm Medio de cultivo TSB			Biofilm Medio de cultivo CFA		
	Control	Cranberry 1:1000	Cranberry 1:100	Control	Cranberry 1:1000	Cranberry 1:100
471	2	0	0	2	3	1
787	2	0	1	2	2	3
593	1	0	0	1	1	1
472	2	0	1	3	2	2
595	2	0	0	2	2	1
760	2	0	0	1	2	1
695	3	0	0	1	1	1
743	2	0	0	0	2	2
424	3	1	0	2	3	2
607	2	0	0	1	2	1
417	2	0	0	1	1	1
4076	3	0	0	2	1	2
629	1	0	0	0	1	1

0: OD ≤ ODc: No adherente. 1: ODc ≤ OD ≤ 2 × ODc: Ligeramente adherente. 2: 2 × ODc ≤ OD ≤ 4 × ODc: Moderadamente adherente. 3: 4 × ODc ≤ OD: Muy adherente.

La incubación de las cepas de *E. coli* con cranberry a una concentración final de 1:1000 no inhibe la hemaglutinación, mientras que la incubación con cranberry a una concentración final de 1:100, la inhibe en todos los casos, tanto para cepas cultivadas en TSB caldo, como tras cultivo en CFA agar.

No observamos diferencias en la hidrofobicidad de superficie de *E. coli* tras su cultivo en TSB caldo para potenciar la expresión de fimbrias tipo 1 o su cultivo en CFA agar para aumentar la expresión de fimbrias tipo P, (Z=0.35; pNS). Sin embargo, la incubación de la suspensión de bacterias con cranberry a una concentración final de 1:1000 y 1:100 origina disminuciones significativas, dependientes de la con-

centración de cranberry, de la hidrofobicidad de superficie, tanto tras cultivo en TSB caldo como en CFA agar.

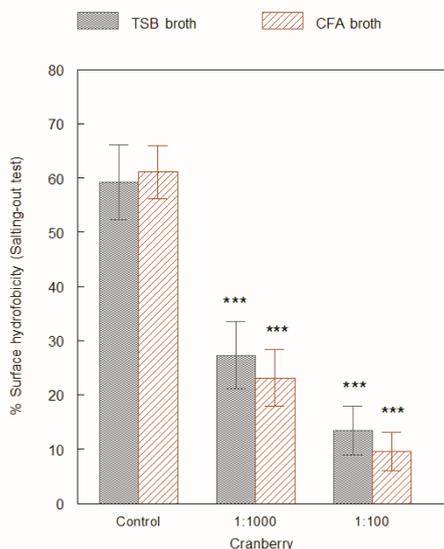


Figura 1. Hidrofobicidad de superficie de *E. coli* tras cultivo en TSB caldo y CFA agar, se observa una disminución estadísticamente significativa después de incubación con extracto de cranberry a una dilución final de 1:1000 y 1:100. Tomado de J. Uberos y cols. 2011 (15).

El porcentaje de adherencia a la nitrocelulosa no se modifica significativamente tras cultivo en medio CFA agar o TSB caldo ($z=0.73$; $p=NS$). En ambos medios de cultivo, *E. coli* no modifica su porcentaje de adherencia a la nitrocelulosa tras incubación durante 20 minutos con extracto de arándano.

Después de un cultivo en caldo CFA, la formación de biofilm se mantuvo sin cambios tras la incubación con jarabe de arándano a una concentración final de 1:1000 o 1:100 ($W = 0,138$, $p = NS$) (Tabla 2). Sin embargo, en medio TSB, la formación de biofilm fue inhibida tras la incubación con el jarabe de arándano ($W = 0,93$, $p < 0,001$), y la formación de biofilm en ausencia de jarabe de arándano fue significativamente mayor después del cultivo en TSB ($Z = 2,31$, $p = 0,02$), como se muestra en la fig. 2.

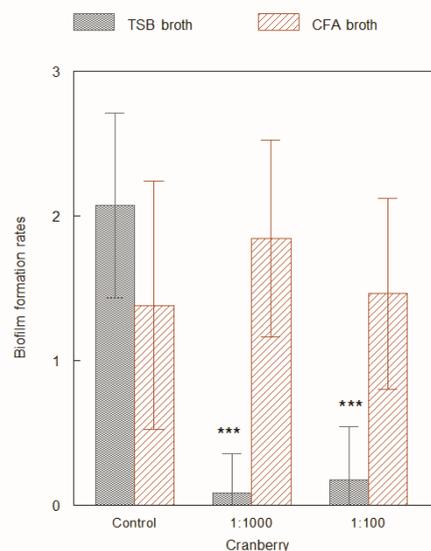


Figura 2. Formación de biofilm de *E. coli* tras cultivo en TSB caldo y CFA agar. Se observa únicamente una disminución significativa en la formación de biofilm tras incubación con cranberry a una dilución de 1:100 y 1:1000. Tomado de J. Uberos y cols. 2011 (15).

El análisis de concordancia de Kendall nos muestra la existencia de concordancia entre los valores de hidrofobicidad de superficie de *E. coli* y porcentaje de adherencia a la nitrocelulosa tras cultivo en medio TSB ($T=0.50$; $p=0.02$), y ausencia de concordancia tras cultivo en medio CFA agar ($T=0.09$; $p=NS$).

DISCUSION

El contenido en PAC del extracto de arándano ensayado es de 9.6 mg/ml, se constata una inhibición de la hema-glutinación de *E. coli* manosa resistente hasta diluciones finales del jarabe de 1:1000, es decir concentraciones de PAC próximas a los 10 $\mu\text{g/ml}$ pueden tener actividad antiadherente frente a las fimbrias P de *E. coli* tras 20 minutos de incubación, al ser la bioactividad del extracto de arándano dependiente del tiempo de incubación y de su concentración en el medio (2).

El primer paso en la colonización de un epitelio por *E. coli*, esta determinado por su propiedad de adherirse a las células del huésped, ésta propiedad esta determinada inicialmente por la carga eléctrica de superficie del microorganismo y su hidrofobicidad de superficie (16); y posteriormente por otros factores como la formación de fimbrias en sus diversos tipos y adhesinas específicas (17-19). J. Miyazaki y cols. (20), han demostrado que las fimbrias tipo 1, P y S no son factores imprescindibles para la adhesión y posterior colonización del epitelio urogenital por *E. coli*, Estas adhesinas se pueden considerar, en general, como rasgos de virulencia de *E. coli* estraintestinal, pero no son imprescindibles para que *E. coli* uropatógeno, de ahí el interés de estudiar en que medida el extracto de arándano afecta propiedades adherentes inespecíficas de *E. coli*. La variable expresión de las fimbrias en una misma cepa de *E. coli* aumenta la probabilidad de adhesión e invasión al uroepitelio (21).

La incubación de *E. coli* con jarabe de extracto de arándanos origina una disminución de la hidrofobicidad de superficie que depende de su concentración e es independiente de la mayor o menor expresión de fimbrias tipo 1 o tipo P. En anteriores estudios (22), pudimos comprobar que la incubación de *E. coli* con algunos antioxidantes, como la vitamina E, originaba disminuciones similares de la hidrofobicidad de superficie y aumentos significativos del porcentaje de adherencia a la nitrocelulosa. Según nuestros resultados, la adherencia de *E. coli* a la nitrocelulosa no se relaciona con la expresión predominante de fimbrias P o tipo 1, y la incubación con extracto de arándano no modifica los porcentajes de adherencia. Sin embargo, en lo que respecta a la hidrofobicidad de superficie, la incubación de *E. coli* con diluciones de extracto de arándano 1:1000, que no inhiben la hemaglutinación mediada por fimbrias tipo P, producen disminuciones

significativas de la hidrofobicidad de superficie y la formación de biofilm de *E. coli*, demostrándose que niveles extremadamente bajos del extracto pueden modificar las propiedades de adhesión inespecífica de *E. coli*.

ACKNOWLEDGEMENTS. Este trabajo esta financiado por el Instituto de Salud Carlos III (Spain).

REFERENCIAS

1. Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N. The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli* in vitro. *Phytochemistry* 2000 May;54(2):173-81.
2. Zafriri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1989 Jan;33(1):92-8.
3. Sellwood R, Gibbons RA, Jones GW, Rutter JM. Adhesion of enteropathogenic *Escherichia coli* to pig intestinal brush borders: the existence of two pig phenotypes. *J Med Microbiol* 1975 Aug;8(3):405-11.
4. Howell AB. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. *Mol Nutr Food Res* 2007 Jun;51(6):732-7.
5. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus GG* drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001 Jun 30;322(7302):1571.
6. Ferrara P, Romaniello L, Vitelli O, Gatto A, Serva M, Cataldi L. Cranberry juice

for the prevention of recurrent urinary tract infections: A randomized controlled trial in children. *Scand J Urol Nephrol* 2009 May 9;1-5.

7. Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N. A-Type proanthocyanidin trimers from cranberry that inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli*. *J Nat Prod* 2000 Sep;63(9):1225-8.

8. Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N. The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli* in vitro. *Phytochemistry* 2000 May 1;54(2):173-81.

9. Blanco M, Blanco J, Blanco JE, Alonso MP, Abalia I, Rodriguez E, et al. [Virulence factors and O serogroups of *Escherichia coli* as a cause of community-acquired urinary infections]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995 Apr;13(4):236-41.

10. Evans DG, Evans DJ, Jr., Tjoa W. Hemagglutination of human group A erythrocytes by enterotoxigenic *Escherichia coli* isolated from adults with diarrhea: correlation with colonization factor. *Infect Immun* 1977 Nov;18(2):330-7.

11. Lindahl M, Faris A, Wadstrom T, Hjerten S. A new test based on 'salting out' to measure relative surface hydrophobicity of bacterial cells. *Biochim Biophys Acta* 1981;677:471-6.

12. Lachica RV, Zink DL. Plasmid-associated cell surface charge and hydrophobicity of *Yersinia enterocolitica*. *Infect Immun* 1984 May;44(2):540-3.

13. Stepanovic S, Vukovic D, Dakic I, Savic B, Svabic-Vlahovic M. A modified microtiter-plate test for quantification of staphylococcal biofilm formation. *Journal of Microbiological Methods* 2000 Apr;40(2):175-9.

14. Iswaldi I, Gómez-Caravaca AM, Arraez-Roman D, Uberos J, Lardón M, Segura-Carretero A, et al. Characterization

by high-performance liquid chromatography with diode-array detection coupled to time-of-flight mass spectrometry of the phenolic fraction in a cranberry syrup used to prevent urinary tract diseases, together with a study of its antibacterial activity. *J Pharm Biomed Anal* 2012;58:34-41.

15. Uberos J, Iswaldi I, Rodríguez-Belmonte R, Segura-Carretero A, Fernández-Puentes V, Molina-Carballo A, et al. Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) changes the surface hydrophobicity and biofilm formation of *E. coli*. *Microbiology Insights* 2011;4(21):27.

16. Ferreirós CM, Criado MT. Expression of surface hydrophobicity encoded by R-plasmids in *Escherichia coli* laboratory strains. *Arch Microbiol* 1984;138:191-4.

17. Ferreirós CM, Criado MT. Adhesive properties associated with the K99 antigen of *Escherichia coli*. *IRCS Medical Science* 1980;10:917-8.

18. Gibbons RJ, Spinell DM, Skobe Z. Selective adherence as a determinant of the host tropisms of certain indigenous and pathogenic bacteria. *Infect Immun* 1976 Jan;13(1):238-46.

19. Gibbons RJ, Hay DI. Adsorbed salivary acidic proline-rich proteins contribute to the adhesion of *Streptococcus mutans* JBP to apatitic surfaces. *J Dent Res* 1989 Sep;68(9):1303-7.

20. Miyazaki J, Ba-Thein W, Kumao T, Obata YM, Akaza H, Hayashi H. Type 1, P and S fimbriae, and afimbrial adhesin I are not essential for uropathogenic *Escherichia coli* to adhere to and invade bladder epithelial cells. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002 Mar 25;33(1):23-6.

21. Wiles TJ, Kulesus RR, Mulvey MA. Origins and virulence mechanisms of

uropathogenic *Escherichia coli*. *Exp Mol Pathol* 2008 Aug;85(1):11-9.

22. Uberos J, Augustin C, Liebana J, Molina A, Munoz-Hoyos A. Comparative study of the influence of melatonin and vitamin E on the surface characteristics of *Escherichia coli*. *Lett Appl Microbiol* 2001 May;32(5):303-6.

Actividad pediátrica en una zona de transformación social

Pedro Serrano Rodríguez

ZBS Pinos Puente (Granada)

Artículo original

RESUMEN

Quiero en este artículo exponer cómo está influenciado mi trabajo por tener declarada en mi zona de influencia una población denominada como Zona con Necesidad de Transformación Social (ZNTS). Para comenzar y para aquellos que no hayáis tenido conocimiento de qué es una ZNTS voy a definir este concepto.

El Servicio Andaluz de Salud toma como base la definición de ZNTS que realiza la Consejería para la Igualdad y el Bienestar Social de la Junta de Andalucía (1):

Las Zonas con Necesidades de Transformación Social de la Comunidad Autónoma Andaluza, definidas como aquellos espacios claramente delimitados, en cuya población concurren situaciones estructurales de pobreza grave y marginación social, y en los que sean significativamente apreciables problemas en las siguientes materias:

- Vivienda, deterioro urbanístico y déficit de infraestructura, equipamiento y servicios públicos.
- Elevados índices de absentismo y fracaso escolar.
- Altas tasas de desempleo junto a graves carencias formativas profesionales.

- Significativas deficiencias higiénico sanitarias.
- Fenómenos de desintegración social.

¿QUÉ REPERCUSIONES TIENE LA DECLARACIÓN DE UN CENTRO DE ATENCIÓN PRIMARIA COMO ZONA DE ACTUACIÓN GEOGRÁFICA PREFERENTE?

El programa del Servicio Andaluz de Salud de intervención en salud en ZNTS pretende, por una parte, sensibilizar a los profesionales sobre los cambios que se deben incorporar para mejorar la accesibilidad a los servicios sanitarios y los resultados en salud de poblaciones en desventaja social. Y, por otra parte, proporcionar, a dichos profesionales, mecanismos de discriminación positiva que faciliten su acceso a un nivel de excelencia profesional.

El Servicio Andaluz de Salud propone para ello un método de trabajo específico [2], cuyas consecuencias son:

- Incorporación de mecanismos de gestión específicos para los Centros de Salud ubicados en ZNTS, orientados a la mejora de aspectos como la organización de los centros, la continuidad asistencial, la coordinación con centros e instituciones o la formación.
- Asesoría, por parte de la Escuela Andaluza de Salud Pública, para la

planificación de la actividad asistencial de los Centros de Salud ubicados en ZNTS, de forma que se acerque a la realidad del entorno.

- Retribuciones específicas a los profesionales de los Centros de Salud ubicados en ZNTS.
- Programa de capacitación y concienciación de profesionales para la intervención en equipo y con población de riesgo.

Para intentar solucionar los problemas que se generan en estas zonas intervienen distintas Consejerías, como Bienestar Social e Igualdad, la Consejería de Salud, Empleo, Educación, Obras Públicas y Vivienda, y Turismo Comercio y Deportes que trabajan de manera integrada e interrelacionada. Delegados de todas estas Consejerías forman parte de la Comisión de Seguimiento de Zonas con necesidad de transformación social.

Además se ha puesto en marcha un plan de formación y actualización de estrategias de intervención dirigidas a profesionales y directivos, así como un foro para profesionales ubicado en la Escuela Andaluza de Salud Pública.

En BOJA nº 31 de 2006 y en resolución RSC de DIRECCION GENERAL DE ASISTENCIA SANITARIA R.SC 1069/06 se identifican aquellas zonas geográficas preferentes para la intervención social en salud, al objeto de desarrollar en ellas un modelo de gestión, seguimiento y evaluación de acciones dirigidas a prevenir y combatir las situaciones de vulnerabilidad y exclusión socio-sanitaria.

Tras esta Resolución la zona de Pinos Puente, queda incluida en las declaradas como ZNTS. Se seleccionaron una serie de profesionales, en los que yo estoy incluido, que hicimos en la EASP un curso de iniciación en esta materia. Después he asistido a varias jornadas de Intervención en Salud y factores de riesgo social, donde

los profesionales implicados aprendemos estrategias y compartimos experiencias de nuestro trabajo en este campo mediante posters y comunicaciones orales y mesas redondas, las últimas realizadas en Punta Umbría en mayo de 2010. Además existe una página webs en la EASP para tener un foro, una comunicación y seguimiento continuo entre los profesionales que trabajamos en estas zonas.

Al principio, el equipo en el centro, nos planteamos hacer un análisis de la población, donde se ve que un alto porcentaje de población es gitana y los barrios declarado como ZNTS (Vista alegre, las cuevas y las Angustias y La Flores) sus principales integrantes son de esta etnia y también ver la problemática de la zona, ayudados por el "Proyecto Socio-dinamizador Andalucía Oriental" de la Empresa Pública del Suelo de Andalucía. Que realizó en el barrio de Cerro Fátima, situado a las afueras de Pinos Puente, que se realizó con la justificación de que todo proceso de intervención requiere de un conocimiento previo y exhaustivo de la realidad con objeto de adaptar las políticas sociales y las metodologías empleadas a las necesidades de la población sobre la que se interviene.

Esto tuvo unas repercusiones, pues había que sensibilizar a todos los profesionales hacia estos colectivos más desfavorecidos fomentando su implicación en él, incorporación de estrategias basadas en el enfoque de riesgo y activación y/o reforzamiento del trabajo interprofesional e intersectorial.

Se realizó un estudio dafo de las fortalezas y debilidades del equipo. Adaptación de la nuestra Cartera de Servicios y se confeccionó un plan de intervención.

En lo referente a Pediatría se realizó las siguientes intervenciones entre otras:

1.- Captación activa de niños mal vacunados en los centros escolares y en domicilios y oportunista en el centro de salud, para conseguir una cobertura vacunal que hoy llega aproximadamente a un 100%. Favoreciendo consulta diaria de vacunas, posibilidad de cita por teléfono o en el centro, coordinado con el programa de control de niño sano. (acto único).

2.- Adaptación de horario de consulta para favorecer el acceso al programa de salud infantil, a esta población, y captación activa oportunista en consulta de cualquier tipo en el centro realizando en ese momento el control correspondiente a niños que no lo tienen hecho.

3.- Cooperación en el Plan de Participación Ciudadana dentro el Acuerdo de Gestión Clínica de estos años:

a) Realizaciones periódicas de charlas y talleres en los centros escolares y guarderías enmarcadas en las zonas de ZNTS, dirigido a madres y padres de estos niños

b) Charlas a las madres que acuden al Centro de Educación Permanente de Adultos que cobran salario social, la mayoría pertenecientes a esta zona.

c) Colaboración con educador intercultural del ayuntamiento. Para fomentar la intervención multidisciplinar en salud escolar y captación activa de niños mal vacunados.

d) Trabajo de colaboración con la Fundación Secretariado Gitano.

-e) Participación en la comisión de "Absentismo escolar".

f) Reunión con responsables/directores de todos los colegios de la ZBS

para presentar nuestro proyecto y fijar objetivos de colaboración.

g) Participación en la comisión de violencia de género del Municipio de Pinos Puente.

h) Participación en los programas de Alimentación saludable, "Sonrisitas" y "Aprende a sonreír"

i) Colaborador de comisiones de mejora del Centro de Salud.

4.- Promoción de la lactancia materna en colaboración con el matrono y la compañera pediatra del centro.

5.- Participación en el proyecto de desarrollo de la acción en Salud (Proyecto RELAS).

Uno de los trabajos que nos propusimos es valorar la lactancia materna comparando el seguimiento en la población perteneciente a la ZNTS en comparación con el resto de población y la asistencia al programa de Educación maternal.

Nuestros objetivos:

- Valorar el porcentaje de la lactancia materna en nuestra zona de influencia comparando población de las ZNTS con el resto de población.
- Poner en marcha estrategias para promover la lactancia materna.
- Exponer los datos de los resultados encontrados.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de cohorte retrospectiva.

- 433 niños, edades 0-15 meses.
- Periodo 2008-2010.
 - ZNTS: 101 niños.
 - No ZNTS: 332 niños.

- Variables evaluables:
 - Lactancia materna / Lactancia artificial.
 - Asistencia a charlas de educación maternal.

Y obtuvimos los siguientes resultados:

- No hallamos diferencias significativas en las proporciones iniciales de lactancia entre las madres que viven en la ZNTS y las del resto de población, pese a la situación económica deprimida de la zona y en contra de las creencias populares de que la población de etnia gitana lactaban mas.
- Las mujeres de las ZNTS prologaron mas su periodo de lactancia.
- Bajo porcentaje de asistencia a educación maternal de las madres de las ZNTS.
- Los motivos de abandono de la lactancia materna son equiparables en los dos grupos, siendo la decisión maternal por sensación de hambre la principal causa.

REFERENCIAS

1. Orden de 1 de febrero de 2006 de la Consejería para la Igualdad y el Binestar Social (BOJA nº 31 de 2006). <http://www.cibs.junta-andalucia.es/igualdadybienestarsocial/export/Zonas...>
2. Torró García-Morato y cols. "Atención a la Salud en Zonas con Necesidades de transformación Social". Dirección General de Asistencia Sanitaria. Servicio Andaluz de Salud. 2004

Ventilación de alta frecuencia en neonatos

Jose Uberos

Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico San Cecilio, Avda. de Dr. Oloriz s/n. Granada. (eMail: uberosfernandez@terra.es)

Artículo de revisión

RESUMEN

La ventilación de alta frecuencia (VAF) es un modo de asistencia respiratoria en los recién nacidos con insuficiencia respiratoria aguda. Su mecanismo de acción difiere de la ventilación mecánica convencional, por lo cual es importante conocer sus características técnicas, modalidades e indicaciones. El presente artículo revisa las principales modalidades de ventilación de alta frecuencia y sus indicaciones en neonatología.

La ventilación de alta frecuencia que ha sido objeto de un espectacular desarrollo en los últimos 15 años, no es un concepto nuevo. La primeras descripciones de esta posibilidad ventilatoria datan de los trabajos de Y. Henderson (1), quien en 1915, observó que los perros jadeantes podían oxigenarse intercambiado un volumen corriente inferior al volumen del espacio muerto. Esta modalidad respiratoria ha sido adoptada por algunas especies de pájaros e insectos, de forma que su frecuencia respiratoria va en sintonía con el batir de las alas, con frecuencias en algunos casos de hasta 4500 ciclos por minuto.

El uso de surfactante ha disminuido la mortalidad neonatal por distres respiratorio; sin embargo, en prematuros ventilados con menos de 1000g la incidencia de enfisema pulmonar y

síndrome de escape aéreo o displasia broncopulmonar continua siendo alta. Dado los bajos volúmenes tidal utilizados en VAF, para evitar estas complicaciones algunos autores han propuesto la ventilación de alta frecuencia como modo de ventilación electivo en el distres respiratorio del recién nacido. A.L. Lampland (2), analizan la indicación electiva de la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) frente a la ventilación convencional (VC) en prematuros con distres respiratorio, seleccionan 15 ensayos clínicos aleatorizados, tan sólo 5 de estos ensayos demuestran mejores resultados pulmonares con el uso de la VAFO, en especial en lo referente a disminución de displasia broncopulmonar. Sin embargo hay que decir que algunos de estos estudios se realizaron en periodos previos a la utilización del surfactante exógeno de forma estandarizada. El ensayo HiFi (3) fue el primer ensayo clínico controlado que compara VAFO y CV en neonatos, y el segundo en número de pacientes reclutados, este ensayo demuestra que no existen diferencias en la mortalidad y displasia broncopulmonar entre modalidades. Además, observa un incremento significativo en la incidencia de hemorragia intraventricular grado 3 y 4 y leucomalacia periventricular en los pacientes ventilados electivamente con VAFO. D.R. Gerstmann y cols (4), estudian en 125 neonatos aleatorizados para recibir VAFO o VC, ajustando por dosis de surfactante y edad gestacional, estos

autores observan que después de surfactante la VAFO reduce de forma significativa la incidencia y gravedad de displasia broncopulmonar. Otro ensayo clínico realizado por Johnson y cols. (5) en 797 prematuros no observa diferencias en la incidencia de hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular entre VAFO y VC. Del análisis de estos ensayos y de un metanálisis posterior publicado por Henderson-Smart DJ y cols. (6), se puede concluir que en el momento actual no existe ninguna evidencia para recomendar el uso electivo de la VAFO en el distres respiratorio del prematuro.

El uso de la VAFO como modalidad ventilatoria de rescate si aporta algunos beneficios sobre la CV continuada en recién nacidos prematuros con distres respiratorio grave (2). La VAFO es superior a la CV en todas aquellas enfermedades pulmonares con compliance disminuida y en aquellos niños con enfermedad pulmonar grave no homogénea, cuando las atelectasias son el componente mas importante de la enfermedad.

De forma general la ventilación de alta frecuencia la podemos definir como aquella modalidad ventilatoria que se caracteriza por utilizar pequeños volúmenes corrientes a una frecuencia respiratoria elevada, disminuyendo las presiones pico y con ello el riesgo de barotrauma. Según el mecanismo que proporciona la alta frecuencia ventilatoria se pueden distinguir tres modalidades, diferenciándose en la forma de generar la alta frecuencia, en los rangos de frecuencia (3-15 Hz), en el tipo de onda (triangular o sinusoidal), en la relación I:E (constante o ajustable) y en la forma de realizar la espiración (activa o pasiva).

1. Ventilación a presión positiva de alta frecuencia (high frequency positive pressure ventilation - HFPPV).
2. Ventilación jet de alta frecuencia (high frequency jet ventilation - HFJV).
3. Oscilación de alta frecuencia (high frequency oscillation - HFO).

1. Ventilación de alta frecuencia con presión positiva (HFPPV).

Técnica similar a la ventilación mecánica convencional, en la que un interruptor de flujo genera ondas de presión positiva a una frecuencia de 1-2 Hz, generando un volumen corriente de 3-4 ml/kg. Esta técnica requiere el uso de tubuladuras no distensibles y puede ser desarrollada con numerosos ventiladores mecánicos convencionales, incluido en Babylog 8000. Esta modalidad de ventilación se propuso a comienzos de la década de los 80 para el manejo del distres respiratorio grave del neonato, pero rápidamente perdió protagonismo con el desarrollo de la ventilación de alta frecuencia jet y oscilatoria.

Los efectos circulatorios de la ventilación con presión positiva intermitente están estrechamente ligados con la presión intratorácica media que precisa. Surge por tanto la controversia entre la física y la fisiología en el manejo de estos pacientes. De esta necesidad surge un sistema de ventilador que utiliza una válvula neumática para generar flujos y picos de presión ciclados por tiempo a frecuencias entre 60-150 resp./min. Esta modalidad ventilatoria fue descrita por Oberg y Sjostrand en 1969 (7), para intentar evitar las fluctuaciones de la tensión arterial como respuesta a las fluctuaciones del volumen torácico y el reflejo del seno carotídeo en pacientes críticos. Estos autores observaron que

frecuencias respiratorias entre 60-110 resp./min con tiempos inspiratorios muy cortos, de hasta 0.1 sg., con volúmenes tidal de 3-4 ml/Kg conseguían una presión intratraqueal y transpulmonar baja. El cociente I/E es de 1:3-3.5, pero la espiración es pasiva, depende de la elasticidad de los pulmones, con distensión de las vías áreas pulmonares sanas, de forma que puede existir riesgo de atrapamiento aéreo.

Las principales características de la ventilación con HFPPV son (7):

- Frecuencias respiratorias entre 60-110/min y un ratio I:E inferior a 0.3.
- Pequeños volúmenes tidal y presión media en vía aérea bajas con presiones transpulmonares bajas y mayor aumento de la capacidad residual funcional que la ventilación convencional con IPPV
- Presión intratraqueal positiva e intrapleural negativa durante todo el ciclo respiratorio.
- Menos repercusiones circulatorias que la ventilación convencional.
- Desaceleración del flujo inspiratorio sin meseta final en la inspiración.
- Distribución mas eficiente del gas en el pulmón que la ventilación convencional.

Existen antecedentes de utilización de esta modalidad ventilatoria en recién nacidos prematuros con membrana hialina, consiguiéndose menores picos de presión en vía aérea (8).

2. Ventilación de alta frecuencia con jet (VAFJ).

En esta modalidad ventilatoria se introduce gas a alta presión de forma intermitente en la porción alta o media de la tráquea. Se crea un pulso de gas a través de la interrupción intermitente de un

solenioide, generando un alto flujo de gas transmitido hacia las vías aéreas. Por lo general, proporciona volúmenes corrientes menores que el espacio muerto anatómico y se utiliza frecuentemente en combinación con ciclos dados por un ventilador convencional. La espiración es pasiva, dependiendo de la retracción elástica del pulmón y de la parrilla costal del paciente, tal como ocurre durante la ventilación mecánica convencional. El respirador de alta frecuencia Bunnell Life Pulse compatibiliza la ventilación de alta frecuencia jet con la ventilación convencional.



Figura 1. Life Pulse HFJV. (Cortesía de Bunnell, Inc., Salt Lake City, UT.)

Se utiliza un tubo endotraqueal estándar. El adaptador se coloca fácilmente en el extremo proximal del tubo endotraqueal. Así, no se requiere reintubación del paciente.

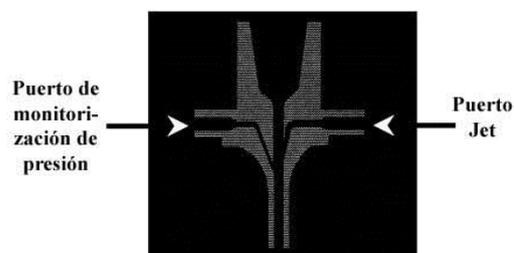


Figura 2. Representación esquemática para el adaptador para uso con el respirador Life Pulse jet. (Cortesía de Bunnell, Inc., Salt Lake City, UT).

La VAFJ es utilizada en tándem con un ventilador convencional. El ventilador jet se utiliza para proporcionar sobre todo ventilación, mientras que el ventilador convencional proporciona presión positiva al final de espiración (PEEP), flujo parcial y ocasionalmente respiraciones de suspiro. La ventilación es ajustada fijando la frecuencia de VAFJ, la presión máxima y el tiempo inspiratorio. Las frecuencias varían de 240 a 660 respiraciones por minuto ó 4 a 11 Hz. El tiempo inspiratorio jet por default es 0.02 segundos y rara vez se cambia. La relación inspiración/espiración es alterado cambiando la frecuencia HFJV. La fijación de presión máxima da lugar a una respiración o a una amplitud entregada. El tamaño de la respiración es la diferencia entre la presión inspiratoria máxima de VAFJ (PIP) y la PEEP ó delta P (D P). Las presiones medidas en el adaptador de tubo endotraqueal son fijadas por el operador y servocontroladas por el ventilador.

Durante VAFJ, como en la VC, la espiración es pasiva debido al vaciamiento pulmonar. La oxigenación con VAFJ es controlada sobre todo ajustando la PEEP y subsiguientemente la presión media en vía aérea (PMVA) en el ventilador convencional junto con la FiO_2 inspirada. El ventilador convencional puede también ser utilizado para proporcionar de respiraciones de suspiro simultáneamente con las respiraciones de alta frecuencia, generalmente a frecuencias lentas de 2 a 10 respiraciones por minuto.

Como con la VC, la PMVA durante VAFJ es el promedio de las presiones aplicadas y del tiempo inspiratorio (Ti) y del tiempo espiratorio (Te) aplicados:

$$PMVA = [(VAFJ \text{ PIP} \times Ti) + (PEEP \times Te)]$$

dividido por ciclo de tiempo, donde PIP es la presión inspiratoria máxima, Ti es el tiempo inspiratorio de VAFJ, PEEP es la presión peak al fin de espiración y Te es el tiempo espiratorio de VAFJ. Si se utilizan

respiraciones convencionales, también se agregan a la ecuación de PMVA.

La PIP se consigue en función de la presión del flujo de gas. La diferencia entre la PIP y la PEEP es la presión delta que representa el volumen de gas generado por cada impulso de alta frecuencia. El volumen tidal es proporcional a la presión delta y en esta modalidad ventilatoria igual o mayor al espacio muerto (2 a 5 ml/Kg). Generalmente se comienza con una frecuencia de 6-7 Hz (rango 4-11 Hz). El tiempo inspiratorio generalmente utilizado es de 0.02 sg (rango 0.02 - 0.034 sg), incrementos mayores pueden originar atrapamiento aéreo. El índice I:E es dependiente de la frecuencia, como el tiempo inspiratorio no se modifica por debajo de 0.02 sg, frecuencias altas aumentan el riesgo de atrapamiento aéreo. Así, ventilando a 11 Hz el índice I:E es de 1:3.5, ventilando a 7 Hz el índice I:E es de 1:6. Por tanto debemos saber que esta indicado disminuir la frecuencia (4-6 Hz) en presencia de escape aéreo (neumotórax), para minimizar el atrapamiento aéreo o para mejorar la hipocapnia resultado de una hiperventilación. Por el contrario, aumentamos la frecuencia (8 a 11 Hz) para aumentar la ventilación alveolar en pacientes con hipercapnia, para mejorar la oxigenación a expensas de aumentar el volumen tidal y acortar el tiempo espiratorio.

3. Ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VAFO).

Esta modalidad ventilatoria genera frecuencias entre 300-3000 ciclos/min. Fue descrita inicialmente por Lucken-Heimer quien demostró que la presión transtraqueal oscilatoria permitía un intercambio gaseoso efectivo en animales de experimentación. Esta técnica ventilatoria también se conoce como ventilación por difusión. La VAFO es una modalidad ventilatoria que consigue una ventilación alveolar adecuada utilizando volúmenes tidal (V_t) muy bajos, iguales o

Tabla 1. Diferencias entre HFJV y HFOV.

	Frecuencia	I/E	Ti	Onda	Espiración	VC
VAFJ	4-11 Hz	1:11 a 1:3	0.02 s	Puntiaguda	Pasiva	Necesaria
VAFO	3-15 Hz	1:2 a 1:1	0.1-0.02 s	Cuadrada	Activa	No necesaria

VC: Ventilación convencional; VAFJ: Ventilación de alta frecuencia jet; VAFO: Ventilación de alta frecuencia oscilatoria; Ti: Tiempo inspiratorio; I/E: Inspiración/Espiración

inferiores a los de espacio muerto (V_d) (< 2,5 ml/kg) a frecuencias muy por encima de las fisiológicas (más de 3Hz/ min) (1 Hz = 60 ciclos/min). La VAFO consigue un efectivo intercambio de anhídrido carbónico (CO_2) y oxígeno (O_2) con menores picos de presión a nivel alveolar, mínimas variaciones en las presiones y en los volúmenes de ventilación, manteniendo los pulmones con un volumen relativamente constante, por encima de su capacidad funcional residual gracias a la aplicación de una presión media en vía respiratoria estable, minimizando los efectos de volutrauma y atelectrauma (9).

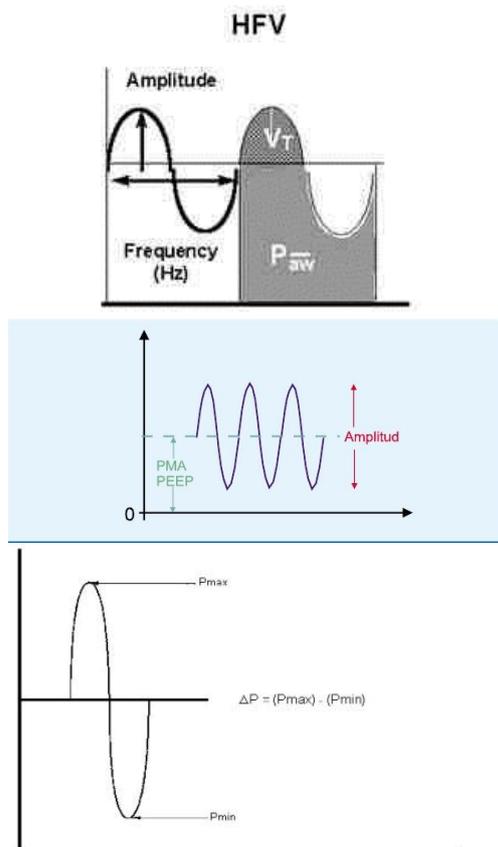


Figura 3. Definición de la presión delta ΔP ($\Delta P = PIP - PEEP$) durante la VAFO.

La generación de la VAFO se realiza por tres mecanismos: oscilación de membrana (Sensor Medics), pistones o interrupción de flujo (Babylog 8000plus).

La repercusión hemodinámica durante la VAFO es inferior a la generada por la VC, debido a los escasos cambios en los volúmenes pulmonares y menores presiones pico que se generan.

La eliminación de CO_2 con frecuencias inferiores a 3 Hz se relaciona proporcionalmente con el volumen minuto suministrado ($V_t \times Fr$), con frecuencias mayores de 3 Hz la eliminación de CO_2 (VCO_2) es una función de la fórmula $V_t^a \times Fr^b$; donde los valores de a están comprendidos entre 1.5-2.2 y los valores de b entre 0.75 y 1.2. El V_t se ajusta modificando la amplitud o Δp , que regula la diferencia entre la presión máxima y mínima de los ciclos (Figura 3). Se empleará la amplitud necesaria para conseguir un V_t adecuado en cada momento (habitualmente entre 1,5 y 2 ml/kg) en el Babylog 8000 plus.

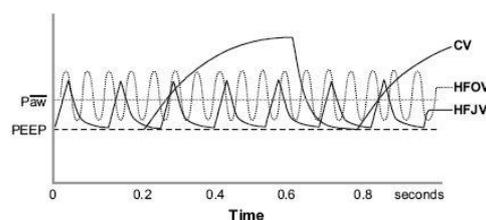


Figura 4. Ondas de la ventilación convencional (VC), VAFO y VAFJ). Obsérvese que la VAFO oscila entorno a la presión media de la vía aérea (PMVA), en tanto la VAFJ retorna a la línea basal al final de la espiración. El pico de presión con VC es mayor que con alta frecuencia.

Las indicaciones de la VAFO en el recién nacido son:

- Fracaso de la ventilación convencional. Definido como presión arterial de O_2 (PaO_2) < 50

mmHg y/o $PCO_2 > 55$ mmHg con frecuencias respiratorias > 60 resp./min y $FiO_2 > 0,8$ que precisen presiones de pico (PIP) > 18 cmH₂O para los recién nacidos con peso al nacimiento < 750 g o PIP > 20 cmH₂O para los de peso al nacimiento entre 750 y 999 g o PIP > 25 cmH₂O para el grupo con peso al nacimiento entre 1.000-1.499 g o PIP > 28 cmH₂O para el grupo con peso al nacimiento superior a 1.499 g. Valores de $PaCO_2$ más elevados pueden ser tolerables si el pH se mantiene por encima de 7,25. En recién nacidos con enfermedad de la membrana hialina se suele definir la situación de fracaso de VC cuando ésta se presenta después de una dosis inicial de surfactante.

- Escape aéreo grave. Las complicaciones de escape aéreo pulmonar se mantienen en la VAFO con igual frecuencia a las que se producen en VC; al usar altas PMVA se debe procurar evitar las zonas extremas de la curva presión-volumen, pues una PMVA en la región baja produciría desreclutamiento y atelectasias en que el daño pulmonar se desarrolla por trauma directo por inflación y retracción repetida de vía aérea y alvéolos, estimulación de la respuesta inflamatoria pulmonar, inhibición del surfactante por hipoxemia local, sobreexpansión compensadora de otras áreas por el encogimiento del pulmón; y en las zonas de alta PMVA se originaría sobreinflación y volutrauma, en que se produce daño por acumulación de líquido, degradación del surfactante, hipoxia y rotura mecánica.
- Hemorragia pulmonar.
- Hipertensión pulmonar persistente. Con fracaso de la CV (I. oxigenación > 20 ; IO = (PMVA x FiO_2) / PaO_2).

- Hernia diafragmática congénita

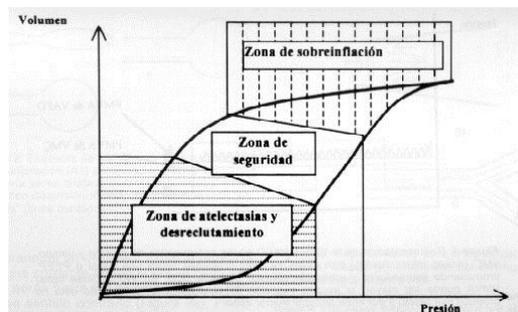


Figura 5. Zonas de riesgo en un pulmón con síndrome de distres respiratorio agudo. Tomado de Froese: *Crit. Care Med.* 1987; 25: 906-5.

CONTRAINDICACIONES DE LA VAFO

La ventilación de alta frecuencia tiene contraindicaciones médicas y éticas. Dentro de las primeras, se considera que la VAFO está contraindicada relativamente en las enfermedades obstructivas del pulmón: la aspiración meconial ligera o moderada sin hipertensión pulmonar asociada, la displasia broncopulmonar y la bronquiolitis, que puede ser causada en neonatos y lactantes, por el virus respiratorio sincitial. La contraindicación se debe a que con este modo de ventilación existe siempre el riesgo de que se produzca una sobredistensión pulmonar, que podría agravar aún más al paciente.

Desde el punto de vista ético no parece adecuado emplearla en los pacientes con malformaciones incompatibles con la vida, ni en los recién nacidos de muy bajo peso con hemorragia intraventricular grado 4, pues en ellos se reportan elevadas tasas de letalidad y secuelas en su neurodesarrollo.

Requisitos de monitorización del paciente con VAFO

- Presión venosa central (PVC).
- Presión arterial invasiva.

- Monitorización gasométrica (arterial discontinuo, transcutáneo, o intravascular continuo).
- Rx de tórax a los 30' de inicio.

RESPIRADOR BABYLOG 8000PLUS DRAGER

El respirador Babylog 8000 Plus de Drager permite la ventilación de alta frecuencia por oscilometría para pacientes con un peso corporal de hasta unos 2 kg. El Babylog 8000 libera un flujo continuo inspiratorio elevado (max 30 l/min) y genera oscilaciones cambiando rápidamente la válvula espiratoria. La espiración activa es proporcionada con un sistema Venturi tipo jet.

Puede ser combinada con IPPV/IMV o CPAP. La VAFO combinada con IMV permite un lavado periódico del espacio muerto, la presión media en la vía aérea con esta modalidad es mayor que la PEEP/VAFO pero permite un reclutamiento alveolar mas rápido. La pausa tras la embolada deberá facilitar un tiempo suficiente para la exhalación y para evitar el "Airtrapping" (atrapamiento de aire). Como norma se deben programar 3 ciclos por minuto y una PIP 2-5 cmH₂O por debajo de la programada en VC. El beneficio de las respiraciones de IMV, probablemente es debido a la apertura de unidades de pulmón colapsado, para lograr mayores „volúmenes de reclutamiento“.



Figura 6. Respirador Babylog 8000 Plus

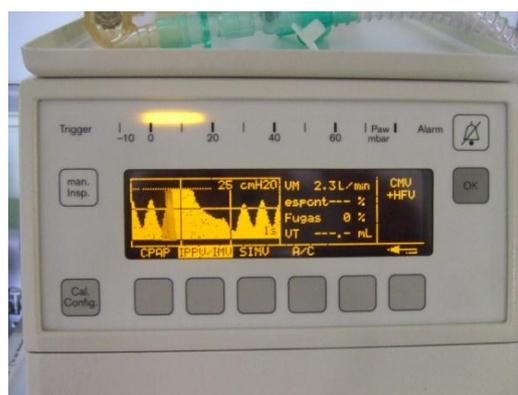
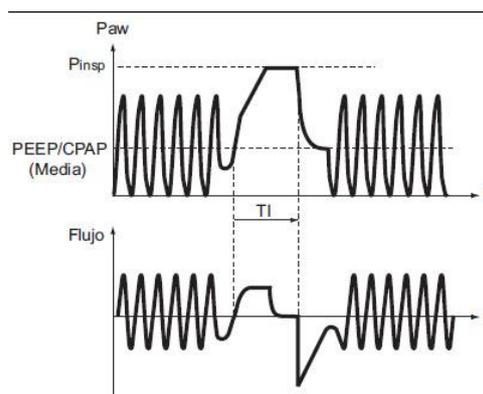


Figura 7. HFVO con CMV en el respirador Babylog 8000 Plus.

1. *Frecuencia.* En el Babylog la FR óptima está entre 5 y 10 Hz. Como guía orientativa deben utilizarse de entrada 9-10 Hz para recién nacidos con peso al nacimiento inferior a 1.000 g; entre 7-9 Hz hasta los 2.000 g.
2. *Amplitud.* En el Babylog, entre el 30 y el 50 % para conseguir un Vt de 1,5-2 ml/kg. La amplitud se ajusta en la escala relativa de 0 a 100 %, hasta que se alcance la presión deseada o se establezcan los volúmenes tidal respiratorios deseados. Si fuera necesario subir mucho la amplitud, debe valorarse reducir la frecuencia, ya que con amplitudes superiores al 60-70% apenas incrementa el Vt.
3. *Vt.* Entre 1,5-2,5 ml/kg en el Babylog 8000.
4. *PMVA.* 1-2 cmH₂O superior a la que tenía en CV para el fracaso de la CV o la misma para el escape aéreo. La MAP se ajusta con el control de PEEP.

5. *Tiempo inspiratorio.* En el Babylog no hay posibilidad de cambiarlo, ya que la relación I:E es automática.

Se utilizarán tubuladuras de alta frecuencia y lo más cortas posible para optimizar el rendimiento del respirador. La PMVA no se intentará bajar hasta que la FiO_2 descienda por debajo de 0.4. Hasta valores de 10 cmH_2O , los incrementos de la PMVA condicionan aumentos del V_t ; por encima de 10 cmH_2O los incrementos de la PMVA influyen poco en el V_t , que se modifica más con los aumentos de amplitud. Por tanto, para disminuir el pCO_2 se debe aumentar el V_t , bien aumentando la presión media de la vía aérea si esta por debajo de 10, aumentando la amplitud o disminuyendo la frecuencia para mejorar el rendimiento del oscilador. Se procederá a la retirada de VAFO cuando la FiO_2 requerida sea inferior a 0.4 y la presión media en vía aérea sea inferior a 8 cmH_2O . La VAFO induce apnea si conseguimos situaciones de normocapnia, por lo que la sedación puede no ser necesaria.

RESPIRADOR SENSOR MEDICS 3100A

El modelo **Sensormedics 3100A** es un ventilador de alta frecuencia oscilatoria, con exhalación totalmente activa, controlado electrónicamente, especialmente diseñado para pacientes neonatales y pediátricos de hasta 35 Kg. Su uso en recién nacidos está aprobado por la FDA desde 1991.



Figura 8. Respirador Sensor Medics 3100A.

El montaje del respirador Sensor Medics 3100 debe hacerse teniendo en cuenta los siguientes pasos:

1. Colocación de la membrana del oscilador
2. Colocación de las tubuladuras (todo el circuito íntegro viene junto)
3. Conectar el humidificador al asa inspiratoria.
4. Conexión de la toma de medición de presión. De la salida blanca del cuadro frontal a una conexión en la T del paciente.
5. Colocación de las válvulas de control, 2 en Y cerca del cuerpo del respirador y Una tercera (válvula de seguridad) en la mitad del asa inspiratoria
6. Conexión de las líneas de control: verde asa inspiratoria (control), roja mitad del asa inspiratoria (seguridad, bump), azul asa espiratoria (límites).
7. Conexión del asa espiratoria del humidificador, situada en la parte trasera del respirador a la entrada en la parte posterior del humidificador.
8. Conexión de los cables de temperatura: cable inspiratorio (cable de control) a la salida del humidificador. De la T superior del humidificador sale un cable que va

al asa inspiratoria a una conexión en forma de T transparente.



Figura 9. Colocación de la membrana del oscilador.



Figura 10. Colocación de las tubuladuras.



Figura 11. Conexión del humidificador al asa inspiratoria.

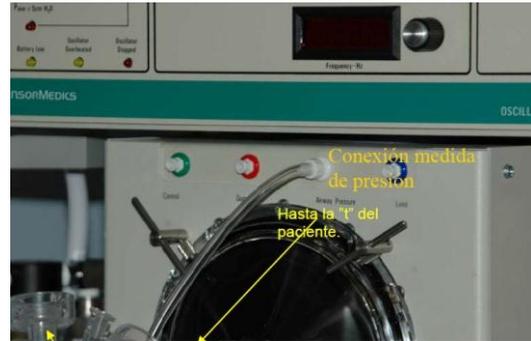


Figura 12. Conexión de la toma de medición de presión.

Se debe comenzar con una PMVA 20% mayor que la que recibía en VC, se debe seguir de cerca la insuflación pulmonar mediante la realización de una Rx de tórax 30-60 min. después de ingresar en VAFO, teniendo en cuenta que el borde del diafragma derecho debe situarse entre 8º-10º espacio intercostal. Para minimizar la exposición al oxígeno en pacientes con $FiO_2 > 0.35$ se debe aumentar la PMVA en la medida que no provoque hiperinsuflación.

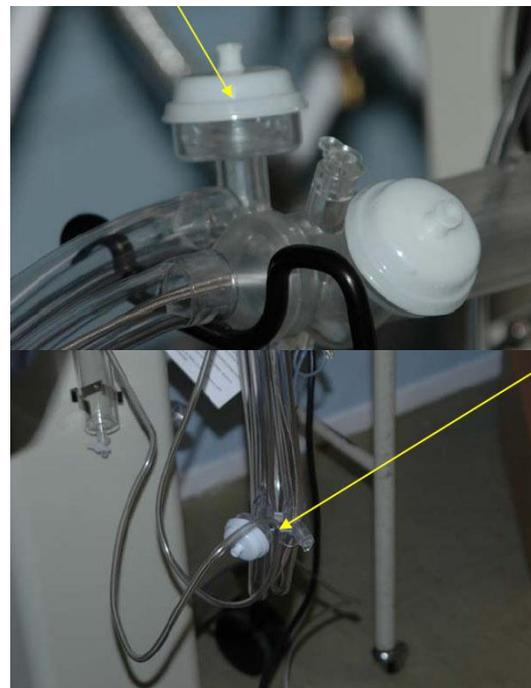


Figura 13. Colocación de las válvulas de control.



Figura 14. Conexión de las líneas de control.



Figura 15. Conexión del asa espiratoria del humidificador



Figura 16. Conexión de los cables de temperatura.

La amplitud se programa por medio del botón power que provoca un aumento de la excursión del diafragma, que se traduce en un aumento del ΔP ($\Delta P = PIP - PEEP$). Se tendrá en cuenta que cambios de un 10-20% de amplitud originan cambios significativos de pCO_2 , por lo que esta debe ser monitorizada.

La frecuencia típica programadas en un recién nacido prematuro con un distrés respiratorio grave son de 10-12 Hz, hasta los 6 Hz que generalmente se requieren en los recién nacidos a término con síndrome de aspiración e meconio. Un buen punto de comienzo es multiplicar la frecuencia en

$VC \times 10 / 60 = Hz$. Aunque también puede aplicarse la siguiente Tabla, orientativa también para pacientes pediátricos.

Tabla 2. Frecuencia respiratoria orientativa por peso en el respirador Sensor Medics.

Peso	Frecuencia
< 2 Kg	15 Hz
2-12 Kg	10 Hz
13-20 Kg	8 Hz
21-30 Kg	7 Hz
30 Kg	6 Hz

La relación I:E por lo general se ajusta a 1:2, es decir el Ti se ajusta a 33%

Flujo. Al igual que en el resto de los respiradores se precisa mas flujo para los pacientes mas grandes, de forma que en los prematuros con < 1000 g el flujo se ajusta a 6-8 l/min, 10-12 l/min en los prematuros de 1500-2500 g y de 15-20 l/min en los niños a término con aspiración de meconio grave.

Para el destete se debe disminuir la Pva y la amplitud en la medida que el paciente mejore. Una guía general para la extubación sería:

- Menores de 1000g: PMVA 7-8 cmH_2O y FiO_2 0.3-0.4.
- Mayores de 1000 g: PMVA 8-9 cmH_2O y FiO_2 0.3-0.4.

REFERENCIAS

1. Henderson Y, Chillingsworth F, Whitney J. The respiratory dead space. Am J Physiol 1915;38:1-19.
2. Lampland AL, Mammel MC. The role of high-frequency ventilation in neonates: evidence-based recommendations. Clin Perinatol 2007 Mar;34(1):129-44, viii.
3. HiFi Study Group. High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the

treatment of respiratory failure in preterm infants. The HIFI Study Group. *N Engl J Med* 1989 Jan 12;320(2):88-93.

4. Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, Meredith KS, Monaco F, Bertrand JM, et al. The Provo multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1996 Dec;98(6 Pt 1):1044-57.

5. Johnson AH, Peacock JL, Greenough A, Marlow N, Limb ES, Marston L, et al. High-frequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2002 Aug 29;347(9):633-42.

6. Henderson-Smart DJ, Cools F, Bhuta T, Offringa M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD000104.

7. Sjostrand U. High-frequency positive-pressure ventilation (HFPPV): a review. *Crit Care Med* 1980 Jun;8(6):345-64.

8. Bland RD, Kim MH, Light MJ, Woodson JL. High-frequency mechanical ventilation of low-birthweight infants with respiratory failure/rom hyaline membrane disease: 92% survival. *Pediatr Res* 1977;11:531.

9. Grupo de trabajo sobre patología respiratoria de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones sobre ventilación de alta frecuencia en el recién nacido. *An Esp Pediatr* 2002;57(3):238-43.

La responsabilidad penal del médico

Francisco Moreno Madrid

Servicio de Pediatría. Hospital Clínico San Cecilio, Avda. de Dr. Oloriz s/n. Granada.

Legislación

RESUMEN

*En los últimos años se está produciendo un notable aumento de las denuncias médicas por supuestas malpraxis o negligencias, con una judicialización creciente de la medicina. No existe un cuerpo normativo específico y concreto sobre negligencias médicas, siendo las resoluciones judiciales con frecuencia desiguales. Esta situación provoca una gran inseguridad jurídica en el profesional, que suele recurrir a aplicar una **medicina defensiva**, con la solicitud de múltiples pruebas, e interconsultas a diversos especialistas, con frecuencia innecesarias.*

*El límite de la responsabilidad profesional no siempre es nítido. Hemos pasado de la sacralización del médico, a sentarlo en el banquillo de los acusados, en muchas ocasiones con escaso fundamento. Los profesionales tenemos en ocasiones la percepción de que se nos quiere hacer responsables de lo que no tiene solución, por mucho que pueda avanzar el conocimiento médico, **la enfermedad y la muerte**.*

De las diferentes responsabilidades que existen en el personal sanitario, la que más le preocupa es la penal ya que en caso de culpabilidad, además de la sanción económica, puede acompañarse de inhabilitación, y prisión (afortunadamente muy poco frecuentes). Es una responsabilidad siempre personal, cada uno responde de sus

acciones u omisiones en el ámbito de sus competencias.

Hemos intentado abordar el tema de una forma lo menos ardua y comprensiva posible para el profesional de la medicina, aunque es un tema complejo con un lenguaje especializado que nos suele costar asimilar a los médicos, pero recomendamos un esfuerzo en ese sentido. En un contexto cada vez más exigente desde múltiples frentes para el médico, pocas materias nos pueden ser más rentables desde el punto de vista personal, y familiar como tener unas nociones básicas, pero bien fundamentadas sobre nuestra responsabilidad jurídica, lo que nos va a exigir la justicia, estoy convencido de que es mucho menos de lo que la gran mayoría de nosotros realizamos en nuestro quehacer diario.

Las demandas por imprudencia médica están aumentando de forma sobresaliente en los últimos años. Como se comenta en el artículo las probabilidades de una condena penal son muy bajas. Se utiliza esta vía a sabiendas de sus pocas probabilidades de éxito, por ser el procedimiento penal el más rápido y eficaz. Con los medios de prueba obtenidos, se acude a otras vías (administrativa, o civil), con la finalidad de obtener una indemnización y donde las probabilidades de estimación son mayores. En todo ese camino el profesional o profesionales (cada vez son más frecuentes las demandas que implican a diversos

especialistas), se ve sometido a la dura pena de banquillo, con la repercusión personal, familiar, laboral, que supone. Existen excelentes profesionales del derecho en los Colegios de Médicos que explican todo este proceder de forma clara al médico y lo defienden de una forma admirable. Pero si por desgracia nos vemos envueltos en un procedimiento de este tipo y tenemos a priori los conceptos más elementales bien aprendidos, la pena de banquillo, es más soportable. A posteriori es más difícil, por interés que ponga el letrado en transmitir confianza, porque la inseguridad, perplejidad y desconfianza ya están instaladas en nosotros.

Espero que estas modestas aportaciones, en un tema tan actual, complejo y difícil sean de utilidad para el profesional que nos lee.

En el artículo se analizan los conceptos más importantes sobre los que incide la doctrina y la jurisprudencia.

En la introducción, se hace un breve análisis de la situación en que nos encontramos en a la actualidad.

En el segundo y tercer apartado, se realiza un esfuerzo de síntesis de los conceptos jurídicos más relevantes sobre la imprudencia. Es la parte más técnica y ardua, pero muy breve y concisa, recomendamos leer con detenimiento.

Finalmente se escogen tres subapartados (podrían ser otros muchos), para hacer algunas precisiones que pueden ser de interés; el error de diagnóstico, por ser una causa muy habitual de reclamación. La diferencia entre imprudencia leve y grave. La cada vez más habitual responsabilidad por trabajo en equipo. Se finaliza, con la opinión o reflexión personal del autor.

Se pretende ser objetivo, teniendo presente que es un artículo escrito por un médico, para que lo lean médicos y les pueda ser de utilidad y reflexión. Sin

olvidar que como todas las profesiones, como todos los ciudadanos, estamos sometidos a la ley.

INTRODUCCIÓN: CONTEXTO ACTUAL

La responsabilidad del personal sanitario en general, es un tema de gran actualidad y repercusión en la sociedad. Responsabilidad, significa en general, la obligación de responder del alcance de un acto. Para los médicos, sería la obligación que tienen de reparar y satisfacer las consecuencias de sus actos, omisiones y errores voluntarios e involuntarios, cometidos en el ejercicio de su profesión. Su análisis es tremendamente complejo y dificultoso. Son numerosos los libros, monografías, artículos, incluso tesis doctorales dedicados al tema.

En los últimos años se está produciendo un notable aumento de las denuncias médicas por supuestas malpraxis o negligencias, con una judicialización creciente de la medicina. No existe un cuerpo normativo específico y concreto sobre negligencias médicas, siendo las resoluciones judiciales con frecuencia desiguales. Esta situación provoca una gran inseguridad jurídica en el profesional, que suele recurrir a aplicar una **medicina defensiva**, con la solicitud de múltiples pruebas, e interconsultas a diversos especialistas, con frecuencia innecesarias.

En este “conflicto” o choque de derechos entre el ciudadano y el profesional, existe un tercer agente que son los órganos de dirección de los hospitales y centros de atención primaria, que están sufriendo una pérdida de confianza y credibilidad por parte de los profesionales sanitarios en general. Son nombrados directamente por el poder político, siendo un pensamiento extendido que, con notables excepciones, su mayor interés es su propia carrera profesional.

El límite de la responsabilidad profesional no siempre es nítido. Hemos pasado de la sacralización del médico, a sentarlo en el banquillo de los acusados, en muchas ocasiones con escaso fundamento. Los profesionales tenemos en ocasiones la percepción de que se nos quiere hacer responsables de lo que no tiene solución, por mucho que pueda avanzar el conocimiento médico, **la enfermedad y la muerte.**

Se contraponen o enfrentan dos derechos de gran trascendencia y con frecuencia contrapuestos:

- a) El bien jurídico protegido, que es nada más y nada menos que la salud y la vida.
- b) La actuación o acto médico, con la inseguridad jurídica que supone, el ejercer una profesión por definición inexacta y con un amplio margen de error, por muy diligente que haya podido ser la actuación.

En los últimos años, se ha producido un notable aumento de las reclamaciones presentadas contra los médicos en los juzgados. En este aumento de la litigiosidad intervienen diversos factores; como son:

- a) Un mejor conocimiento por parte del paciente de cuales son sus derechos y la exigencia de que éstos se cumplan.
- b) La creencia con frecuencia engañosa de que el gran desarrollo tecnológico experimentado por la medicina necesariamente va a producir siempre resultados favorables.
- c) Información errónea de que es fácil que prosperen las demandas con sus respectivas indemnizaciones.
- d) Influencia de los medios de comunicación, con la gran repercusión que tienen en la sociedad actual. Ejercen en muchas ocasiones un *efecto llamada* en el ciudadano, en casos con frecuencia poco justificados.

- e) El notable aumento en los últimos años, de la demanda sanitaria por parte de la población, con el consiguiente aumento de los actos médicos.

Entre todas las posibles causas de este aumento en las demandas destaca, la gran transformación que se ha producido en la relación médico- paciente pasando de una concepción paternalista, al reconocimiento de la autonomía de la voluntad del paciente, que no es más a mi juicio, que una expresión del desarrollo y avance cultural, económico.. Producido en las sociedades desarrolladas. Los ciudadanos son cada vez más exigentes con los servicios que se les prestan en general. Como profesionales de la salud que somos, cuando esas exigencias (en unas ocasiones justificadas, y en muchas otras no), “nos toca sufrirlas a nosotros” nos quejamos, pero quizás olvidamos que somos también ciudadanos, y que cuando estamos fuera del mundo sanitario, o dentro de él, pero como pacientes, también probablemente seamos exigentes (unas veces de forma justificada, y probablemente otras injustificada).

De las diferentes responsabilidades que existen en el personal sanitario, la que más le preocupa es la penal ya que en caso de culpabilidad, además de la sanción económica, puede acompañarse de inhabilitación, y prisión. Las responsabilidades civil o administrativa sólo suponen una reparación económica. En la práctica se produce un uso inadecuado o pervertido de la vía penal por el demandante de una posible negligencia. Se recurre a ella por su mayor rapidez y eficacia, a sabiendas de que con alta probabilidad va a ser desestimatoria la demanda. Con los medios de prueba obtenidos por esta vía de forma rápida, se recurre a otras jurisdicciones donde las posibilidades de obtener una indemnización son ya mayores. En Derecho Penal para que exista responsabilidad es necesario en todos los casos **demostrar**

que hubo culpabilidad, lo que se consigue en muy pocas ocasiones. En otras jurisdicciones, es suficiente para obtener una indemnización demostrar un funcionamiento anormal de los servicios públicos. Este proceder, es utilizado por todos los abogados y organizaciones que de forma cada vez más estudiada y sofisticada actúan en el terreno de la negligencia médica. Supone una gran cantidad de ingresos para abogados, procuradores, peritos médicos.. Y para los propios afectados y sus familiares. Al profesional se le somete, a la dura “pena de banquillo”, de forma totalmente injustificada, cuando lo único que se pretende obtener es una indemnización por parte de la administración sanitaria o de las aseguradoras, lo que puede conseguirse por otras vías.

IMPRUDENCIA. NEGLIGENCIA O CULPA

De forma indistinta son utilizados por la legislación y jurisprudencia los términos de **culpa, negligencia o imprudencia como sinónimos**, y así es aceptado por todos. En la actualidad se utiliza más el término de imprudencia, que es el que recoge el Código Penal.

La imprudencia o negligencia o culpa no dolosa, es la habitual en medicina, ya que el dolo (intención de hacer daño), es excepcional en nuestra profesión. Actúa dolosamente quien lo hace con conocimiento y voluntad, el autor sabe que su conducta es contraria a derecho, y a pesar de ello decide realizarla. La voluntad de matar o lesionar a otra persona, es incompatible con el fin de nuestra profesión. Al no existir la conducta dolosa, la imprudencia se convierte en la única fuente de responsabilidad en medicina.

En general la doctrina y la jurisprudencia definen la imprudencia como la conducta humana, que por falta de previsión o inobservancia de un deber de cuidado del sujeto que la ejecuta, produce un resultado lesivo para un bien jurídico protegido en

una norma penal. Se ocasiona una lesión porque el sujeto no previó el resultado, o habiéndolo previsto, no lo evitó pudiendo hacerlo.

El Código penal (Art. 5): *“no hay pena, sin dolo o imprudencia”*

En gran medida sigue vigente la definición del Tribunal Supremo de 1928:

“infracción de ley, cometida libremente y sin malicia por alguna causa que se pueda y deba evitar”

Para el médico: *“la diligencia y pericia normales de un médico a los efectos de su posible responsabilidad, deberán ser apreciados, según el nivel medio de su profesión”*

En medicina, se exige una responsabilidad de **medios**, no de resultado (curación): de no emplear los medios adecuados: infracción del **deber de cuidado**

El Tribunal Supremo en su reiterada doctrina sobre la imprudencia médica, parte de la base de que la exigencia de la responsabilidad al médico presenta siempre graves dificultades:

- a) La ciencia que profesan es inexacta por definición.
- b) Confluyen en ella factores y variables totalmente imprevisibles.
- c) Las causas determinantes del daño son con frecuencia difíciles y complejas de determinar.
- d) Relatividad científica del arte médico- los criterios inamovibles dejan de serlo mañana.
- e) Necesaria libertad del médico.
- f) Falta de previsibilidad.

Es frecuente la existencia de divergencias entre el derecho y la medicina en el enfoque de muchos temas. Hemos de reconocer que los principales supuestos en que se apoya la doctrina jurídica, difícilmente los podía haber redactado mejor un profesional de la medicina. De

hecho la gran mayoría de las sentencias son favorables a los profesionales.

Existe una doctrina jurisprudencial extensa y detallada sobre la impudencia médica cuyos puntos principales son:

1. Los simples errores científicos o de diagnóstico no pueden ser objeto de sanción penal, salvo que sean de tal magnitud que se aparten de lo que hubiera detectado cualquier médico de nivel y preparación similar y con los mismos medios a su alcance.
2. Tampoco se puede calificar de imprudencia, el hecho de carecer el facultativo de una pericia que pueda calificarse de extraordinaria. La imprudencia punible ha de medirse desde la perspectiva del médico normal.
3. El comportamiento que se exige para evitar el resultado lesivo, es el exigible a un médico normal, la diligencia media para sus conocimientos y preparación

ELEMENTOS QUE INTEGRAN LA RESPONSABILIDAD PENAL POR CULPA O IMPRUDENCIA

La responsabilidad penal tiene por objeto el castigo de una infracción; mientras que el objeto de la civil y patrimoniales la reparación de un daño.

La responsabilidad penal por asistencia sanitaria tiene por objeto sancionar a los responsables de los delitos o faltas cometidos con motivo de la práctica asistencial a través de la pena impuesta por los juzgados y tribunales del orden penal. Es una responsabilidad siempre *personal*, por la que cada uno responde por sus acciones u omisiones en el ámbito de de sus competencias.

Nuestro Código Penal, no contiene un concepto como tal de imprudencia, por lo que tenemos que recurrir a la jurisprudencia, que la ha definido como *la*

conducta humana que, por falta de previsión o inobservancia de un deber de cuidado del sujeto que la ejecuta, produce un resultado lesivo para un bien jurídico protegido en una norma penal. En consecuencia, se ocasiona una lesión porque el sujeto no previó el resultado o, habiéndolo previsto, no lo evitó pudiendo hacerlo.

Son requisitos necesarios para que exista:

1. Existencia De Una Acción U Omisión

No intencional, ni maliciosa (sin dolo).

La omisión es muy frecuente en las denuncias y sentencias, la conducta imprudente consistiría en no realizar el comportamiento debido, omitir el deber de cuidado exigido, de lo que se derivará la producción del resultado lesivo, no querido pero que debió preverse y evitarse.

2. Infracción de un deber objetivo de cuidado

Hacer un juicio comparativo entre la conducta que hubiese ejecutado una persona prudente y cuidadosa y la conducta que se analiza, que en el caso de la práctica de la medicina, viene en gran parte determinado por la **lex artis profesional**, son las reglas generales que rigen el ejercicio de determinadas profesiones u oficio. Al profesional se le exige un plus de atención y cuidado en la observancia de las reglas de su arte, que lógicamente no es exigible al que no es profesional. Son unos conocimientos específicos que sólo tiene el sujeto por su especial formación.

Para poder determinar ese deber objetivo de cuidado, el juez debe situarse en el lugar del profesional de la medicina medio, con la información y los medios de los que disponía en ese momento.

La actividad médica no es una actividad perfectamente delimitada por normas que determinen y delimiten legalmente cuál es el actuar prudente y exigible en cada caso concreto, como sucede en otras actividades (tráfico, obligaciones fiscales..). Al no estar nuestra actividad profesional reglamentada es necesario acudir a estándares o reglas técnicas que nos permitan comparar el comportamiento debido y el ejecutado. El juez va a utilizar la *lex artis* como guía, como patrón orientador para poder comparar la conducta debida con la efectivamente realizada.

Dada la dificultad para poder establecer cuál es la conducta adecuada, se le ha dado un papel muy importante a los protocolos y guías médicas, que recogen las mejores evidencias científicas disponibles en cada momento para ser utilizadas en la toma de decisiones clínicas.

El mecanismo de de defensa más eficaz de nuestra profesión es la protocolización de nuestras actuaciones, lo que equivale a positivizar en todo lo posible la *lex artis*.

3. Existencia de un daño

Para la jurisprudencia" *no es suficiente con una conducta imprudente, se precisa además la producción de un resultado material*".

Daño, que se va a producir sobre el bien jurídico protegido (la salud o la vida).

4. Relación de causalidad entre la actuación negligente y el daño.

Que el daño sea consecuencia del comportamiento que se analiza (imputación objetiva del resultado).

La doctrina exige una conexión íntima entre acción y resultado y no una mera relación de causalidad. Existen

sentencias en las que a pesar de admitir que se podría haber actuado con una mayor diligencia, no se condena, porque esa más prudente actuación no hubiera cambiado el resultado final.

El resultado debe haberse producido por la conducta imprudente. Debe existir una relación directa, completa e inmediata.

ERROR DE DIAGNOSTICO O DE TRATAMIENTO

Se puede producir un error o fallo en cualquiera de las fases o partes de las que consta el acto médico: anamnesis, exploración, diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

Las reclamaciones más frecuentes son por errores de diagnóstico, y en segundo lugar de tratamiento. En los últimos años se está produciendo un notable incremento de las reclamaciones por falta de información o de consentimiento.

El error no supone por sí mismo la infracción del deber de cuidado y por tanto la existencia de culpa, para lo que se necesita que si el profesional hubiera actuado con diligencia hubiera podido advertir el error de diagnóstico o tratamiento.

En el error médico se constata "ex post", que un determinado acto médico no era correcto y que ha provocado el resultado lesivo, a diferencia de la imprudencia que exige una valoración "ex ante" del acto.

Jurisprudencia: *"lo que se incrimina y da origen a la responsabilidad médica en el ámbito penal, no son errores diagnósticos, ni aun la falta de extraordinaria pericia en el desarrollo de las actividades médicas, sino que la culpa penal estriba en un comportamiento inadecuado a determinadas exigencias ordinarias, es*

decir que cuando la imprudencia punible afecte a la profesión médica, ha de entenderse en su justa valoración al referirse a una ciencia inexacta en la que juegan factores imponderables e inaprensibles por concurrencia de indudables riesgos en su ejercicio que quedan fuera de la responsabilidad penal”.

La jurisprudencia ha considerado que los casos en los que un error en el diagnóstico supone una violación del deber de cuidado y por tanto la existencia de responsabilidad penal son:

- a) Cuando el médico actúa sin los conocimientos mínimos o básicos para abordar la actuación médica
- b) Adoptar las medidas terapéuticas sin haber determinado previamente el diagnóstico.
- c) Realizar el diagnóstico sin haber examinado previamente al paciente
- d) No utilizar todos los medios técnicos a su alcance para realizar el diagnóstico.
- e) No tener en cuenta todos los posibles diagnósticos, aunque sean poco frecuentes
- f) Cuando los resultados de las pruebas complementarias no son correctamente valorados.
- g) Retraso injustificado en la emisión del diagnóstico.

IMPRUDENCIA GRAVE Y LEVE

Para diferenciarlas ha de atenderse al grado de:

- a) poder de previsión, o *poder saber*
- b) la infracción del deber de cuidado o *deber evitar*.

Para calificar la imprudencia como grave, se requiere que:

- La previsibilidad sea notoria
- Se acompañe de la omisión de las más elementales precauciones.

Para la jurisprudencia la imprudencia grave es la que *supone el olvido u omisión de las precauciones, cuidados y atención más elementales y, que se traduce, en el caso de la culpa médica profesional, en una*

impericia inexplicable y fuera de lo corriente

La imprudencia leve, supone la infracción de un deber de cuidado de pequeño alcance. Solamente se tipifica como falta, no como delito. No puede ser perseguida de oficio (por el Ministerio Fiscal), sino que requiere de la previa denuncia del afectado.

En ocasiones los límites entre ambos tipos de imprudencias no son nítidos.

RESPONSABILIDAD PENAL POR TRABAJO EN EQUIPO

El estado actual de la medicina con la complejidad que supone, la imprescindible especialización, requiere con frecuencia que colaboren distintas especialidades en un mismo acto médico, con el consiguiente reparto de funciones. El caso más habitual es el del cirujano y anestesista, que se complementan y dividen el trabajo en la intervención quirúrgica. Aunque también es muy frecuente el paciente pluripatológico que es atendido por diversos especialistas. No existe una relación de dependencia jerárquica entre ellos, sino que cada profesional asume sus específicas funciones, con un reparto horizontal de tareas.

La responsabilidad médica, en caso de trabajo en equipo, se va a determinar basándose en los principios de a) confianza, b) horizontalidad en la división del trabajo

Que se traducen en que a cada uno de los miembros del equipo **no** se les puede responsabilizar de los fallos de otro, salvo que la confianza en su actuación se estime infundada atendiendo a la entidad del error, o a la ausencia de cualificación o fiabilidad del directamente responsable.

OPINIÓN PERSONAL

Mi opinión personal, se resume en la cita que dejó Aristóteles para la posteridad, *en el término medio está la virtud*.

Ni la judicialización de la Medicina, ni la exigencia por el ciudadano de que se cumplan sus derechos tienen vuelta atrás, en ocasiones de forma justificada, y en otras de forma injustificada y desproporcionada.

A mi juicio, practicar una medicina defensiva ante esta situación es un error. Nuestra profesión tiene un riesgo, una incertidumbre, siempre ha sido así, lo es en la actualidad, y lo seguirá siendo en el futuro. Si no somos capaces de realizar nuestro trabajo con esa incertidumbre y caemos en la medicina defensiva, pidiendo múltiples pruebas e interconsultas a otros especialistas, el ejercicio de nuestra profesión se puede convertir en algo ingrato y estresante.

Por otra parte, hay que ser consciente que cada vez que se produzca un resultado no esperado, se nos va a pedir por el ciudadano responsabilidad, por muy acertada y prudente que haya sido nuestra actuación. No se trata de “demonizar” al ciudadano (nosotros también lo somos), sino de leer correctamente la realidad de nuestro tiempo, la realidad social, independientemente de la crítica que nos pueda merecer.

Me tomo la licencia de finalizar con una extrapolación al campo deportivo, como aficionado y practicante que soy. Los grandes deportistas individuales o en equipo y sus entrenadores, cuando afrontan un evento importante, lo suelen hacer de dos formas principales: Con una preparación especial y específica para ese evento, cambiando la táctica o el juego habitual (sería el equivalente a practicar una medicina defensiva). La segunda opción sería jugar o competir como siempre, como habitualmente se hace. Soy partidario de esta segunda forma: **juega como tú sabes, como lo haces siempre.**

Pienso que debemos ejercer nuestro trabajo como siempre lo hacemos, con responsabilidad y profesionalidad. Siendo

conscientes de que nuestro entorno es muy exigente. La grandeza, el privilegio, la satisfacción, el orgullo, el honor, la trascendencia, la humildadde ser médico, de poder curar, aliviar, consolar.. A los demás es infinitamente superior a los posibles efectos no deseados de nuestro ejercicio. Si tenemos la mala suerte de que nos afecte una demanda, nos defenderemos, te van a exigir mucho menos de lo que tú haces y sabes. **Trabaja y disfruta con ello, como haces todos los días.**

REFERENCIAS

1. División del trabajo y de la responsabilidad en la actuación médica. I.Puppe. Revista para el análisis del Derecho. 1698-1739, Nº 4, 2006
2. L. Morillas, JM Suárez . Estudios jurídicos sobre responsabilidad penal, civil y administrativa del médico. ISBN 9788498497939 Ed.Dykinso2009.
3. J Medallo, A. Pujol, J Arimany. Aspectos médico legales de la responsabilidad profesional médica. Med Clin, 2006; 126(4): 152-6
4. J. Suarez Quiñones. La responsabilidad penal médica por el hecho imprudente. El error de diagnóstico. Boletín de información del Ministerio de Justicia. 62, Nº 2056, 581-625, 2008
5. C. Romeo Casabona. El médico ante el derecho: la responsabilidad penal y civil del médico. ISBN: 84-505-1568-8. 1986
6. T. García Hernández. Elementos de derecho sanitario en la responsabilidad civil y penal de los médicos por mala praxis. ISBN: 84- 89493- 63-4. 2002
7. Perea- Pérez B, Santiago Sáez A, Labajo González A, Albarrán J, Sánchez JA. Consecuencias de las reclamaciones judiciales sobre los médicos afectados. Rev. Clínica Española. 2011; 211:17-21