

BOLETIN DE PEDIATRIA

SOCIEDAD DE PEDIATRIA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEON

Miembro de la Asociación Española de Pediatría

PUBLICACION TRIMESTRAL



Vol. XXXVI

enero - marzo, 1994

Núm. 155



**Ernesto Sánchez y Sánchez Villares.
Villavieja 1922-Valladolid 1995**

El presente número del Boletín de Pediatría tiene características especiales. El profesor Sánchez Villares ha muerto. Don Ernesto fue el fundador y máximo promotor de esta revista. Con independencia de que más adelante la Sociedad le rinda el merecido homenaje, queremos recordarle en este número, el primero editado tras su desaparición y recopilar la mayor parte de los escritos que con motivo de su fallecimiento aparecieron en diferentes publicaciones.

Descanse finalmente, y reciba su familia la condolencia de todos los lectores y socios. (A.B.Q.).

BOLETÍN DE PEDIATRÍA

SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN

PUBLICACIÓN TRIMESTRAL

DIRECCIÓN

REDACCIÓN

ADMINISTRACIÓN

Dpto. de Pediatría. Facultad de Medicina. VALLADOLID

SUSCRIPCIÓN

ANUAL

España: 350 ptas.

Extranjero: 7 \$ U.S.A.

Vol. XXXVI

enero - marzo, 1995

Núm. 155

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRÍA

Presidente: Dr. SERAFÍN MÁLAGA GUERRERO (Oviedo)

Vicepresidente por Cantabria: Dra. M.^a JOSÉ LOZANO DE LA TORRE

Vicepresidente por Castilla y León: Dr. JESÚS SÁNCHEZ MARTÍN

Secretario: Dr. CORSINO REY GALÁN

Tesorero: Dr. ANTONIO RAMOS APARICIO

Director del Boletín: Dr. ALFREDO BLANCO QUIRÓS (Valladolid)

Vocal de la Sección Profesional: Dr. LUIS RODRÍGUEZ MOLINERO

Vocal de Pediatría Extrahospitalaria: Dr. FERNANDO MALMIERCA SÁNCHEZ

Vocal de Cirugía Pediátrica: Dr. JAVIER DOMÍNGUEZ VALLEJO

Vocales: Ex-presidentes:

Dr. J. Díez RUMAYOR (Burgos)

Dr. E. SÁNCHEZ VILLARES (Valladolid)

Dr. E. CASADO DE FRÍAS (Madrid)

Dr. J. L. SOLÍS CAGIGAL (Oviedo) (†)

Dr. M. CRESPO HERNÁNDEZ (Oviedo)

Dr. V. SALAZAR A. VILLALOBOS (Salamanca)

Dr. A. BLANCO QUIRÓS (Valladolid)

Dr. J. BLAS LÓPEZ SASTRE (Oviedo)

Dr. M. GARCÍA FUENTES (Santander)

Asturias: Dr. GONZALO SOLÍS SÁNCHEZ

Avila: Dr. JOSÉ LUIS HERNÁN SANZ

Burgos: Dr. BERNARDO GONZÁLEZ DE LA ROSA

León: Dr. JOSÉ MANUEL MARUGÁN MIGUELSANZ

Palencia: Dra. SUSANA ALBEROLA LÓPEZ

Salamanca: Dra. ANA DEL MOLINO ANTA

Cantabria: Dr. HORACIO PANIAGUA REPETTO

Segovia: Dr. ALFREDO ABELLA GIMENO

Valladolid: Dra. MARTA SÁNCHEZ JACOB

Zamora: Dr. ANDRÉS CARRASCAL TEJADO

BOLETÍN DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRÍA

Director Fundador:

Prof. Dr. E. SÁNCHEZ VILLARES

Director:

Prof. A. BLANCO QUIRÓS

Subdirectores:

Prof. J. L. HERRANZ (Santander), F. LORENTE (Salamanca), S. MÁLAGA (Oviedo)

Comité de Redacción:

Dres. J. RODRIGO PALACIOS (Burgos), J. A. GÓMEZ CARRASCO (León), A. DE CARLOS CAMPO (Avila), C. PEDRAZ GARCÍA (Salamanca), P. CUADRADO BELLO (Segovia), G. FONTAO GARCÍA (Palencia), A. CORTÉS GABAUDÁN (Zamora), M. GARCÍA FUENTES (Cantabria), J. TEIXIDOR DE OTTO (Asturias), A. SORDO JUEZ (Valladolid).

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido. Ref. SVR n.º 23.

PUBLICACIÓN Y DISTRIBUCIÓN: EDITORIAL GARSI, S.A. C/ Juan Bravo, 46. 28006 Madrid (España)

SUMARIO

Páginas

Don Ernesto Sánchez Villares. In memoriam

Notas de redacción

EL MUNDO DE VALLADOLID. <i>Ernesto Sánchez Villares, el renovador de la Pediatría española falleció ayer</i>	9
EL ADELANTO. <i>Murió el profesor Sánchez Villares</i>	10
LA OPINIÓN-EL CORREO. <i>Sentimiento en Castilla y León por la muerte del doctor Sánchez Villares</i>	11
LA GACETA DE SALAMANCA. <i>Los restos mortales del doctor Sánchez Villares recibirán esta tarde sepultura</i>	12

Dedicatorias

MANUEL CRESPO. <i>Prof. Ernesto Sánchez Villares (1922-1995)</i>	13
JUAN TOVAR. <i>A Ernesto</i>	19
OLEGARIO ORTIZ. <i>Sánchez Villares una voz generosa</i>	23
MIGUEL DELIBES. <i>Dos contertulios</i>	25
JESÚS MÁLAGA. <i>José Núñez y Ernesto Sánchez Villares</i>	27
LUIS S. GRANJEL. <i>Ernesto Sánchez Villares</i>	29
CARMEN RIAÑO. <i>Gracias Don Ernesto</i>	31
ALFREDO BLANCO. <i>Sánchez Villares, el último maestro</i>	33
ANSUREZ. <i>Angeles niños de luto</i>	35
MARIBEL RODICIO. <i>Pérdidas</i>	37

Revisiones

BLANCO, A.; ARRANZ, E.; NIETO, A.; TELLERÍA, J. J.: <i>Genética de la enfermedad celiaca</i>	39
BRINES, J.; HERNÁNDEZ, R.; PERIS, A.; MARTÍNEZ COSTA, C.: <i>Nuevas cefalosporinas, macrólidos y quinolonas orales en Pediatría: Aspectos microbiológicos, farmacológicos y terapéuticos</i>	51

Informes

SÁNCHEZ MARTÍN, J.; GONZÁLEZ DE LA ROSA, J. B.; BARBADILLO IZQUIERDO, F.; GIL RIVAS, T.: <i>Estudio de los traslados hospitalarios pediátricos en Castilla y León</i>	75
MARUGÁN, J. M.; OCHOA, C.; LAPENA, S.; TORRES, M. C.; CARRASCAL, A.; LUQUE, M. C.; SUÁREZ, A.; ALVARO, E.: <i>Registro perinatal hospitalario en Zamora y León durante el año 1993. I. Estudio epidemiológico</i>	89

SUMMARY

Pages

Don Ernesto Sánchez Villares. In memoriam

Editorial notes

EL MUNDO DE VALLADOLID. <i>Ernesto Sánchez Villares, the renovator of spanish Pediatrics died yesterday</i>	9
EL ADELANTO. <i>The professor Sánchez Villares died</i>	10
LA OPINIÓN-EL CORREO. <i>Condolence in Castilla y Leon by the death of the doctor Sánchez Villares</i>	11
LA GACETA DE SALAMANCA. <i>The mortal remains of the doctor Sánchez Villares will be buried this afternoon</i>	12

Dedicatories

MANUEL CRESPO. <i>Prof. Ernesto Sánchez Villares (1922-1995)</i>	13
JUAN TOVAR. <i>To Ernesto</i>	19
OLEGARIO ORTIZ. <i>Sánchez Villares a generous voice</i>	23
MIGUEL DELIBES. <i>Two «contertulios»</i>	25
JESÚS MÁLAGA. <i>José Núñez and Ernesto Sánchez Villares</i>	27
LUIS S. GRANJEL. <i>Ernesto Sánchez Villares</i>	29
CARMEN RIAÑO. <i>Thank you, Don Ernesto</i>	31
ALFREDO BLANCO. <i>Sánchez Villares, the last master</i>	33
ANSUREZ. <i>Children angels in mouruing</i>	35
MARIBEL RODICIO. <i>Loss</i>	37

Review

BLANCO, A.; ARRANZ, E.; NIETO, A.; TELLERÍA, J. J.: <i>Genetics of coeliac disease</i>	39
BRINES, J.; HERNÁNDEZ, R.; PERIS, A.; MARTÍNEZ COSTA, C.: <i>New cephalosporines, macrolides and oral quinolones in Pediatrics: Microbiological, pharmacological and therapeutic aspects</i>	51

Reports

SÁNCHEZ MARTÍN, J.; GONZÁLEZ DE LA ROSA, J. B.; BARBADILLO IZQUIERDO, F.; GIL RIVAS, T.: <i>Study of pediatric hospital transfer in Castilla y León</i>	75
MARUGÁN, J. M.; OCHOA, C.; LAPENA, S.; TORRES, M. C.; CARRASCAL, A.; LUQUE, M. C.; SUÁREZ, A.; ALVARO, E.: <i>Hospital perinatal record in Zamora and Leon in the years 1993. I. Epidemiological study</i>	89

NOTAS DE REDACCIÓN

Ernesto Sánchez Villares, el renovador de la Pediatría española, falleció ayer

El doctor Ernesto Sánchez-Villares, considerado el primer renovador de la Pediatría en España y Premio Castilla y León de Investigación Científica en 1986, falleció ayer en la capital vallisoletana a los 72 años.

Diversas personalidades de la política, la cultura y la medicina acompañarán hoy a la familia del fallecido en su funeral, que se celebrará a la una de la tarde en la Iglesia de San Miguel. Al conocer la noticia del fallecimiento, el consejero de Cultura de la Junta, Emilio Zapatero, declaró que «me produce un gran sentimiento, porque era el mejor consejero del consejero de Cultura».

Ernesto Sánchez Villares nació en la localidad salmantina de Villavieja de Yeltes, el 17 de junio de 1922. Casado y con siete hijos, de los que cuatro son también médicos, era Licenciado en Medicina por la Universidad de Salamanca, en la que consiguió, en 1945, un premio extraordinario.

Entre los años 1947 y 1964, ocupó el puesto de adjunto a la cátedra de Pediatría de la Universidad salmantina. En el transcurso de esta etapa, concretamente en 1951, consiguió el doctorado por la Universidad de Madrid.

En el año 64, logró la cátedra y un año más tarde, pasó a desempeñar la docencia en la Universidad de Valladolid. En este centro fue decano de la Facultad de Medicina los años 1975 y 1976.

Ernesto Sánchez Villares está considerado por los expertos como el principal

renovador de la Pediatría en España, ya que, a lo largo de su carrera, defendió una atención individualizada en esta rama de la Medicina.

Su labor se desarrolló en muy diversas instituciones. Así, fue presidente de la Asociación Española de Pediatría, además de miembro de las de Colombia, Uruguay, Chile, México e Italia. Era, asimismo, miembro numerario de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid.

A lo largo de su carrera, colaboró con los insignes profesores Arce Alonso y Wiskot, en Munich y fundó las Escuelas Profesionales de Pediatría de Salamanca y Valladolid. Entre 1979 y 1980 dirigió el Centro Materno Infantil 1.º de Octubre de Madrid y era consejero nacional y presidente de UNICEF en Castilla y León.

Ernesto Sánchez Villares recibió numerosos galardones por su trabajo. Entre otros, poseía la Medalla de la Universidad de Valladolid, la del Colegio de Médicos de la provincia, la Medalla de Oro de Salamanca y la Orden Civil de Sanidad.

Su trabajo se vio reflejado en gran cantidad de publicaciones, como la «Pediatría básica», editada en 1980, o su labor como parte del equipo que, dirigido por Laín Entralgo, elabora la «Historia Universal de la Medicina».

(El Mundo, 17-5-1995)

Murió el profesor Sánchez Villares

Al amanecer de octubre de 1985 asistíamos en la Universidad de Valladolid al acto inaugural del curso académico. La lección inaugural la pronunciaba el profesor Ernesto Sánchez Villares. Luego, en la sobremesa del almuerzo, nos dedicó un ejemplar del discurso y en él dice (perdón por la cita), «habéis proporcionado a este pediatra el regalo de convertirse en familia». Hemos perdido algo muy querido, respetado y admirado. Habló Ernesto sobre «Medio siglo de pediatría» porque los años disculpan aparente o falsas egolatrías, podría decir que fue espectador, en la última fila posiblemente, de ese medio siglo de Pediatría que en forma magistral desarrollaría, explicaría el mirobrigense-salmantino Ernesto Sánchez Villares. Ocupé «mi localidad cuando Ernesto estudiaba su carrera. Lo he referido en parcelas de emocionados y admirables recuerdos en distintas ocasiones.

Días antes de la última Semana Santa estuvimos en Valladolid. Al mediodía Ernesto no se atrevió a ir a un restaurante y comimos en su casa, con Mercedes y sus hijos. Aquella mañana el Dr. Sánchez Villares me había embarcado en una «aventura» que sólo la amistad íntegra, sin dobleces podría justificar. Dirigía el curso de nutrición que desde hace bastantes años creara en la Facultad de Medicina y pensó que también un no médico podría decir algo. Y allí estuve en la «cátedra de Bañuelos» actuando como abogado del diablo en lo que a una alimentación correcta y equilibrada se refiere. Si algo grato conservaré mientras viva de aquella mañana ventosa y soleada, serán las sonrisas, los gestos divertidos del amigo en cuyo rostro avanzaba día a día el reflejo de su enfermedad.

El 20 de diciembre último, en una de sus últimas cartas nos decía: «Trato de mantener a raya al «cangrejo» y adaptarme a él y los «venenos» con el mejor ánimo.

Y a mediados de enero pone este colofón a una carta en la que bullen recuerdos de nuestra lejana juventud: «Hoy me han revisado. La masa pulmonar que había prácticamente desaparecido, vuelve a verse con tamaño parecido al inicial. Y tendrán que programar de nuevo quimioterapia intensiva. No hay más remedio que admitir que envejecer, enfermar y morir no son un fracaso de la Biología, sino fenómenos naturales».

Poco después de escribir con letra clara, la de costumbre, guardó cama y no volvió a levantarse. Y luego perdió la visión y prácticamente enmudeció, pero los gestos, la serenidad del enfermo y sus reacciones ante lo que se le decía parecían demostrar que estaba con pleno conocimiento de su destino.

Hoy se dirá en Valladolid una misa y seguidamente será trasladado el cadáver a Ciudad Rodrigo, donde hacia las cinco de la tarde será inhumado. Es un poco difícil para mi ordenar en estos momentos una semblanza del profesor Sánchez Villares, su extraordinaria valía científica y profesional y su calidad humana, tan formidable que sí que deja profunda huella. Del profesor, del pediatra, es de toda justicia que fue el fundador de una Escuela de Pediatría, que se inició en Salamanca y se desarrolló ampliamente en Valladolid. En la historia de la Medicina se dirá con toda justicia «Escuela de Pediatría de Sánchez Villares». En su cátedra de amistad entramos incontables «alumnos», gentes de toda la suerte huma-

na de buena voluntad y de él aprendimos muchas cosas y le agradecemos muchas cosas que ahora nos acompañarán como recuerdos imborrables.

Quede para próxima ocasión recordar quién fue Ernesto Sánchez Villares de quien –termino como empecé– recordamos aquella cita con la que cerró su espléndida lección universitaria de

«Medio siglo de Pediatría», la cita de unos versos de Alfonso Candau, que fuera rector de la Universidad de Valladolid.

«Volvamos la esperanza duradera / hacia el mañana incierto, deseando / «otro milagro de la primavera».

(El Adelanto 17-5-1995)

Sentimiento en Castilla y León por la muerte del doctor Sánchez Villares

Profundo pesar ha causado en toda la región castellano-leonesa, donde era unánimemente conocido y admirado, el fallecimiento del doctor Ernesto Sánchez Villares, que ha sido enterrado el miércoles en Valladolid donde murió el día anterior a los 72 años de edad.

El profesor Sánchez Villares era considerado en España como el renovador de la Pediatría, especialidad a la que había dedicado toda su vida. Nacido en Villavieja de Yeltes (Salamanca) en 1922, se doctoró por la Universidad de Madrid en 1951, siendo más tarde adjunto a la cátedra de medicina infantil de Salamanca, cátedra que luego ocuparía en propiedad hasta pasar a ejercer el mismo cargo en la Universidad de Valladolid donde también fue decano de Medicina en los años 1975-76.

Fue presidente de la Asociación Española de Pediatría y miembro de diversas academias internacionales, dirigió el Centro Materno Infantil de Madrid, era Premio Castilla y León de Investigación Científica de 1986 y estaba en posesión de la Medalla de Oro de Salamanca su tierra natal.

Aunque jubilado desde hacía algunos años, el profesor Sánchez Villares mantendría abierta su consulta particular por la que pasaban pacientes que llegaban a Valladolid procedentes no sólo de toda Castilla y León, sino de toda España, dado su prestigio como pediatra. Deja numerosas publicaciones, consideradas como muy importantes por los especialistas.

Sánchez Villares, que era también presidente de Unicef en la región, estaba casado y tenía siete hijos, de los cuales cuatro son médicos y una de las cuales ejerce profesionalmente en el Hospital «Virgen de la Concha» de Zamora.

El Consejero de Cultura de la Junta, Emilio Zapatero, manifestó el miércoles su profundo pesar por la desaparición del profesor Sánchez Villares, a quien considera no sólo el primer renovador de la Pediatría española sino uno de los primerísimos pediatras existentes en el país en todos los tiempos.

(La Opinión El Correo, 17-5-1995)

Los restos mortales del doctor Ernesto Sánchez Villares recibirán esta tarde sepultura

Los restos mortales del doctor Ernesto Sánchez Villares, natural de Villavieja de Yeltes, aunque muy vinculado a Ciudad Rodrigo, recibirán a las 4,30 de esta tarde sepultura en el cementerio de Miróbriga.

El pediatra, que ayer falleció en su domicilio de Valladolid, era una persona muy querida entre los mirobrigenses.

Graduado en Medicina, con premio extraordinario en la licenciatura en la Facultad de Salamanca, se doctoró por la Universidad de Madrid.

Su labor asistencial la desarrolló en los hospitales clínicos de Salamanca y Valladolid, Casa Salud de Valdecilla, Jardín de la Infancia de Santander, así como en el «12 de Octubre» de Madrid. Desde 1949 trabajaba en la medicina privada.

Autor y colaborador de diversos tratados, manuales y monografías y de más de 300 trabajos publicados en diversas revistas nacionales y extranjeras, fue el pregonero en las fiestas de Villavieja de Yeltes de 1993.

En aquella intervención pública, Sánchez Villares habló de su infancia, de sus primeros recuerdos en la localidad y de su orgullo de haber nacido en su casa.

En su pregón recordó a su familia — especialmente a su padre—, así como a personajes de su época y de la localidad como José Vicente, Santos Galache, Miguel del Corral, los Orive, María Tomasa, Manolo el chófer y a Los Dionisios.

(La Gaceta de Salamanca, 17-5-1995)

DEDICATORIAS

Prof. Ernesto Sánchez Villares (1922-1995)

MANUEL CRESPO*

El día 16 de mayo fallecía en Valladolid Don Ernesto Sánchez Villares. Nació en Villavieja de Yeltes (Salamanca) el 17 de junio de 1922. Los restos del «gran renovador de la Pediatría Española», fueron llevados a Ciudad Rodrigo, tierra muy querida por él y a la que siempre se sintió ligado por vínculos familiares.

Cursó la Licenciatura de Medicina y Cirugía en la Universidad de Salamanca (1945) alcanzando Premio Extraordinario. Con frecuencia recordaba el ambiente tan poco favorable para el estudio que se vivía, recién concluida la guerra civil española y en pleno desarrollo el conflicto europeo. En 1951 se doctoró en la Universidad Complutense de Madrid.

Su formación pediátrica al lado del inolvidable Maestro, el Profesor Guillermo Arce quien desde sus comienzos, le cautivó por sus excepcionales conocimientos y personalidad. De Arce ha sido el más distinguido de los discípulos y el gran continuador de su escuela. Apasionado por la figura del Profesor Arce, don Ernesto guardó en todo momento una veneración ejemplar por su Maestro. En muchos momentos, la vida de don Guillermo, la historia de su escuela y el currículum vitae de don Ernesto forman un todo inseparable. Iniciador de los Memorial G. Arce en Santander, acudió al últi-

mo de los celebrados estando ya seriamente enfermo. Consciente de su próximo final no quiso dejar de rendir, una vez más, homenaje a la memoria de su Maestro. Nos sobrecogieron sus palabras en el Aula Magna de la Facultad de Medicina: «Me iré. Vosotros y yo lo sabemos, pero disimulamos entre tanto, bueno es recordar. Recordar es vivir».

Comenzó muy pronto su actividad docente. Desde 1947 a 1964 fue Profesor Adjunto de Pediatría y Puericultura en la Universidad de Salamanca, cesando al obtener la Cátedra de Pediatría y Puericultura de la Universidad de Santiago de Compostela, un año más tarde pasa a Valladolid donde se jubiló a los 65 años por la desafortunada decisión ministerial en vigor. Su labor docente la ha proseguido como Profesor Emérito.

Tanto en Salamanca primero, como más tarde en Valladolid, desplegó una importantísima labor como profesor universitario, comprometido con las inquietudes de la pediatría moderna, al frente de las cuales era habitual encontrarlo, y las preocupaciones sociales que afectaban al niño, dotado de excepciones cualidades para la docencia, buscó siempre el trabajo en equipo («su otra familia») a quién, con su habitual generosidad, achacaba buena parte de sus saberes. A la

* *Catedrático de Pediatría. Universidad de Oviedo.
Reproducido de Anales Españoles de Pediatría.*

admiración por su Maestro, unió siempre la entrega absoluta e incondicional a sus discípulos.

Su formación clínico-asistencial la inició como Alumno Interno en el viejo Hospital Provincial y Clínico de Salamanca. Al lado del Profesor Arce, fue Médico Interno en la Casa de Salud de Valdecilla y Jardín de la Infancia de Santander (1945-1947). Jamás olvidó esta etapa santanderina. Esos años al lado de don Guillermo los evoca con especial afecto. Y Santander llegó a ser para él su segunda casa. En los últimos meses de su vida, viajó con frecuencia a la capital cántabra. Era muy fuerte la atracción del recuerdo de su etapa al lado de don Guillermo y el especial afecto familiar que encontraba en Santander.

Fue Médico asistente en la Kinderklinik de Munich (1953-1954) al lado del Prof. Wiskott. El viejo profesor además no pudo reprimir un gesto de admiración por la calidad del trabajo de don Ernesto, cuando viajó a Salamanca para hablar de «Neumonías en la Infancia» (1963) y conoció la penuria de los medios con los que se trabajaban en la Clínica Universitaria charra.

A su labor asistencial hay que incorporar su quehacer como Puericultor Jefe del Estado (su Servicio era una disputada escuela para el aprendizaje de puericultura y pediatría preventiva y social ¡¡en los años cincuenta y sesenta!!); como Catedrático consultor en la Residencia Onésimo Redondo (el hoy hospital del Río Hortega) y como Director del departamento Clínico Universitario de la Facultad de Medicina de Valladolid. Con la llegada del Profesor Sánchez Villares la vida pediátrica universitaria de Valladolid alcanzó singulares cotas de prestigio. La ciudad así lo ha reconocido definiéndole, en la hora de la despedida, como la pérdida del pediatra con mayúsculas y el auténtico fundador de la Escuela de Pediatría de Valladolid. (Allí, como lo

había hecho en Salamanca, fundó la Escuela Profesional de Pediatría). En Valladolid, amable en las formas pero riguroso en el quehacer clínico e intransigente con la frivolidad, consolidó un envidiable equipo de investigación pediátrica y fue uno de los más firmes impulsores y defensores de las especialidades pediátricas. (En estos años, apasionadas fueron las discusiones que, en el consejo Nacional de Especialidades Médicas, mantuvo en pro de las mismas). en 1980 cumplió el encargo de estructurado el Centro Materno-Infantil de la ciudad Sanitaria 1.º de Octubre de Madrid, iniciar su funcionamiento después de un año de haber sido su director.

Creador infatigable permanente, dos de sus sueños resultaron imposibles...: la incorporación de la Cirugía Pediátrica con rango académico a la Universidad de Valladolid (y por extensión a la española) y la apertura del magnífico Hospital Materno-Infantil (¡ya construido y equipado! ¡dotado hasta del más mínimo de los detalles!)... Unas veces, la miope política de «algunos universitarios»; otras, la torpe decisión de determinados «gestores políticos», impidieron la culminación de dos de las grandes aspiraciones de don Ernesto que a buen seguro, habrían enriquecido la pediatría española en general y la castellano-leonesa en particular. Con razón en estos momentos reflexivos del adiós, se preguntaba Miguel Delibes: «Por cierto ¿que fue de la gran idea del hospital Materno-Infantil que el doctor Sánchez-Villares sembró en esta tierra?». La siembra de un gran soñador de nuestra pediatría, que algún día habríamos de ver nacida...

Recientemente la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León le imponía la Insignia de Oro al llegar al 35º aniversario del comienzo de las actividades científicas de la, entonces, denominada Sociedad Castellano-Leonesa. La intervención de don Ernesto en la V Asamblea Anual de la sociedad, en la

misma fecha de su incorporación, fue decisiva para que las reuniones que venían siendo de carácter anual y exclusivamente sociales y profesionales, se transformaran además, en científicas y trimestrales. La imposición de la Insignia de Oro tuvo lugar en Palencia, en un ambiente de gran emoción y afecto, y en ella se recordó que don Ernesto fue el organizador de la primera Sesión Científica, celebrada en Salamanca, siendo también el primer comunicante y autor del primer trabajo que apareció en la revista *Pediatría* («Boletín de la sociedad Castellano-astur-leonesa de Pediatría») de la que fue fundador y su primer Director, siendo ya Presidente de la sociedad regional de Pediatría, organizó la V Reunión Anual de la Asociación de Pediatras Españoles (1965) con una inolvidable sesión monográfica sobre «Fisiopatología del metabolismo calcio-fosfórico en la infancia», motivo por el que la asociación nacional le nombró Miembro de Honor. También lo haría la sociedad Castellano-astur-leonesa de Pediatría.

Entre el currículum vitae de don Ernesto y la historia de la, ahora, Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León, hay tal grado de identidad, que llegan a confundirse uno y otra en no pocas ocasiones. Y así parece en la «Historia de la Pediatría Española» del prof. Luis Sánchez Granjel.

La dedicación de don Ernesto a nuestra sociedad es permanente. No me resisto a transcribir las palabras que pronunciara con motivo de la lectura de su magnífico discurso de ingreso en la real Academia de Medicina y cirugía de Valladolid. Se refería así al recordarla: «querida Sociedad a la que una vez más rindo aquí mis más sentidos y hondos motivos de gratitud, por lo que a ella debo: por encima de todo, la amistad impagable de tantos compañeros que, a través de ella se han convertido, de colegas en el que hacer pediátrico, en fraternos amigos». Don Ernesto fue un cultivador nato de la

amistad y, una y otra vez, hacía público reconocimiento de cuanto, a su juicio, había sido de ayuda para él. Su personalidad generosa, rebosó en todo momento comprensión, bondad, ilusiones y estímulos.

Presidente de la asociación Española de Pediatría y director de *Anales Españoles de Pediatría* (en la actualidad era Director Honorario), imprimió un cambio radical en éstos y abrió el camino para que llegaran a ocupar el lugar de privilegio que ahora ostentan entre las revistas de lengua castellana.

La participación en diversos campos de la docencia, la investigación o en diferentes actividades de la vida profesional, fue amplia. Su sola enumeración o el del reconocimiento que encontraron, haría interminable esta nota necrológica, redactada pocos días después de su muerte. En la Facultad de Medicina de Valladolid fue Secretario primero y Decano —en tiempos especialmente conflictivos y comprometidos— más tarde. Miembro de Honor de las Sociedades de Valencia, Madrid y Región Centro, Vasco-Navarra, Andalucía Oriental, Sureste de España, Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León, Colombiana de Pediatría y Puericultura, Uruguay de Pediatría y Dominicana de Pediatría. Corresponsal de las Sociedades Catalanas, Chilena, Brasileira, de Argentina, Portuguesa y Cubana de Pediatría. Los vínculos, muy fuertes, con la pediatría hispanoamericana hacen que sus muchos amigos de América del Sur, compartan ahora el mismo sentimiento de dolor por la pérdida de tan entrañable pediatra. Vivió con especial entrega las reuniones del Grupo Latino de Pediatría. Y fue el iniciador y, durante largos años, el mantenedor de las reuniones de intercambio con la Sociedad Lusa de Pediatría. Para muchos colegas de Lisboa, Oporto, Coimbra y Aveiro era visita obligada la de Salamanca o Valladolid en sus viajes por España. afecto al que siempre correspon-

dió don Ernesto con su proverbial hospitalidad. Hace ahora un año, ya con signos evidenciales de su enfermedad, viajaba, tras la reunión de la AEP en Barcelona, hasta Aveiro. Le resultaba inaplazable cumplir con un deber de amistad...

Destacado publicista, la inició al lado de su Maestro con el trabajo aparecido en el Libro de Actas del VII Congreso Nacional de Pediatría de Sevilla (1947) «Sepsis estafilocócica de forma pseudorreumática en la infancia». A él siguieron otros muchos (cerca de trescientos). En 1956 apareció un estudio sobre las alteraciones óseas en el curso de la leucemia infantil siendo coautora la doctora M. Jacob Castillo. (Merche, infatigable siempre, optó por ocupar un lugar discreto al lado del gran maestro. En la vida y obra de don Ernesto su presencia ha sido insustituible).

Cabe destacar su participación en «Tratado de Patología General» (Ed. Toray S.A.), «Historia Universal de la Medicina (del Prof. Pedro Laín Entralgo), «Pediatría Básica» (de la que es Editor y Director), «Tratado de Pediatría» (de J. Meneghello), etc. En su monografía «Malformaciones congénitas del esqueleto de las extremidades. Ectromelias» (Imprenta Médica, Lisboa, 1957) se puede ver un precursor de cuanto habría de surgir con el drama de la talidomida años más tarde. Fue muy destacada su participación en otras obras: «Nefrología» (de los profs. Howard y Puga, Universidad de Chile, 1968), «Genética al día» (de A. Sánchez Cascos). «Estudio sobre Metabolismo y Nutrición» (homenaje al Prof. Francés Antonín)... y en las series dedicadas a Pediatría de la revista «Medicine», entre otras.

Miembro de la VI Comisión - Nutrición y Pediatría - del FISS, Titular de la Unidad de Investigación del FISS (1986), fue premio de Investigación Científica y Técnica de la Comunidad de Castilla y

León. En 1944 recibió el Premio G. Arce de «Nutrición Infantil».

En la Universidad de Valladolid ha dejado una importante huella. Allí pronunció excelentes discursos con motivos de las ceremonias de Doctorado Honoris Causa de su Majestad la Reina de España, Grande Covián, Ballabriga... Y desde Valladolid, en parte ya siendo Profesor Emérito, fue Presidente de la UNICEF en Castilla y León, Vocal del Consejo Social de la Universidad de Valladolid. Miembro de los Tribunales de los Premios de Investigación de la Comunidad de Castilla y León, Vocal de la Comisión Asesora de Investigación de la Junta de la Comunidad autónoma de Castilla y León.

A don Ernesto, salmantino ejerciente, se le recordó siempre con gran cariño en su tierra natal. Los 30 años pasados fuera de Salamanca no sirvieron sino para acrecentar su prestigio. En septiembre de 1993, en una emotiva ceremonia, el Ayuntamiento le imponía la Medalla de Oro de la Ciudad de Salamanca. Nunca buscó un homenaje, un premio o una distinción pero siempre los agradeció profundamente.

Los diarios de Valladolid recogieron con tristeza la noticia de su muerte. Y supieron sintetizar de forma muy elocuente, los rasgos más destacados de su personalidad. Locuaz, sociable y clarividente lo definía Miguel Delibes, quien añadía: «Sánchez-Villares, hombre de mucho talento, sabía dejar espacios, huecos para que los demás intervinieran, se acercaran al tema. En sus habituales tertulias, la humanidad de don Ernesto se hacía notar soñador... ¡qué fácil le resultaba conectar con los colegas más jóvenes e infundirles ánimos, inquietudes, ilusiones! Se nos ha ido el hombre que marcó su vida con una febril actividad.

Generoso en el dar, olvidadizo en el recibir, ávido en el saber, aglutinador de discrepantes, admirador de la brillantez de sus colegas, orgulloso de sus discípulo-

los... la Pediatría ha perdido a un experto clínico; la Universidad, a uno de sus mejores docentes; los niños, a su gran valedor; la sociedad, al Pediatra con mayúsculas; las familias vallisoletanas, al gran profesional y mejor persona; todos, a un amigo... ¡A los discípulos se nos ha ido el gran Maestro!

Desde Anales Españoles de Pediatría, en nombre propio y en el de los responsables de esta revista, enviamos un recuerdo cariñoso y nuestro más profundo pesar a Merche Jacob Castillo y a toda la familia, que le rodearon de ejemplar ternura y afecto hasta en los más difíciles trances vividos en los últimos meses.

DEDICATORIAS

A Ernesto

JUAN TOVAR LARRUCEA*

Cuando yo era niño, Ernesto Sánchez Villares era ese adulto ídolo de chavales que sabía conectar con nosotros en sus visitas a casa de mis padres, de los que era tan amigo, que entraba en nuestra habitación para charlar un poco de todo y que, antes de irse a cenar, nos daba un biellete de duro de aquellos verdes en los que había un señor con boina tras preguntarnos ritualmente: «¿como andais de fondos?». Con el paso de los años se convirtió en un amigo estupendo al que debo, sin duda, mi vocación por la Medicina, buena parte de lo poco que de ella sé y algunos de los pájaros que se me fueron metiendo en la cabeza en nuestras innumerables conversaciones animadas con copa y «chester» en su casa de la Gran Vía Salmantina. Solía tener encima de la mesa una foto de mi padre, a quien él quiso y admiró tanto, con una dedicatoria que decía: «...en recuerdo de nuestras fantasías salmantinas...». Lamento infinitamente no haber tenido el valor de pedirle, cuando ya estaba perdido sin remedio, que me dedicara una foto suya a la que hubieran convenido las mismas palabras. Al fin y al cabo, nuestra complicidad, nuestra compenetración, consistían precisamente en la permanente reelaboración de estos sueños sólo mínimamente cumplidos.

Ernesto fue un pediatra excepcional que se formó en un momento particularmente difícil para nuestra especialidad. Sus periodos de estudiante y de postgraduado coincidieron con la postguerra en una Salamanca fría y pobre en la que florecieron las ilusiones de quienes querían reconstruirlo todo con amplitud de miras, pero con tan pocos medios, que aquello parecía tarea imposible. Su pronta adscripción al grupo de don Guillermo Arce le permitió, además de convertirse en un clínico excepcionalmente sagaz y humano, ponerse en contacto con una realidad hospitalaria más moderna, la de Santander, de la que salieron tantos buenos pediatras y líderes de la Pediatría, y le llevó muy pronto, quizás en perjuicio suyo, a tomar las funciones de su maestro doliente y encabezar, ya para siempre, los grupos castellanos primero de Salamanca y luego de Valladolid.

Los pediatras jóvenes, formados en el sistema MIR y en las subespecialidades de los modernos hospitales, ocasionalmente conocedores (no suficientemente a menudo) de los de otros países, no pueden apenas imaginar en qué condiciones se desarrollaba la formación pediátrica entonces, con qué medios, con qué limitaciones y hasta qué punto había que compensar con entusiasmo lo que no podía ser adecuadamente realizado. Bas-

* Jefe del Departamento de Cirugía Infantil. Hospital La Paz.
Reproducido del Boletín de Pediatría de la Soc. Vasco-Navarra.

ta con repasar los indicadores de salud de los años 40 y 50 para apercibirse de lo subdesarrollados, a la fuerza, que estábamos, sin revistas, sin congresos, sin viajes, sin contactos casi con el exterior, sin medios... sin calefacción. Cuando yo me incorporé, una generación más tarde, en los años 60, al quehacer pediátrico del grupo de Ernesto aún no había hospitales «modernos», no existían los cuidados intensivos, las especialidades ni la cirugía pediátrica, las escasas incubadoras disponibles eran regalo de la UNICEF en nuestra calidad de país «en desarrollo» y nuestros niños habían recibido hasta hacía poco un suplemento alimenticio (queso «cheddar», naranja y leche en polvo) donado durante años por los norteamericanos como hoy lo hacen con Somalia. En ese contexto mantuvo Ernesto viva la ilusión, las ganas de hacer, el orgullo de participar cada día un poco más en el progreso de nuestra especialidad. Cierto es que él era siempre un punto excesivamente entusiasta con los avances de quienes hemos sido sus discípulos, y que nosotros no teníamos aún el rigor metodológico necesario ni los medios materiales y el ambiente imprescindibles ya entonces para competir dignamente en el mundo, pero nunca dejó de llevarnos por ese camino, entonces todavía algo utópico, que hoy han hecho cada vez más real entre nosotros las generaciones siguientes. Su mérito principal, creo yo, ha sido hacer conscientemente de puente para que el hoy de la pediatría española pudiera tener lugar.

La inserción de estas iniciales utopías de Ernesto en el mundo académico de aquellos años no fue fácil y pasó el hombre por los avatares que muchos de los lectores del Boletín conocéis. Aún hoy ocurre en nuestro país que las circunstancias condicionan el resultado más que los hechos y, si nos colocamos en la perspectiva de hace 30 ó 40 años, no debe extrañarnos que Ernesto no desempeñara una cátedra hasta 1965, casi veinte años

después de que iniciara su liderazgo pediátrico. Afortunadamente para mí era yo a la sazón alumno de Pediatría y pronto le seguí a Valladolid, ya tocado por mi vocación quirúrgica, pero convencido de que me era necesario comenzar como pediatra y en su grupo. Nunca me he arrepentido y ese periodo, que no fue muy fácil en varios aspectos, me marcó para siempre colocándome, como no lo hubiera hecho nunca de otro modo, en mi ambivalente posición de pediatra cirujano-cirujano pediatra.

Con el andar del tiempo hubiera debido Ernesto liderar otros grupos en centros de envergadura mucho mayor donde su potencial integrador y excitador se hubiera expresado más favorablemente pero, un poco por las circunstancias, que para algunos son más circunstancias que para otros, y otro poco, probablemente más, por su fidelidad a los suyos, quiso quedarse en Valladolid hasta el final a pesar, hay que decirlo, de que el trato que allí le dieron los responsables sanitarios del momento fue el peor que se estilaba en el país por aquellas épocas. No lo dijo bastante por ese pudor suyo ante la adversidad, que como castellano comparto, pero sin duda su amargura mayor en la vida, fuera de la muerte accidental de una de sus hijas, fue el envío al limbo del nonato Hospital Materno-Infantil de Valladolid cuando ya estaba dotado y amueblado, en la capital de una Comunidad de más de dos millones de habitantes sin un solo centro terciario pediátrico que pudiera llamarse así. Pocos saben que tampoco había llegado a abrir el pequeño centro infantil de Salamanca que fue su primer proyecto de este tipo y solo algunos más saben que apenas pudo ver desde dentro los primeros pasos del gran hospital infantil madrileño que contribuyó a crear. Una vez más se retiró elegantemente cuando las circunstancias, siempre las circunstancias, dirigían los tiros en una dirección diferente de la elegida inicialmente. Quienes entonces le

descubrieron se sorprendieron mucho, dada su extracción académica, de su talante abierto, de su saber hacer, de su generosidad y de su entrega. No pudo ser y siguió trabajando como siempre, rodeado otra vez de sus gentes que habían ido desarrollando sus potencialidades hasta ser lo que son ahora. Hubo muchos antes que ello, catedráticos y titulares, jefes de servicio y departamento, pediatras de todo tipo. Hay también algunos que se consideran ligados a Ernesto como si discípulo hubieran sido, solamente por admiración, sintonía y reconocimiento a su talla humana y médica.

Su última lección nos la ha dado con el valor y el aparente despegue con que ha sobrellevado su enfermedad hasta el fin, aludiendo a ella con naturalidad y aprovechando hasta sus últimos días las horas con los suyos, las conversaciones con los amigos, las lecturas, la música, las flores de la primavera en los arribes del Duero y en el Jerte. ¡Con decir que tuvimos que anular a última hora su reserva de habitación para asistir al último congreso del Grupo Latino en Suiza que quiso mantener hasta el mismo día de su muerte!

Siempre quiso al País Vasco y sus costumbres, la pelota, a la que jugaba con escasa ortodoxia de pelotari con su amigo Irurita y, desde luego, la cocina. La condición de bilbaina de Merche le acer-

có aún más y siempre fue para él motivo de alegría ir a Bilbao o a Donostia cuando sus amigos le forzábamos a participar en un tribunal o en una conferencia. Nunca olvidaré sus agrídulces reflexiones, ante nuestro evidente orgullo por haber podido culminar la obra, cuando visitó el recién abierto materno-infantil de San Sebastián en una de esas oportunidades.

El hecho mismo de que Merche y cinco de sus siete hijos e hijas sean médicos prueba que algo de contagioso tenía que haber en su amor al oficio, pues no era precisamente cómodo ejercerlo como lo hacía, sin saber rehusar ni una invitación, siempre disponible para ayudar y para participar, postergando siempre lo personal para cumplir primero lo que para él era grato deber y, tantas veces, placer pues le permitió conocer a muchos, hablar de todo, saber más que nadie de la historia de nuestra especialidad en España y de tantas otras cosas, influir en tantos y contagiar entusiasmo y ganas de hacer.

Yo he perdido un maestro en todo y un segundo padre a quien he respetado y admirado casi tanto como al mío verdadero y por ello he aceptado gustoso escribir estas palabras en la hora triste de su muerte para recordar a todos mis amigos de la Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría cuanto hemos perdido todos.

DEDICATORIAS

Sánchez Villares, una voz generosa

OLEGARIO ORTIZ*

*«Tontito es, si no ríe al mes»
«Mala madre tuviste,
si al mes no reíste»*

Estos dos aforismos que el maestro transmitía a sus alumnos son como un mensaje festivo en el pueblo alemán que dice *Lachen (reír) ist Gesund (salud)*.

Tan profunda e importante es la sonrisa que Ortega, a propósito de su artículo *Propaganda del buen humor*, dice: *«El mal humor es estéril. Todas las grandes épocas han sabido sostenerse sobre el abismo de la miseria que es la existencia, merced al esfuerzo deportivo que es la SONRISA. Por eso los griegos pensaban que el oficio principal de los dioses era sonreír»*.

En fin, querido Ernesto, llegó el silencio eterno para ti y te fuiste a aquellos

lugares que buscaba Unamuno para encontrar allá, donde ya estás tú, la trascendencia. Cerca del Santuario de Nuestra Señora de la Peña de Francia, dijo el gran maestro *«He vivido allá arriba, en la soledad de la cumbre, en el silencio de la cima, un silencio divino, un silencio creador, silencio sobre todo. Vivir allá en el silencio y del silencio, los que vivimos en el barullo y del barullo, parecía que oíamos todo lo que la tierra calla, mientras nosotros sus hijos, damos voces para aturdirnos y para no oír la voz del silencio divino»*.

Ya estás en el silencio eterno, querido Ernesto. Nosotros buscaremos en silencio para seguir escuchando tu voz, siempre alegre y generosa, y recordar también la sonrisa de *tus* niños.

* Prof. Emérito de Medicina. Universidad de Valladolid
El Norte de Castilla, 18-5-1995.

DEDICATORIAS

Dos contertulios

MIGUEL DELIBES*

El ocaso de las tertulias en España se ha producido no porque a los españoles no nos guste hablar, sino porque nos impacienta escuchar a los demás. Hay pocos españoles que aspiren a aprender algo de otro español que les habla. De ahí que la tertulia aparece sin buscarla cuando dentro de un grupo surgen habladores y escuchadores. De esta manera ha permanecido en nuestra ciudad la vieja tertulia formada en torno al gran maestro don Emilio Alarcos, hace varias décadas y que alienta aún de la mano de su decano. Pedro A. Quiñones y de su vicedecano, Fidel Mato, mas la continuidad de los hijos del primer titular: Luis y Antonio. Esta tertulia sabatina, que después de muchos cambios ha encontrado acomodo en los salones del hotel Felipe IV, a la que el inolvidable Alfonso Guilarte, otro contertulio fallecido no ha mucho, llamaba con sorna *La tertulia de los listos*, sigue viva hoy a pesar de que en los últimos días hemos dicho adiós a dos tertulianos de prestigio: los doctores Nicolás Belmonte, catedrático de Oftalmología, y Ernesto Sánchez-Villares, catedrático de Pediatría.

Y ¿cuál es el secreto para que una tertulia perdure a pesar de los vientos desfavorables? Yo diría que la disposición de los contertulios, su generosidad. Una tertulia no puede vivir sólo con charlatanes

o con mudos; en una tertulia son tan necesarios los hombres prestos a hablar como los hombres prestos a escuchar. Si por hache o por be faltan unos u otros la tertulia se convierte en un tiberio o en un funeral; la comunicación no llega a establecerse.

En esta triste hora de reflexión donde los tertulianos del Felipe IV —Ángel Torío, Escapa, Paco Lara, Carlos Miguel, Marañón, Benito, Olegario Ortiz, García Fernández, etc.—, deploran la muerte de dos de sus compañeros, uno advierte que, por encima de la inteligencia y la humanidad de estos hombres, Nicolás Belmonte y Ernesto Sánchez-Villares venían a representar esa condición de prototipos cultos que han hecho posible la pervivencia de la tertulia. Diría más: para mí Nicolás Belmonte era la imagen perfecta del escuchador. Tenía Nicolás esa finura ilustrada de los que pasaron por la Residencia de Estudiantes, tal vez porque el citado centro imprimía carácter, o, lo que es más probable, porque en él se reunieron casualmente un puñado de espíritus selectos. El caso es que Nicolás Belmonte sabía escuchar. Escuchaba como nadie, acuciando al mensajero, como creo debe hacer el buen escuchador, dando la impresión de que siempre espera de su interlocutor un poco más. Y lo hacía con una media sonrisa de reco-

* *Escritor.*

(*El Norte de Castilla*) 21-5-1995.

nocimiento. Siempre sonreía Nicolás y, a veces, tímidamente, exponía su opinión y, en su caso, disentía, pero nunca lo hacía a voces, sino moderadamente, con discrección. Su sonrisa no cambiaba nunca. Ni cambiaba él, por fuera ni por dentro. Siempre fue igual a sí mismo. Nicolás Belmonte: magro escueto, modesto, delicado. Un mal día notamos que envejecía no porque advirtiéramos en su rostro una arruga más, sino porque su voz siempre mesurada, se iba ahilando hasta hacerse casi imperceptible. Sólo por eso.

Ernesto Sánchez-Villares constituía su complemento. Aunque sabía que se estaba muriendo rara vez faltó a la tertulia. Desde la otra vertiente, Ernesto era también el tertuliano ideal: locuaz, sociable, clarividente. Conocía a mucha gente importante y tenía una memoria privilegiada. Se hablara de quien se hablara, Sánchez-Villares siempre tenía a mano una anécdota reveladora. En Castilla decimos de estos hombres que saben poner la guinda a la tarta. Pues éste era Ernesto:

un hombre que sabía repartir las guindas, colocarlas en su sitio. Sin pretensiones de brillantez era un conversador brillante, pero en modo alguno absorbente. Sánchez-Villares, hombre de mucho talento, sabía dejar espacios, huecos para que los demás intervinieran, se acercaran al tema. Era antimonopolista y rara vez hablaba de sí mismo, sino de personalidades que por una u otra razón habían entrado en contacto con su vida. Albaceteño Nicolás y salmantino Ernesto, ambos dieron a la Universidad y a la ciudad que los acogió lo mejor de sí mismos. ¡Dios mío, cuántos ojos y cuántos niños vallisoletanos habrán pasado por las manos de estos dos ilustres maestros! (Por cierto, ¿qué fue de la gran idea del Hospital Materno-Infantil que el doctor Sánchez-Villares sembró en esta tierra?).

Ahora, cuando nuestra vieja tertulia, herida en la línea de flotación se agrieta, he querido dedicar un recuerdo a estos dos amigos y enviar a sus esposas e hijos nuestra afectuosa solidaridad.

DEDICATORIAS

José Núñez y Ernesto Sánchez Villares

JESÚS MALAGA*

Ernesto Sánchez Villares y José Núñez Larraz recibieron hace poco más de un año la mayor distinción del Ayuntamiento de Salamanca, su medalla de oro. Ambos eran amigos y, como si de una amarga predestinación se tratara, nos dejaron casi a la vez, en esta primavera de 1995. Sólo unos pocos días separaron sus muertes.

Sánchez Villares fue el padre de la moderna pediatría española. Formó y forjó escuela, y un buen número de médicos españoles recibieron sus enseñanzas.

Modernizó la medicina en tiempos difíciles y dio un gran impulso a la pediatría española, a la que encaminó hacia nuevas corrientes innovadoras. Sánchez Villares rebasó el ámbito universitario precisamente en el desarrollo de una tarea docente y profesional que ha trascendido a la sociedad repercutiendo en su beneficio.

De Pepe Núñez me queda un último recuerdo: el entusiasmo con el que aco-

gió, a pesar de una salud ya delicada, un último encargo que le hice: el libro de las plazas de Salamanca. Su respuesta fue inmediatamente favorable y poco tardó, cámara en ristre, en recorrer algunos lugares que había querido señalarle especialmente. Núñez Larraz ha sido el gran fotógrafo de esta ciudad, en la que fue periodista, impresor, librero y también concejal, y de la que fue, sobre todo, su amante perfecto.

La desaparición de estas dos personalidades que tanto hicieron por el buen nombre de esta ciudad ha consternado a todos los salmantinos. Un artista y un científico han dejado para siempre un recuerdo único: el que sólo pueden dejar aquellos que poseen unas cualidades humanas extraordinarias. En Salamanca, en sus calles y plazas, quedan su memoria y un sentimiento enorme de gratitud.

* *Alcalde de Salamanca.*
El Adelanto 19-5-1995.

DEDICATORIAS

Ernesto Sánchez Villares

LUIS S. GRANJEL*

Cuando alguien que ha sido parte importante de nuestra vida, un familiar, un amigo, nos abandona con la radicalidad que impone la muerte, algo también muere en nosotros, y esa ausencia se llena de recuerdos, los que creíamos perdidos cuando el vacío no existía, y como somos diferentes en cada una de nuestras relaciones humanas, los recuerdos que retornan son, en cada uno, distintos.

Cuando escribo esto asisto, en mi mundo personal, al reencuentro de sucesos compartidos, en el correr de ya muchos años, con Ernesto Sánchez Villares. No voy a componer su retrato, a dibujar el perfil de su rica personalidad profesional y científica; otros, con mayor autoridad, estoy seguro han de hacerlo. Quiero recordar «mi» Ernesto Sánchez Villares, al brillante escolar universitario con el que trabé amistad en el otoño de 1939.

Distintos fueron los caminos que la profesión nos obligó a recorrer; Ernesto Sánchez Villares, el de una especialidad médica en la que se reveló como maestro indiscutible en su cátedra y clínico al que deben su vida multitud de niños, mis propios hijos entre ellos.

El alejamiento no afectó a una hermandad que asimismo compartimos con otra excepcional figura de la escuela

médica salmantina, el profesor José del Castillo Nicolau. En el acto de concesión del doctorado «Honoris Causa» de Castillo Nicolau tornamos a encontrarnos por última vez; Sánchez Villares prestó su voz para hacer audible el discurso de agradecimiento de Castillo Nicolau, a quien una grave dolencia le privaba de la palabra; yo tuve la satisfacción íntima de hacer su «laudatio».

Sólo dos episodios de nuestra vida quiero ahora recordar, callando muchos que también retornan a mi memoria. En el mes de junio de 1955, Sánchez Villares fue el amigo que estuvo a mi lado en el trance, definitivo para un universitario, de acceder a la cátedra. Años más tarde, mi conocimiento del paisaje urbano de Santiago de Compostela me ofreció pretexto para acompañarle en su viaje desde Salamanca a la capital gallega para tomar posesión de su cátedra de Pediatría.

Aunque separados físicamente, con distancia acortada desde su afincamiento definitivo en Valladolid, no por ello se debilitó nuestra convivencia; seguimos compartiendo afanes, triunfos y desilusiones. Ya preso por la enfermedad que le llevaría a la muerte, Ernesto Sánchez Villares quiso participar, ahora por voz interpuesta de un amigo común, en un homenaje del que era yo protagonista.

* Prof. Emérito de Historia de la Medicina. Universidad de Salamanca.
La Gaceta Regional. Salamanca.

Desde aquella fecha, aún no hace un año, le he seguido, con crecida angustia, con dolor y desesperanza, en la serena aceptación de lo que su destino le imponía.

Este recuerdo que le debía a Ernesto Sánchez Villares se lo ofrezco a Merche, a sus hijos y a cuantos han tenido la fortuna de contar con su saber y su amistad.

DEDICATORIAS

Gracias don Ernesto

CARMEN RIAÑO

Esta carta se dirige a don Ernesto Sánchez Villares, pediatra, recientemente fallecido.

Como madre: don Ernesto era especial, no sólo se interesaba y mucho por la salud física del niño, sino también por la salud psíquica; me acuerdo ¡cómo les hacía entonar canciones y recitar oraciones para detectar cualquier problema de pronunciación, lenguaje, etc.! ¡Cómo les hacía andar descalzos! ¡cómo querían que le saludaran con la mano! Les trataba como personas integrales y los niños eran capaces de captarlo rápidamente.

Luego nos daba un informe, siempre por escrito, que debíamos leer con calma para volver después a su despacho, donde le podíamos preguntar todo lo que no hubiéramos entendido, sin problemas de tiempo ni de lenguaje técnico.

Como profesional sanitario, cuántas gracias, por atender rápidamente, tantas consultas de mis pacientes, que yo juzgaba muy importantes, unas veces acerta-

damente y otras no tanto, a las cuales nunca dijo no, solamente la última la pospuso para unas semanas más tarde y aunque conocía su enfermedad, no dudé en solicitarla confiando en su sabiduría y humanidad.

Cuánto aprendí de él sobre nutrición infantil, tanto en las entrevistas personales como en los seminarios que organizaba en la Facultad de Medicina, abiertos a todos los profesionales sanitarios.

Doña Mercedes, su esposa, una brillante pediatra, siempre se mantuvo en un discreto segundo plano, confirmando aquello de que detrás de un gran hombre, siempre hay una gran mujer.

Intento con esta carta, transmitir un sentimiento, no sólo mío, sino de tantas y tantas madres que quieren manifestar su agradecimiento a la figura de un gran médico, ahora que ya no está entre nosotros, y que en su momento no supieron o no pudieron manifestárselo con palabras.

DEDICATORIAS

Don Ernesto Sánchez Villares, el último maestro

A. BLANCO QUIRÓS

El Profesor Ernesto Sánchez Villares fallecía en Valladolid el pasado día 16 de mayo. Desde hace meses todos conocíamos la inevitable cercanía del suceso. El propio don Ernesto fue el primero en saberlo y el único en aceptarlo, porque insistía que la vida es un ciclo indivisible en el que se nace, se vive y se muere. La estoica frialdad con la que admitió su servidumbre a las leyes generales de la naturaleza sorprendió y desconcertó a las personas que durante las últimas semanas se le acercaron, intentando ofrecerle apoyo y compañía; un consuelo totalmente innecesario para él.

Don Ernesto fue médico y fue profesor. Cuidó a miles de niños y enseñó a generaciones de alumnos. Más de un joven discípulo, antes había sido su paciente. La historia clínica de muchos hijos reposa en su archivo, grapada a la de sus padres. El infatigable derroche de trabajo fue la cualidad vital que todos sus coetáneos universalmente coinciden en atribuirle. Sin duda, hay muchos profesionales anónimos que también cumplen con excelencia su función. Sin olvidarlos, ni desmerecerlos, la vida de Don Ernesto muestra particularidades que justifican unas líneas públicas.

En 1965 se trasladó a Valladolid, en donde sembró su madurez a lo largo de 30 años, pero su corazón se quedó en

Salamanca, más exactamente en Ciudad Rodrigo. Ahora han vuelto a reencontrarse. En el antiguo Pabellón de Niños del Prado de la Magdalena estuvo incubando el embrión de un hospital infantil. Fueron años de un desarrollo intenso y fecundo. Tiempos de trabajo imaginativo, de ilusión sin límites, de amistad y de libertad. Participar en aquella vivencia es suficiente para gratificar una vida profesional y justificar una elección. Los restantes años son ya únicamente de transición. En el Pabellón de Niños se atendieron muchos niños enfermos, pero también se enseñó una forma de ser y actuar. Se aprendió gratitud al maestro y aprecio a las enseñanzas. Como sucede a las personas, los edificios también nacen, viven, se mueren, incluso se abortan. Sin embargo, sería bonito que el espíritu del viejo Pabellón, ahora dormido se reencarnara algún día, en algún lugar.

Con independencia de su valía profesional individual, ejerció tareas directivas que modificaron pautas de comportamiento social y sanitario. Junto a otros pediatras fundamentales, que podemos ejemplarizar en los profesores Jaso de Madrid y Ballabriga de Barcelona, contribuyó a modernizar la Pediatría española. En menos de 10 años se saltó de la puericultura domiciliaria a los hospitales materno infantiles y a las especialidades pediátricas. La renovación se extendió

rápidamente a todos los ámbitos. La dirección y publicación de revistas científicas propias le permite difundir una doctrina novedosa que ahora ya está inconscientemente arraigada en cualquier pediatra.

Su visión integral de la asistencia infantil fue un dogma irrenunciable permanente. Incluía desde la pediatría primaria a la terciaria, desde el nacimiento al fin de la adolescencia. Desde la semiología a la investigación. Siempre defendió que el trato sanitario al niño se ofreciera de forma individual, con absoluta independencia de la medicina del adulto. Reclamó una asistencia impartida siempre por profesionales formados pediátricamente. El niño enfermo continúa siendo ante todo, y sobretodo un niño. Un niño dependiente de su madre y de su familia. Un niño que añora su hogar y sus juguetes. Mantener esta concepción le costó disgustos. Su defensa del niño, como derecho fundamental, superior e independiente de cualquier situación coyuntural sanitaria o económica no encontró siempre el eco merecido. Es difícil que una iniciativa individual arraigue, si la sociedad no la comprende y la hace suya. La postura de Don Ernesto encontró una sociedad dormida y no hubo respuesta. Llegó demasiado anticipadamente.

En la Universidad, el Profesor Sánchez Villares estuvo preocupado toda su vida por enseñar a los alumnos, a los médicos, a los pediatras, a las enfermeras, a las auxiliares, a los padres de enfermos. A cualquiera individuo o colectivo que quisiera aprender. Toda oportunidad era adecuada para transmitir algo de sus abrumadores conocimientos. Nunca se negó a dar una clase o conferencia. Nunca se preocupó de conocer otra condición que

no fuera el lugar y la hora. Nunca suspendió ningún compromiso, ni en sus últimas semanas de enfermedad. Don Ernesto enseñó saberes científicos, pero en especial transmitió formas de ser y estar. Esta es la diferencia entre un Profesor y un Maestro. Lo había vivido con Don Guillermo Arce, su Maestro y ya nunca lo olvidó. La Facultad de Medicina probablemente pierde al último Maestro, porque los tiempos y las circunstancias inevitablemente cambian. Los discípulos ya se han extinguido. La historia, valiéndose de sus servidores, despide abruptamente a los que se desfasan.

El valor real de figuras como la del profesor Sánchez Villares con frecuencia sólo pueden ser ponderadas con una lejana perspectiva de tiempo y de espacio. Intentar cualquier mejora o cambio suele generar recelo y resistencia en los círculos más próximos. Las comparaciones surgen inevitables y pueden resqueamar. Sobresalir es siempre un acto relativo y arriesgado.

La intensa vida profesional y pública que desarrolló don Ernesto sólo se puede cumplir merced a un gran esfuerzo personal, pero en esa batalla siempre resultan sacrificadas otras personas, la mujer y los hijos. Algunos pensamos con agradecimiento que durante años le hemos estado reteniendo un padre y un marido a su familia. Probablemente él fue consciente de todo ello y resultó conmovido el afecto y la dedicación que en sus últimos meses ofreció a sus queridos nietos.

Don Ernesto siempre permanecerá vivo en el recuerdo, ese retazo de inmortalidad que todos los que le conocimos conservaremos dentro.

DEDICATORIAS

Ángeles niños de luto

ANSUREZ

En un correquetepillo,
niños, en una bandada
enlutada
de angelitos de Murillo;
en una desconcertada
bandada de hiel y miel
estaban —que los vi yo—
volando entre el sí y el no...
Iglesia de San Miguel...
¿Qué pasó
Pasó todo... Niños sanos,
gracias a las sabias manos,
gracias al profundo amor
de un pastor
de chiquitos ciudadanos,
de un sembrador de ilusiones...
Están en muchos hogares
más oscuros los rincones
retozones...
Se ha muerto Sánchez Villares.

Alzaba un niño aquel día
al trasluz del alma, aupando
con él su sabiduría...
Parecía
que estuviera consagrando.
Sanaba aquella mirada
deslumbrada
a la vez que deslumbrante...
Niño y médico, anudaba
esperanza caminante...
Médico, palabra hermosa
que él llenaba a rebosar...
La poesía y la prosa
de curar.
Ayer —qué cosa asombrosa—,
de uno a otro capitel
del puro cielo absoluto,
un tropel
de ángeles en San Miguel...
Ángeles niños de luto.

DEDICATORIAS

Pérdidas

MARIBEL RODICIO*

Cercana y por ello más familiarmente dolorosa nos resulta la pérdida de Ernesto Sánchez Villares, el pediatra con mayúsculas. La comunidad científica, la Universidad, la clase médica y cientos de familias vallisoletanas sentiremos la muerte de gran profesional y mejor persona que también hasta el final, como consejero nacional y presidente regional de UNICEF sigue trabajando por lo que fue toda su vida. El bienestar y la salud de la infancia.

Auténtico fundador de la Escuela de Pediatría de Valladolid, nos deja además de sus investigaciones y publicaciones un

importante elenco de profesionales formados bajo su mando.

Emilio Zapatero, Consejero de Cultura, también médico, decía siempre que Ernesto Sánchez Villares era «su mejor consejero», en lo personal y en lo profesional, porque formaba parte del consejo de Investigación del Departamento Regional de Cultura.

Patrono de la Fundación Norte de Castilla y miembro destacado de asociaciones, academias nacionales e internacionales. Su corazón se ha parado también a los 72 años.

* Periodista.
(El Norte de Castilla)

REVISIONES

Genética de la enfermedad celiaca

A. BLANCO, E. ARRANZ, A. NIETO y J. J. TELLERÍA

La enfermedad celiaca (EC) aparece en un 10% de los familiares en primer grado y en el 70% de los gemelos monocigóticos (1). La incidencia familiar prueba su base genética, pero la coincidencia no es total, ni siquiera es completa entre gemelos monocigóticos, indicando que los condicionantes ambientales también influyen. La diferente frecuencia entre unos y otros países y las variaciones ocurridas a lo largo de años en países como Suecia, donde la EC se multiplicó por 3, también son argumentos a favor de los factores no-genéticos (2, 3), que podrían ser de carácter dietético, pero también ser víricos (4, 5, 6). La asociación entre EC y sistema HLA es un hecho, sin embargo la enfermedad aparece sólo en un 30% de los hermanos con genes HLA similares a los del enfermo, cifra muy inferior al 70% de los gemelos monocigóticos. Por consiguiente, otros genes, no incluidos en el tipaje habitual de HLA, influyen también.

COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (CMH)

En 1931 Landsteiner descubrió los grupos sanguíneos y su influencia en las transfusiones. Luego se describieron las leucoaglutininas en pacientes transfundi-

dos por agranulocitosis (7). En la misma línea se supuso que debería haber otros antígenos tisulares que determinasen la supervivencia de los injertos (8). En 1975 se aceptó el término de Sistema HLA (Human Leucocyte Antigens) (9) y desde entonces se fueron descubriendo sus antígenos y los genes que los regulan. Se localizan en un área relativamente reducida del brazo corto del cromosoma 6 (10). En esta región de unos 4 centiMorgan o más exactamente 3 millones de pares de bases (11) se localizan los genes que determinan la enorme pluralidad de las moléculas HLA.

Moléculas del sistema HLA

Las moléculas de clase I tienen una cadena α , que es una glicoproteína transmembrana, con 3 dominios extracelulares, y una molécula de β 2-microglobulina, que está codificada fuera del cromosoma 6, en el 15. En el dominio 1 de la cadena α radica la variabilidad alélica, porque la β 2-microglobulina es constante. Ambas cadenas están unidas por un enlace no covalente (7).

Los antígenos de clase II están formados por dos glicoproteínas transmembrana con 2 dominios extracitoplasmáticos cada una. La variabilidad alélica de la clase II del HLA reside principalmente en los

dominios 1, en especial de la cadena beta. Los heterodímeros de clase II muestran una homología estructural con los de la clase I, y con la región constante de las inmunoglobulinas, formando todos ellos una superfamilia molecular (11).

Nomenclatura

La primitiva nomenclatura del sistema HLA se hizo cuando las moléculas sólo se identificaban serológicamente. Además, los anticuerpos eran convencionales y sólo con los monoclonales se pudieron hacer ciertas diferencias antigénicas. Más adelante, al introducirse las técnicas genéticas se vio que aquella nomenclatura no se ajustaba a la realidad. Fue necesario rehacerla, intentando guardar equivalencias con la antigua para poder comparar estudios y resultados (12).

La nomenclatura del sistema HLA es compleja porque el propio sistema lo es. Hay muchos grupos, tipos y subtipos que comprende. Además los diferentes determinantes fueron descritos con técnicas distintas, serológicas y genéticas, no siempre compatibles. Finalmente se continúan descubriendo nuevos genes y variantes que se van añadiendo. Cuando se lee un artículo científico sobre HLA, dependiendo del año de su edición, la nomenclatura puede variar. Para obviar estas dificultades, hay un Comité de Nomenclatura que se reúne periódicamente, cada 2 años y aprueba los nuevos determinantes descubiertos. Sólo se aceptan los nuevos determinantes cuando se comprueba que corresponden a una reconocida secuencia DNA (13).

Se utiliza la abreviatura HLA (Human Leucocyte Antigen) y se añade una letra dependiendo del respectivo locus: A, B, C y D que tiene los subtipos DR, DP y DQ (12). La actual nomenclatura de los genes incluye en primer lugar la letra del grupo (A, B, C, etc.) y a continuación un número de 4 cifras que comienza por el del

gen (01, 02, etc.) y sigue con otros dos dígitos dependiendo del alelo (01, 02, 03, etc.) (14). Así, obtendremos designaciones como las siguientes: A*0101, sólo hay un alelo para el gen A1, pero hay 12 para el A2: A*0201, A*0202, A*0203, A*0204, A*0205, A*0206, A*0207, A*0208, A*0209, A*0210, A*0211, A*0212. (Tabla I).

Significado del sistema HLA

Al valorar el papel del sistema HLA en relación a cualquier patología nos encontramos con dificultades. En primer lugar el número de genes es grande (HLA-A, -B, -C, -DR, -DP, -DQ) y además tienen un alto polimorfismo (12). Estos alelos se combinan en un individuo determinado, originando muchísimas variaciones. Las combinaciones no ocurren al azar y las asociaciones tienen frecuencias variables. A este fenómeno se le llama desequilibrio de ligamiento, y se gestó durante la evolución de la especie, quizás por favorecer o desfavorecer, la supervivencia de individuos con determinados haplotipos (11, 15). Cuando una enfermedad se supone asociada a un gen HLA, es problemático decir si la asociación ocurre con dicho gen o con cualquier otro en desequilibrio de ligamiento con él. (Tabla II).

La coincidencia de dos genes HLA puede ocurrir heredándose ambos en el mismo cromosoma, situación CIS, o estando cada uno en diferente cromosoma, situación TRANS. La implicación de una y otra situación no está totalmente aclarada.

Funciones de las moléculas HLA-II

Las moléculas HLA de clase II sirven para presentar antígenos, tanto exógenos como endógenos, a otras células (8). Se unen a ellos en los endosomas y luego los transportan a la superficie celular (16). En el transporte intracelular participan otras moléculas codificadas por genes también incluidos en la región HLA-II, son

TABLA I. ALELOS HLA.DQ

Alelos	Especificidad Serológica	Especificidad Celular (Cel. T)	Equivalente Previo
DQA1*0101	—	Dw1.w9	DQA 1.1, 1.9
DQA1*0102	—	Dw2.w21.w19	DQA 1.2, 1.19, 1.AZH
DQA1*0103	—	Dw18.w12.w8.Dw'FS'	DQA 1.3, 1.18. DRw8-DQw1
DQA1*0104	—	—	—
DQA1*0201	—	Dw7.w11	DQA 2, 3.7
DQA1*03011	—	Dw4.w10.w13.w14.w15	DQA 3, 3.1. 3.2
DQA1*03012	—	Dw23	DQA 3, 3.1. 3.2, DR9-DQw3
DQA1*0302	—	Dw23	DQA 3, 3.1. 3.2, DR9-DQw3
DQA1*0401	—	Dw8.Dw'RSH'	DQA 4.2, 3.8
DQA1*0501 ^e	—	Dw3.w5.w22	DQA 4.1, 2
DQA1*05011	—	Dw3	DQA 4.1, 2
DQA1*05012	—	Dw5	DQA 4.1, 2
DQA1*05013	—	Dw22	DQA 4.1, 2
DQA1*0601	—	Dw8	DQA 4.3
DQB1*0501	DQ5(1)	Dw1	DQB 1.1, DRw10-DQw1.1
DQB1*0502	DQ5(1)	Dw21	DQB 1.2, 1.21
DQB1*05031	DQ5(1)	Dw9	DQB 13, 1.9, 1.3.1
DQB1*05032	DQ5(1)	Dw9	DQB 13, 1.9, 1.3.2
DQB1*0504	—	—	DQB 1.9
DQB1*0601	DQ6(1)	Dw12,w8	DQB 1.4, 1.12
DQB1*0602	DQ6(1)	Dw2	DQB 1.5, 1.2
DQB1*0603	DQ6(1)	Dw18, dw'FS'	DQB 1.6, 1.18
DQB1*0604	DQ6(1)	Dw19	DQB 1.7, 1.19
DQB1*0605	DQ6(1)	Dw19	DQB 1.8, DQBSLE, 1.19b
DQB1*0606	—	—	DQB1*WA1
DQB1*0201	DQ2	Dw3,w7	DQB 2
DQB1*0301	DQ7(3)	Dw4,w5,w8,w13	DQB 3.1
DQB1*0302	DQ8(3)	Dw4.w10.w13.w14	DQB 3.2
DQB1*03031	DQ9(3)	Dw23	DQB 3.3
DQB1*03032	DQ9(3)	Dw23, w11	DQB 3.3
DQB1*0304	DQ7(3)	—	DQB1*03HP, *03new
DQB1*0401	DQ4	Dw15	DQB 4.1, Wa
DQB1*0402	DQ4	Dw8,Dw'RSH'	DQB 4.2, Wa

TABLA II. DESEQUILIBRIOS DE LIGAMIENTO DQ-DR EN LA RAZA BLANCA

DQ1 - DR1
DQ1 - DR2
DQ1 - DR6
DQ1 - DR10

DQ2 - DR3
DQ2 - DR7

DQ3 - DR4
DQ3 - DR5
DQ3 - DR9

las moléculas TAP (transporter associated with antigen processing) y LMP (large multifunctional protease). La unión de los péptidos a diferentes moléculas de HLA fue muy estudiada y recientemente se probó definitivamente también para DQ y concretamente para la molécula implicada en la EC, la DQ α 1*501 / DQ β 1*0201 (17). Así, en la vida postnatal las moléculas HLA-II resultan decisivas para decidir la respuesta inmune contra determinados antígenos. Durante la vida fetal el papel de las moléculas HLA-II es muy distinta. Se cree que tiene otra función, también con repercusión inmune. En el timo fetal las células que presentan antígenos propios son eliminados y por consiguiente decidirían el repertorio celular T del futuro organismo maduro.

Técnicas de tipaje

Históricamente el sistema HLA se estudió con anticuerpos para identificar antígenos. Esta tecnología resultó imperfecta. Algunos antígenos, al principio supuestamente específicos, fue necesario separarlos luego en diferentes especificidades (1). Aunque el descubrimiento de los anticuerpos monoclonales mejoró los resultados, no solucionó totalmente el problema. La posibilidad de enfocar el estudio directamente hacia los genes HLA, en lugar de hacerlo a las proteínas que codifican supuso un avance fundamental.

Mediante estudios genéticos se consiguió una mayor especificidad en los resultados, además, comparando datos genéticos con información antigénica, se vio que una misma molécula con el mismo determinante antigénico podía estar producida por genes distintos. Parece que el estudio serológico sólo da una información parcial (18). Actualmente es necesario usar técnicas genéticas de tipaje HLA, ya que las serológicas no bastan para explicar la asociación entre enfermedad y HLA. (Tabla III).

Asociación entre enfermedad y sistema HLA

Ciertas enfermedades ocurren con más, o menos, frecuencia en individuos con determinados genes HLA, particularmente del locus D del cromosoma 6 humano (19). La asociación no implica necesariamente una causa genética y un determinado HLA puede ser necesario para que se produzca una enfermedad que es causada por otro gen que ni siquiera está en el cromosoma 6. Las enfermedades asociadas a los antígenos HLA suelen mostrar ciertas peculiaridades. Tienen patogenia oscura y patrón hereditario, aunque con débil penetrancia. Se acompañan de anomalías inmunológicas, preferentemente autoinmune. No tienen repercusión sobre la reproducción, o es muy pequeña (12). Por muy estrecha que sea la asociación, un determinado haplotipo HLA nunca es suficiente para provocar la enfermedad. Mas del 90% de los individuos que los portan serán sanos toda su vida.

Causas de la asociación HLA-enfermedad

No se conoce bien el papel de los genes HLA en la patogenia de ciertas enfermedades, aunque se avanzó mucho sobre la cuestión (20, 21).

HLA como marcador de otro gen. En los ratones hay un gen de la respuesta inmune (I_r) que determina la intensidad de la respuesta y la posibilidad de producir determinadas lesiones inmunes. En el hombre se buscó un gen equivalente sin éxito (12).

HLA como receptor de agentes etiológicos. Algunas moléculas HLA se comportarían como receptores, reaccionando preferentemente con ciertos agentes, especialmente virus, que provocarían la enfermedad (12). Esta hipótesis fue actualizada al descubrir Bjorkman y col. (22) la estructura tridimensional de la

TABLA III. ESPECIFICIDADES SEROLÓGICAS DR Y DQ ASOCIADAS A LOS GENES DQA Y DQB

	DQA1*0101 (DQA 1.1)	DQA1*0102 (DQA 1.2)	DQA1*0103 (DQA 1.3)	DQA1*0201 (DQA 2)	DQA1*0301 (DQA 3)	DQA1*0501 (DQA 4.1)	DQA1*0401 (DQA 4.2)	DQA1*0601 (DQA 4.3)
DQB1*0501 (DQB 1.1)	DQ5 DR1-D1				DQ5 DR10			
DQB1*0502 (DQB 1.2)		DQ5 DR16(2)						
DQB1*0503 (DQB 1.3)	DQ5 DR14(6)							
DQB1*0601 (DQB 1.4)			DQ6 DR15(2)					
DQB1*0602 (DQB 1.5)		DQ6 DR15(2)						
DQB1*0603 (DQB 1.6)			DQ6 DR13(6)					
DQB1*0604 (DQB 1.7)		DQ6 DR13(6)						
DQB1*0201 (DQB 2)				DQ2 DR7-D17		DQ2 DR17(3)		
DQB1*0301 (DQB 3.1)					DQ7 DR4-D4, 13	DQ7 DR11(5), DR16		DQ7 DR8
DQB1*0302 (DQB 3.2)					DQ8 DR4-D4			
DQB1*0303 (DQB 3.3)				DQ9 DR7-D11	DQ9 DR9-D23			
DQB1*0401 (DQB 4.1)					DQ4 DR4-DD15			
DQB1*0402 (DQB 4.1)							DQ4 DR18(3)	

* En sombreado figuran los genes DQA1*0501 / DQB1*0201 implicados en la enfermedad celiaca
 * Nomenclatura de la OMS. Entre paréntesis figura la nomenclatura previa de los genes
 * Se incluyen las especificidades serológicas HLA-DR halladas en desequilibrio con el respectivo DQ

molécula HLA, que forman una especie de «gruta», donde se sitúa el antígeno que va a ser presentado a los linfocitos CD4+ (HLA-II) o CD8+ (HLA-I). La conformación de la «gruta» varía según la composición polipéptidica de la cadena HLA (12). Se descubrió que las moléculas HLA relacionadas con la diabetes insulín dependien-

te tienen una circunstancia común: las que no entrañan riesgo tienen siempre un ácido aspártico en la posición 57, pero falta en las asociadas a la enfermedad. El mecanismo por el que un simple aminoácido influye en la asociación HLA-enfermedad está en estudio. Este aminoácido podría impedir la reacción de la

molécula con un péptido dañino que hipotéticamente causaría la diabetes. La hipótesis es simple, pero la realidad podría ser más compleja y se especula con la posibilidad de que la inhibición se haga a nivel intercelular o en el propio timo, bloqueando la activación y proliferación de ciertas clonas celulares (21).

HLA como autoantígeno. Es una hipótesis de mimetismo molecular. La molécula HLA asociada a la enfermedad tendría una estructura idéntica a la de algún virus o agente patógeno. Debido a esta coincidencia, podrían ocurrir dos consecuencias. Según una alternativa no habría respuesta contra el virus o antígeno, que actuarían impunemente. Según otra, la respuesta sería de carácter autoinmune, porque también se dirigiría contra la molécula HLA (12).

ASOCIACIÓN HLA Y ENFERMEDAD CELIACA

La asociación de la EC con la molécula HLA-B8 de la clase HLA-I fue la primera que se probó. Luego fue con la DR3, dis-

cutiéndose si el haplotipo B8-DR3 confería o no una asociación más estrecha que sólo el gen DR3. Estos hallazgos se hicieron en países del norte de Europa, pero en Italia y España, la EC también se asoció además al DR5/DR7 (23, 24). Similares conclusiones se obtuvieron también en un estudio hecho en Argentina con celíacos de origen caucásico, con aumento de DQ2 (95,2%) y una disminución de DQ1 (25, 26). Los enfermos que no poseen ni el DR3 ni el DR5/DR7 son menos del 10%, y prácticamente todos ellos tienen el DR4 (27, 28, 29). (Fig. 1).

Desde 1982 se observó la asociación de la EC con un nuevo antígeno, el DQ2, casi siempre formando el haplotipo DR3-DQ2. La ausencia de DQ2 es rara y prácticamente todos estos casos son DR4-DQ3 (30). Más tarde, se propuso la asociación de EC con ciertos antígenos del gen DP, pero no fue comprobada en pacientes italianos, en los que el alelo DPB no añadía más riesgo a los alelos habituales DQA1*0501 / DQB1*0201 (31). Realmente, en esta población el alelo DPB1*0101 es más frecuente en los celíacos que en los

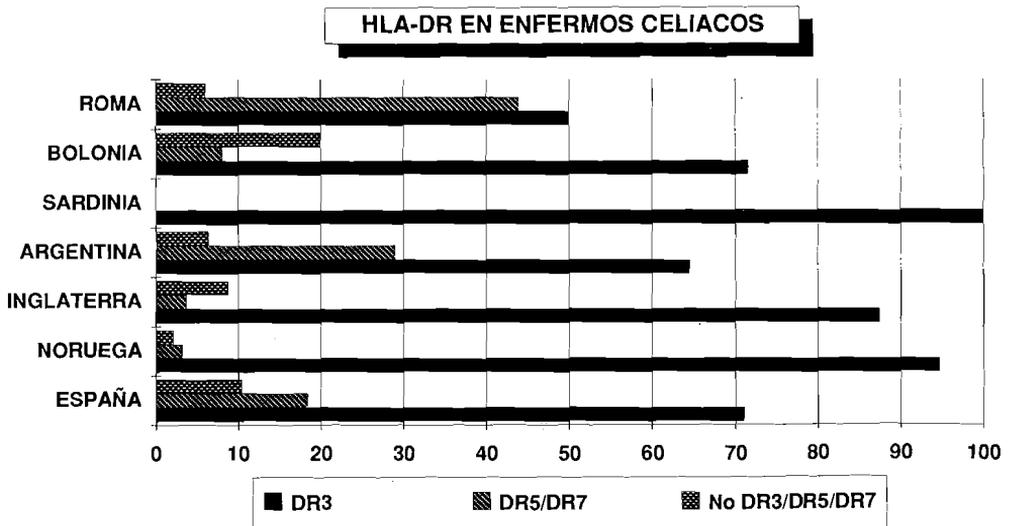


FIG. 1. La frecuencia de los antígenos DR3 y DR5/DR7 en enfermos celíacos varía bastante de unos países a otros.

sanos, pero se debe a un ligamiento con el DQ2, ya que la frecuencia es igual en los controles DQ2+, el gen DPB1*0101 (32).

El mejor conocimiento de los genes HLA explicó por qué la EC se asocia tanto al DR3, en el norte de Europa, como al DR5/DR7 en el sur. El DR3 se liga al DQ2 que es expresado por los genes DQA1*0501 y DQB1*0201. Mientras que el DR5 se liga al DQ7 codificado por los genes DQA1*0501 y DQB1*0301 y el DR7 al DQ2 codificado por los genes DQA1*0201 y DQB1*0201. Al comparar los haplotipos

en ambos ejemplos observamos que en el primer caso coinciden los genes DQA1*0501 y DQB1*0201 en el mismo cromosoma (posición CIS), mientras que en la situación DR5/DR7 también coinciden, pero cada uno en un cromosoma distinto (posición TRANS) (33). (Fig. 2).

Estudiamos los alelos del gen HLA-DQA1 por primera vez en celíacos de Castilla y León, confirmando la asociación del alelo DQA1*0501 con la EC también en nuestra región (34). Los resultados concordaron con los hallazgos en otras

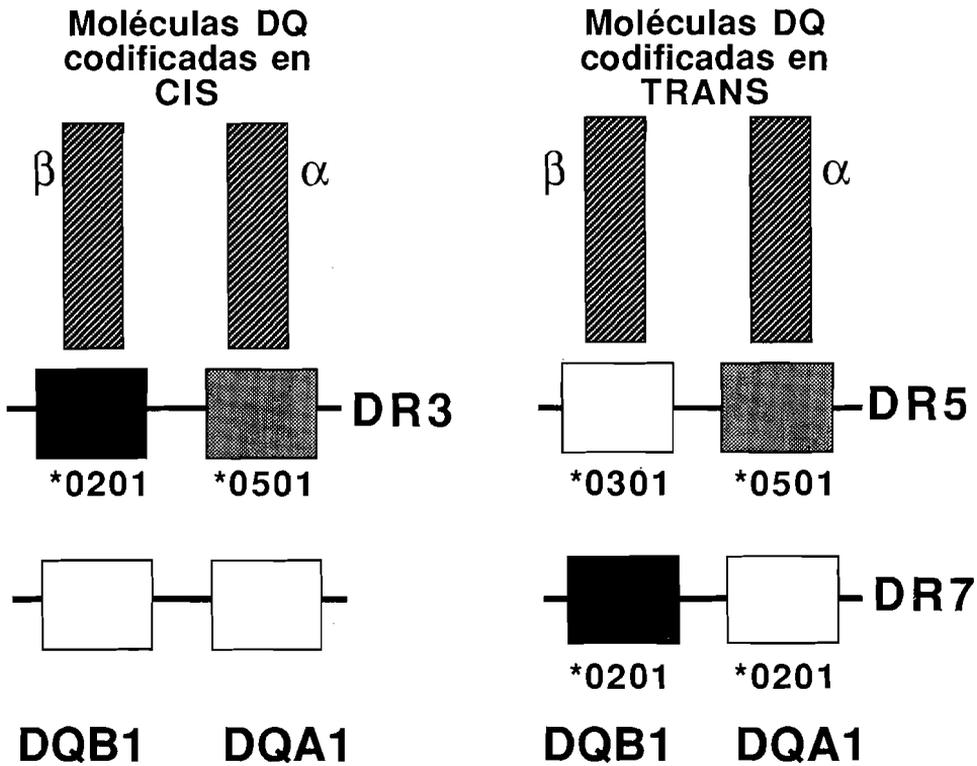


FIG. 2. Los individuos que tienen los genes DQ-A1*0501 Y DQ.B1*0201 en el mismo cromosoma (posición CIS) presentan un desequilibrio de ligamiento con el antígeno HLA-DR3. Por el contrario los que los presentan en cromosomas diferentes (posición TRANS) muestran la asociación con el DR5 y con el DR7. Esta circunstancia explica por qué los celíacos tienen una elevada frecuencia tanto del antígeno DR3, como del DR5/DR7

poblaciones del sur de Europa con la técnica de ssop (sequence specific oligonucleotide probe) (31, 35). Un estudio con población italiana tiene resultados semejantes a los nuestros (20). El alelo DQA1*0501 se presenta en nuestro estudio en un 97.3%, comparado con un 96% en los italianos. Sin embargo, las diferencias son mayores en los controles, el alelo DA1*0501 solo lo presentan un 40% de nuestra población frente a un 56% en la italiana, lo que modifica el riesgo relativo de la enfermedad. Por el contrario, concordamos en nuestros resultados respecto al alelo DQA1*0201, tanto en los porcentajes de celíacos como de los controles (20).

*Evidencia del papel de los genes DQA1*0501 y DQB1*0201*

Hay evidencias de la implicación de los genes DQA1*0501 y DQB1*0201 en la EC. epidemiológicamente son muchas las publicaciones que señalan incidencias superiores al 85-90% de este genotipo entre los celíacos (30, 36). El genotipo DQA1*0501 y DQB1*0201, aunque sea de forma excepcional, también se demostró en pacientes que no tenían ni el haplotipo DR3-DQ2, ni el DR5/DR7-DQ2. Apareciendo haplotipos más raros, como DR7-DQ2 / DR6-DQ7 o DR8-DQ2 o DR4-DQ2 / DR5-DQ7. Los haplotipos raros, pero siempre estando presente el genotipo DQA1*0501 y DQB1*0201, le sugieren un importante papel (15). Finalmente, que los genes DQA1*0501 y DQB1*0201 ocasionen el mismo riesgo de EC cuando están en el mismo cromosoma o en cromosomas separados indica su influencia directa, y no a través de otros genes cercanos.

*Efecto dosis de los genes DQA1*0501 y DQB1*0201*

El modelo de herencia, dominante o recesiva, de los genes HLA en la EC es muy debatido. En principio, los datos de 1982

publicados por Greenberg apoyan el modelo de herencia recesiva. Las múltiples observaciones recogidas sobre el efecto de los genes DQA1*0501 y DQB1*0201 en la susceptibilidad de la EC sugieren que su presencia en situación heterocigota es suficiente para facilitar la enfermedad y que su presencia duplicada, como homocigotos no le añade mayor riesgo. No obstante esta primera hipótesis no parece cumplirse exactamente en todas las poblaciones de enfermos estudiadas y en todas las circunstancias. Más tarde se defendió la hipótesis de que el gen DQB1*0201, pero no el DQA1*0501, en situación de homocigosis eleva el riesgo de EC, ya que apareció un número excesivamente elevado, para lo esperado, de homocigosis para DQB1*0201 en los celíacos (36). Por contra, este efecto dosis no parece ocurrir en la diabetes mellitus (37).

En un estudio realizado en 1994 en 62 pacientes de Cerdeña, se comunicó que entre los celíacos con clínica florida e inicio anterior a los 3 años de vida, los genes DQA1*0501 y DQB1*0201 en homocigosis era más frecuente que en celíacos oligosintomáticos y diagnosticados más tardíamente (38). Parece que el cuadro clínico de la EC puede influirse por el efecto dosis de los genes que le proporcionan susceptibilidad. En nuestra investigación no parece que ningún haplotipo, ni tampoco la presencia de DQA1*0501 en homocigosis aporte una asociación más fuerte a la EC que la que presenta este alelo por sí solo. Dudamos que algún alelo DQA1 pueda ejercer un efecto de dosis sobre la susceptibilidad a padecer la EC, aunque es posible que lo ejerza el alelo DQB1.

*Limitaciones al papel de los genes DQA1*0501 y DQB1*0201*

El papel de los genes DQA1*0501 y DQB1*0201 en la EC es limitado. En primer lugar hay celíacos, aunque pocos, que no

muestran estos genes y en segundo lugar, miles de personas sanas los tienen y no llegan a enfermar nunca. Una posible explicación es que otros genes relacionados con el sistema HLA pudieran también añadir susceptibilidad para la EC. En un primer momento se prestó atención a los genes TAP1 y TAP2, pero hasta el momento no hay pruebas definitivas de su influencia sobre la susceptibilidad o la resistencia en la EC (39) aunque sí se comunicaron asociaciones entre la EC y los genes HLA de clase II y los TAP2 (28). Otros genes, incluso alejados del sistema HLA y del cromosoma 6, pudieran también influir pero hasta ahora son desconocidos.

Actualmente se estudia atentamente los enfermos celíacos carentes del haplotipo habitual DQA1*0501 y DQB1*0201. Parece que muchos de ellos son positivos para DR4 y asocian casi siempre el DQB1*0302 que podría ser el que les proporciona la susceptibilidad para la EC en este subgrupo (28). Incluso podrían constituir una variante de la EC porque sus tasas de anticuerpos antigliadina tienden a ser más bajas que en los pacientes.

Normalidad de los genes HLA

Otra cuestión planteada es dilucidar si los genes asociados a la EC (B8, DR3, DQ2) son normales o muestran alguna mutación. Algún autor comunicó alteraciones en el tamaño de los genes, determinadas por RFLP (restriction fragment length polymorphism) cercanos al gen DQA1 (40), pero no fue comprobado por otros autores y la actual idea es que las variantes alélicas del HLA presentadas por los enfermos celíacos son totalmente normales.

*Valor práctico de la asociación DQA1*501 y DQB1*0201 y EC*

El estudio de genes HLA en la EC tiene un valor práctico. Nos sirve, junto con la

clínica, para sugerir su diagnóstico. En los familiares es útil para prevenir el desarrollo de los síntomas clínicos con afectación intestinal. Una vez realizado el tipaje de los familiares, si presentan un patrón genético predisponente, se evitará la introducción del gluten en la dieta hasta una fecha posterior, en la que se puede llevar a cabo una prueba de provocación y confirmar si el paciente padece la enfermedad.

Como sucedió previamente con el antígeno HLA-B27 y la espondilitis anquilopoyética, la determinación del haplotipo DQA1*0501 y DQB1*0201 podría usarse en la clínica para facilitar el diagnóstico y para prestar más atención a los individuos que lo presenten y tengan circunstancias familiares o personales de riesgo. Se está buscando una técnica genética rápida para usar con facilidad en las familias de los celíacos y se propusieron ya algunas que pueden hacerse con bajo coste y lo que es más importante, algunos autores afirman la posibilidad de realizarla en el plazo de dos horas, incluida la extracción del DNA (41, 42).

Importancia de los receptores de las células T

Las moléculas HLA presentan el antígeno de gliadina a las células T que reciben la información a través de los receptores T (TCR). El repertorio de estas células se regula en el timo fetal. Es posible que en la EC una determinada población autorreactiva de linfocitos T no sea destruida y que luego reaccione con determinadas moléculas HLA unidas a gliadina. Esta hipótesis precisa ser confirmada, pero explicaría por qué ciertos individuos con haplotipo DQA1*0501 y DQB1*0201 no se hacen celíacos aunque ingieran gran cantidad de gluten en la dieta. Esta línea de investigación situaría la EC entre las enfermedades autoinmunes, con una patogenia siempre muy parecida.

En mucosa intestinal de celíacos en actividad se halló una población clonal de linfocitos T CD4+ c8- que presenta un TCR que reconocía específicamente el gluten presentado por moléculas HLA $\alpha 1^*0501 / \beta 1^*0201$ (43). En sangre periférica también se demostraron linfocitos que reconocían la gliadina y tenían un TCR con especificidades diferentes que los de los enfermos no celíacos (44). No obstante parece que en sangre periférica el TCR reconoce gliadina cuando es presentada por una variedad más amplia de molécula DQ y no hay el mismo grado de restricción por la molécula $\alpha 1^*0501 / \beta 1^*0201$ que en linfocitos intestinales (45). Cuando la gliadina que se presenta es fragmentada enzimáticamente, se observa que el residuo reconocido específicamente por los TCR es el de los aminoá-

cidos 31-47, que corresponde con el residuo tóxico (46).

Estos hallazgos tendrían una importancia definitiva en el conocimiento de la patogenia de la EC, pero desgraciadamente la expansión clonal descrita no fue confirmada por otros autores (47).

En conclusión los últimos hallazgos realizados señalan la predisposición genética de la EC y sugieren su naturaleza poligénica. Pensamos que influye un gen del sistema HLA y que además existe otro, que podría ser un gen activador implicado en la respuesta inmunitaria de la EC y en el proceso de presentación de antígenos. Este gen podría estar situado fuera de la región HLA, incluso fuera del cromosoma 6.

BIBLIOGRAFÍA

1. STROBER, W.: *Gluten sensitive enteropathy*. Clin. Gastroenterol 1976; 5: 429-450.
2. ASCHER, H.; KRANTZ, I.; KRISHANSSON, B.: *Increasing incidence of coeliac disease in Sweden*. Arch. Dis. Child. 1991; 66: 608-611.
3. GRODZINSKY, E.; FRANZEN, L.; HED, J.; STROM, M.: *High prevalence of coeliac disease in healthy adults revealed by antigliadin antibodies*. Ann. Allergy 1992; 69: 66-70.
4. DAVIDSON, A. G. F.; BRIDGESS, M. A.: *Coeliac disease: a critical review of aetiology and pathogenesis*. Clin. Chim. Acta 1987; 163: 1-40.
5. MCCRAE, W. M.: *Inheritance of coeliac disease*. J. Med. Genet 1969; 6: 129-131.
6. PEÑA, A. S.; MANN, D. L.; HAGUE, N. E.; HECK, J. A.; VAN LEEUWEN, A.; VAN ROOD, J. J.; STROBER, W.: *Genetic basis of gluten sensitive enteropathy*. Gastroenterology 1978; 75: 230-235.
7. DAUSSET, J.; NENNA, A.: *Presence d'une leucoaglutinine dans le serum d'un cas d'agranulocytose chronique*. C. R. Soc. Biol. 1953; 146: 1539-1541.
8. Owen, M.: *Sistema principal de histocompatibilidad*. En, Roitt, I.; Brostoff, J. Male, D. Inmunología. Salvat 2.ª ed. 1991; 4: 1-4.11.
9. BACH, F. H.; SONDEL, P. H.; SHEEHY, M. J.; WANK, R.; ALER, B. J.; BACH, M. L.: *The complexity of the HL-A system: A PLT analysis*. Histocompatibility testing 1975. Munksgaard. Copenhagen 1975; pp. 576-580.
10. ARNETT, F. C.: *Genes HLA y predisposición a las enfermedades reumáticas*. Hosp. Pract (ed. esp.) 1987; 2: 7-15.
11. GREGENSEN, P. K.: *HLA class II polymorphism: Implications for genetic susceptibility to autoimmune disease*. Lab. Invest. 1989; 61: 5-19.
12. SCHWARTZ, B. D.: *Complejo principal de histocompatibilidad HLA humano*. En, Stites, D., Stobo, J. D.; Wells, J. V. Inmunología Básica y Clínica 6.ª ed. Manual Moderno. Méjico 1988: 46-58.
13. WHO nomenclature Committee for factors of the HLA system. *Nomenclature for factors of the HLA system, 1991*. Immunogenetics 1992; 36: 135-148.
14. ERLICH, H.; BUGAWAN, T.; BEGOVICH, A.; SCHARF, S.: *Analysis of HLA Class II polymorphism using polymerase chain reaction*. Arc. Pathol. Lab. Med. 1993; 117: 482-485.
15. BODMER, J. G.; MARSH, S. G. E.; ALBERT, E.: *Nomenclature for factors of the HLA system, 1989*. Immunol Today 1990; 11: 3-10.
16. SOLLID, L. M.; THORSBY, E.: *HLA susceptibility genes in celiac disease: Genetic mapping and role in pathogenesis*. Gastroenterol 1993; 105: 910-922.
17. MICHÁM DOÑA, A. L.: *El sistema HLA: una revisión para clínicos*. Ann. Med. Intern. 1987; 4: 249-258.

18. JOHANSEN, B. H.; BUUS, S.; VARTDAT, F.; VIKEN, H.; ERIKSE, J. A.; THORSBY, E.; SOLLID, L. M.: *Binding of peptides to HLA-DQ molecules - peptide binding properties of the Disease-Associated HLA-DQ (alpha 1*0501, beta 1*0201) molecule*. *Int. Immunol.* 1994; 6: 453-461.
19. KAGNOFF, M. F.: *Understanding the molecular basis of coeliac disease*. *Gut* 1990; 31: 497-499.
20. McDEVITT, H. O.: *The major histocompatibility complex and disease susceptibility*. En: Wyngaarden, J. B.; Smith, L. H., eds. *Cecil textbook of Medicine*. Philadelphia: W. B.; Saunders Co 1985: 1877-1883.
21. MAZZILLI, M. C.; FERRANTE, P.; MARIANI, P.; MARTONE, E.; PETRONZELLI, F.; TRIGLIONE, P.; BONAMICO, M.: *A study of Italian pediatric celiac disease patients confirms that the primary HLA association is to the DQ (alpha 1*0501, beta 1*0201) heterodimer*. *Hum Immunol* 1992; 33: 133-9.
22. MITCHISON, N. A.: *Immuno-inhibitory genes*. *Current Biology* 1991; 1: 87-88.
23. BJORKMAN, P. J.; SAPER, M. A.; SAMRAOUIL, B.; BENNETT, W. S.; STROMINGER, J. L.; WILEY, D. C.: *Structure of the human class I histocompatibility antigen. HLA-A2*. *Nature* 1987; 329: 506-512.
24. MARSH, M. N.; BJARNASON, I.; SHAW, J.; ELLIS, A.; BAKER, R.; PETERS, T. S.: *Studies of intestinal lymphoid tissue XIV-HLA status, mucosal morphology, permeability and epithelial lymphocyte populations in first degree relatives of patients with coeliac disease*. *Gut* 1990; 31: 32-36.
25. MAKI, M.; HOLM, K.; LIPSANEN, V.; HALLSTROM, O.; VIANDER, M.; COLLIN, P.; SAVILAHTI, E.; KOSKIMIES, S.: *Serological markers and HLA genes among healthy first degree relatives of patients with coeliac disease*. *Lancet* 1991; 338: 1350-1353.
26. HERRERA, M.; CHERTKOFF, L.; PALVECINI, E.; MOTA, A.; GUALA, M. DEL C.; FAINBOIM, L.; SANZ, L.: *Restriction Fragment Length Polymorphism in HLA class II genes of Latin-American caucasian celiac disease patients*. *Hum. Immunol.* 1989; 26: 272-280.
27. HERRERA, M.; THEILE, GR.; AUGUSTOVSK, FL.; CHERTKOF, L.; FAINBOIM, L.; DEROSA, S. COWAN, E. P.; SATZ, M. L.: *Herrera 1994 Molecular characterization of HLA class II genes in celiac disease patients of latin american caucasian origin*. *Tissue Antigens* 1994; 43: 83-87.
28. MANNION, A.; STEVENS, F. M.; MCCARTH, C. F.; GRIMESOCARBHAILL, H.; KILLEEN, A. A.: *Extended major histocompatibility complex haplotypes in celiac patients in the west of ireland*. *Am. J. Med. Genet.* 1993; 45: 373-377.
29. TIGHE, M. R.; HALL, M. A.; CARDI, E.; ASHKENAZI, A.; LANCHBURY, J. S.; CICLITRA, P. J.: *Associations between alleles of the major histocompatibility complex-encoded ABC transporter gene TAP2, HLA class II alleles, and celiac disease susceptibility*. *Hum Immunol* 1994; 39: 9-16.
30. MORELLINI, M.; TRABACE, S.; MAZZILLI, M. C.; LULLI, P.; CAPPELACCI, S.; BONAMICO, M.; MARGARIT, I.; GANDINI, E.: *A study of HLA class II antigens in an italian paediatric population with coeliac disease*. *Disease Markers* 1988; 6: 23-28.
31. MANTOVANI, Y.; CORAZZA, G. R.; BRAGLIAN, M.; FRISONI, M.; ZANIBONI, M. G.; GASBARRINI, G.: *Asp57-Negative HLA DQBeta chain and DQA1*0501 allele are essential for the onset of DQw2-Positive and DQw2-Negative coeliac disease*. *Clin. Exp. Immunol* 1993; 91: 153-156.
32. TIGHE, M.; HALL, M.; BARBADO, M.; CARDI, E. WELSH, K.; CICLITRA, P.: *HLA class II alleles associated with celiac disease susceptibility in a southern european population*. *Tissue Antigens* 1992; 40: 90-97.
33. MANTOVANI, Y.; CORAZZA, G. R.; FRISON, MI; ZANIBONI, M. G.; BRAGLIANI, M.; VALENTINI, R. A.; BARBONI, P.; LAMBERTINI, A.; GASBARRINI, G.: *HLA-Dp polymorphism in northern italian celiac patients*. *Tissue Antigens* 1992; 40: 182-186.
34. SOLLID, L. M.; THORSBY, E.: *HLA susceptibility genes in celiac disease: Genetic mapping and role in pathogenesis*. *Gastroenterol* 1993; 105: 910-922.
35. NIETO, A.; BLANCO, A.; ARRANZ, E., ALONSO FRANCH, M.; GARROTE, J. A.: *Study of HLA-DQA1 alleles in celiac children*. *J. Invest Allergol Clin. Immunol* (admitido).
36. MAZZILLI, M.; FERRANTE, P.; MARIANI, P.; MARTONE, E.; PETRONZELLI, F.; TRIGLIONE, P.; BONAMICO, M.: *A study of Italian pediatric celiac disease patients confirms that the primary HLA association is to the DQ (A1*0501, B1*0201) heterodimer*. *Hum Immunol* 1992; 33: 133-139.
37. PLOSKI, R.; EK, J.; THORSBY, E.; SOLLID, L. M.: *On the HLA-DQ (alpha-1*0501, beta-1*0201)-Associated susceptibility in celiac disease- a possible gene dosage effect of DQB1-Asterisk-0201*. *Tissue Antigens* 1993; 41: 173-177.
38. PETRONZELLI, F.; MULTARI, G.; FERRANTE, P.; BONAMICO, M.; RABUFFO, G.; CAMPEA, L.; MAZZILLI, M. C.: *Different dose effect of HLA-DQ-alpha-beta heterodimers in Insulin-Dependent Diabetes-Mellitus and celiac disease susceptibility*. *Hum Immunol* 1993; 36: 156-162.
39. CONGIA 1994380. CONGIA, M.; CUCCA, F.; FRAU, F.; LAMPIS, R.; MELIS, L.; CLEMENTE, M. G.; CAO, A.; DEVIRGILIS, S.: *A gene dosage effect of the DQA1*0501/DQB1*0201 allelic combination influences the clinical heterogeneity of celiac disease*. *Hum Immunol* 1994; 40: 138-142.
40. POWIS, S. H.; ROSENBERG, W. M. C.; HALL, M.; ROCKRIDGE, I.; TONKS, S. A.; IVINSON, A.; CICLITRA, P. J.; JEWELL, D. P.; LANCHBURY, J. S.; BELL, J. I.; TROWSDALE, J.: *TAP1 and TAP2 polymorphism in celiac disease*. *Immunogenetics* 1993; 38: 345-350.
41. BETTINOTTI, M. D.; KOLEK, A.; BRUNNLER, G.; HAAS, P.; PAUL, M.; HOCHBERGER, M.; BARTOVA, A.; KIMURA, A.; SASAZUKI, T.; ALBERT, E. D.: *Poly-*

- morphism of the 5' flanking region of the HLA-DQA1 gene in coeliac disease.* Eur. J. Immunogenet 1993; 20: 399-407.
42. OLERUP, O.; ALDENER, A.; FOGDELL, A.: *HLA-DQB1 and HLA-DQA1 typing by PCR amplification with Sequence-Specific primers (PCR-SSP) in 2 hours.* Tissue Antigens 1993; 41: 119-134.
43. LUNDIN, K. E. A.; SCOT, H.; HANSEN, T.; PAULSEN, G.; HALSTENSEN, T. S.; FAUSA, O.; THORSBY, E.; SOLLID, L. M.: *Gliadin-Specific, HLA-DQ (alpha-1-Asterisk-0501, beta-1-Asterisk-0201) restricted T-Cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients.* J. Exp. Med. 1993; 178: 187-196.
44. FRANCO, A.; APPELLA, E.; KAGNOFF, M. F.; CHOWERS, Y.; SAKAGUCHI, K.; GREY, H. M.; SETTE, A.: *Peripheral T cell response to A-gliadin in celiac disease-differential processing and presentation capacities of Epstein-Barr-Transformed b cells and fibroblasts.* Clin Immunol Immunopathol 1994; 71: 75-81.
45. GJERTSEN, H. A.; SOLLID, L. M.; EK, J.; THORSBY, E.; LUNDI, K. E. A.: *T cells from the peripheral blood of coeliac disease patients recognize gluten antigens when presented by HLA-DR, -DQ, or -DP molecules.* Scand J. Immunol 1994; 39: 567-574.
46. GJERTSEN, H. A.; LUNDIN, K. E. A.; SOLLID, L. M.; ERIKSEN, J. A. J.; THORSBY, E.: *T. cells recognize a peptide derived from alpha-gliadin presented by the celiac disease-associated HLA-DQ (alpha 1*0501, beta 1*0201) heterodimer.* Hum Immunol 1994; 39: 243-252.
47. DELIBERO, G.; ROCCI, M. P.; CASORAT, GI.; GIACHINO, C.; ODERDA, G.; TAVASSOLI, K.; MIGONE, N.: *T-Cell receptor hererogeneity in gammadelta T-Cell clones from intestinal biopsies of patients with celiac disease.* Eur. J. Immunol. 1993; 23: 499-504.

Petición de separatas:

PROF. ALFREDO BLANCO QUIRÓS
 Area de Pediatría. Facultad de Medicina
 c./ Ramón y Cajal, 5
 47005 VALLADOLID

REVISIONES

Nuevas cefalosporinas, macrólidos y quinolonas orales en Pediatría: Aspectos microbiológicos, farmacológicos y terapéuticos

J. BRINES*, R. HERNÁNDEZ*, A. PERIS**, y C. MARTÍNEZ COSTA*

A. INTRODUCCIÓN

Las infecciones, especialmente las respiratorias de vías altas, determinan en su conjunto, la mayor morbilidad del niño, especialmente del lactante y preescolar.

El tratamiento de estas enfermedades se infiere a partir de las características de los tres protagonistas implicados en la infección: el niño, el agente infeccioso y el fármaco, así como de sus interrelaciones (Fig. 1). Cuando se sospecha que la infección es, primaria o secundariamente, de origen bacteriano la antibioterapia suele prescribirse, en general, de modo empírico, en base a datos epidemiológicos locales; esto es debido a que el aislamiento e identificación del agente patógeno sólo se efectúa raramente. Identificado el (los) agente(s) patógeno(s), el estudio de la susceptibilidad orienta la elección antibiótica. Los antibióticos constituyen recursos terapéuticos muy eficaces para este tipo de patología.

Sin embargo, tras 50 años de su empleo persiste el debate sobre la posibilidad de predecir la eficacia terapéutica de la antibioterapia en base a datos microbiológicos farmacológicos y del enfermo; ello es debido a que se mantienen sin definir con precisión algunas cuestiones de gran interés referidas al

germen, al fármaco y al propio niño. Entre estas cuestiones destacan las siguientes (1-5):

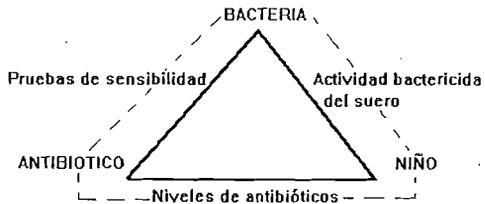


FIG. 1. Protagonistas del tratamiento antibiótico en las infecciones del niño y técnicas para predecir su eficacia.

a. Relativas al microorganismo: 1. Conociendo la identidad del agente patógeno se puede garantizar «a priori» su sensibilidad a los antibióticos ¿En qué ocasiones la susceptibilidad del patógeno diferirá de la inferida de la estadística bacteriológica? 2. Puede predecirse la respuesta al antibiótico en base a la identificación y a la susceptibilidad individual de los gérmenes?

b. Relativas al antibiótico: 1. La farmacocinética y farmacodinamia de un antibiótico, constituyen las bases para la predicción de su eficacia terapéutica? 2. De qué modo la información farmacológica y microbiológica justifica la modifi-

* Area de Pediatría. Universidad de Valencia.

** Centro de Salud de Carlet. Valencia.

cación de una antibioterapia empírica inicial? 3. De qué forma afecta la posología a la farmacocinética de los antibióticos?

c. Relativas al niño: 1. Qué papel desempeñan los elementos estructurales, funcionales e inmunitarios en la eficacia terapéutica? 2. Es diferente la respuesta a los antibacterianos en el niño que en el adulto? O planteado de otro modo, pueden predecirse los resultados terapéuticos en el niño por inferencia de lo observado en el adulto?

Otro punto de interés para valorar la eficacia terapéutica es tomar en consideración la evolución natural de la infección; así, para infecciones tan comunes como la otitis media aguda, moderada o leve se acepta que la remisión espontánea sin tratamiento es de un 50% en el primer caso y de un 90% en el segundo (6); por otro lado, los virus constituyen la causa del 75-90% de las neumonías agudas del lactante y preescolar siendo indistinguibles, muchas veces, clínica, analítica o radiográficamente de las bacterianas, no modificándose, obviamente, por el tratamiento antibiótico.

Cuando la infección es bacteriana, la erradicación del agente patógeno constituye el objetivo prioritario de la antibioterapia. Ahora bien, en algunos casos, los cambios en la flora bacteriana, como los que acontecen en las infecciones respiratorias de vías altas, y la constante aparición de resistencias subrayan la necesidad de revisar y actualizar periódicamente estos tratamientos a fin de asegurar su eficacia terapéutica.

El desarrollo de nuevos productos de administración oral en varias fracciones diarias ha permitido, hace algunos años, alcanzar resultados similares a los observados anteriormente con antibióticos parenterales. Sin embargo la facilidad con que se solucionaban estos problemas alentó su consideración de afecciones banales con el consiguiente descuido en la cumplimentación terapéutica, siendo

cada vez más frecuente el abandono de la medicación apenas el niño mejoraba. El incumplimiento de la medicación, cuando obligaba a un fraccionamiento en 3 ó 4 tomas regulares al día, ha constituido un serio problema que ha aumentado secundariamente el número de recaídas y de resistencias.

Con el objetivo de paliar estos inconvenientes se han sintetizado en los últimos años nuevos productos con un espectro antibacteriano ampliado respecto a sus antecesores por su resistencia a la mayoría de betalactamasas; por ello suelen ofrecer más eficacia en la terapéutica empírica de los agentes más frecuentes de las infecciones bacterianas respiratorias altas: *S. pneumoniae* *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis* siendo útiles para procesos pediátricos tan comunes como la otitis media aguda (OMA) y la faringoamigdalitis estreptocócica (FAE). Ofrecen, además, mayor facilidad en la cumplimentación posológica permitiendo una administración oral en una o dos fracciones al día. También presentan menos efectos secundarios entre los que destacan trastornos gastrointestinales. Su principal inconveniente es el alto coste de los tratamientos. Ninguno de ellos constituye la terapéutica de elección de los procesos para los que se indican.

La mayoría de estos productos son cefalosporinas y macrólidos. El análisis y actualización de estos antibacterianos constituirá el objetivo de este artículo que completaremos con la descripción de nuevas quinolonas que comparten algunas de las propiedades más interesantes de los anteriores.

B. CEFALOSPORINAS ORALES

Son todas ellas bactericidas actuando mediante la inhibición de la síntesis de la

pared bacteriana. Poseen un anillo beta-lactámico y se clasifican según su actividad en de 2.^a o 3.^a generación (Tabla I). En general son más activas, frente a gérmenes comunes como *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, que sus predecesoras de la misma generación. Las de 3.^a generación tienen un espectro aumentado frente a enterobacterias; aunque *in vitro* su actividad suele ser buena frente al neumococo, las cepas penicilin-resistentes son menos susceptibles a las nuevas cefalosporinas orales. Lo mismo acontece con el *S. aureus* y *S. saprophyticus* que frecuentemente son resistentes. También se observa resistencia para la gran mayoría de especies de *Pseudomonas*, *B. fragilis*, *Listeria* y enterococo (7).

Nos referiremos en exclusiva a las cefalosporinas orales que se encuentran disponibles en nuestro país (Tabla I); información sobre las restantes se ha publicado en recientes revisiones (7-8).

1. CEFUROXIMA AXETIL. Es una cefalosporina semisintética de la segunda generación que actúa como precursor de la

cefuroxima y presenta una buena absorción intestinal..

Espectro antimicrobiano: Es muy estable frente a beta-lactamasas especialmente las mediadas por plásmidos de enterobacterias (7). Al igual que otras cefalosporinas de la 2.^a generación es activa frente a gérmenes gram negativos como *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Shigella* spp, *Salmonella* spp y la mayoría de especies *Proteus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* (MIC90<0.06 mcg/ml), *N. gonorrhoeae* (MIC90<0.25 mcg/ml) y *Borrelia burgdorferi* (*in vitro*). También es activa frente a cocos gram positivos como *S. agalactiae*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* (MIC90 0.25-0.5 mcg/ml) y *S. aureus* (MIC90=/ $<$ 2 mcg/ml).

Son resistentes la mayoría de aislamientos de *Providencia*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter*, especies de *Bacteroides* y de *Pseudomonas* y los enterococos.

Farmacología clínica: a) *Farmacocinética.* La biodisponibilidad se facilita si se toma el producto con los alimentos.

TABLA I. NUEVAS CEFALOSPORINAS, MACRÓLIDOS Y QUINOLONAS ORALES:

I. CEFALOSPORINAS:

A. Segunda generación:

1. Cefuroxima axetil
2. Cefprozil
3. Loracarbef*

B. Tercera generación:

4. Cefixima
5. Cefbuteno
6. Cefpodoxima proxetil

C. Cefalosporinas orales en estudio:

7. Cefetamel*
8. RU 246*
9. S 1108*

II. MACRÓLIDOS:

1. Claritromicina
2. Azitromicina
3. Roxitromicina
4. Diritromicina

III. QUINOLONAS:

1. Ciprofloxacino
2. Ofloxacino
3. Enoxacino
4. Lomefloxacín*

* No disponibles en España

Tras la absorción, se produce una hidrólisis de la molécula con liberación del componente activo, cefuroxima (9). Se excreta por la leche materna. En la tabla II se incluyen las características farmacocinéticas más destacadas.

b. Efectos secundarios: Una cuarta parte de los pacientes describieron efectos secundarios leves que no requirieron suspender el tratamiento (10). En raras ocasiones se ha desarrollado colitis por el antibiótico. La aceptación de la suspensión oral europea no es muy buena (11) pero al parecer se ha mejorado en la aprobada para EE.UU. (12).

Estudios clínicos: Entre los más notables se incluyen:

1. Faringitis y amigdalitis estreptocócica: La cefuroxima axetil ofreció resultados iguales o mejores que la penicilina, especialmente en adolescentes (13). A pesar de la erradicación de los estreptococos en la orofaringe la cefuroxima no está indicada en la profilaxis de la fiebre reumática ya que no existen datos que avalen esta indicación.

2. OMA: Este antibiótico ofreció resultados iguales a la amoxicilina-clavulánico y superiores al cefaclor (14, 15).

3. Sinusitis: Se obtuvieron curas bacteriológicas superiores a las conseguidas con cefaclor (16).

4. Infecciones cutáneas por *S. aureus* y *S. pyogenes*: Los resultados clínicos fueron superiores a los obtenidos con cefadroxilo o con cefalexina (17).

5. Infecciones urinarias por *E. Coli* y *Klebsiella* sp: Se obtuvieron buenos resultados en infecciones del tracto urinario sin complicaciones urológicas (18).

6. Enfermedad de Lyme: En las fases precoces los resultados fueron similares a los conseguidos con doxiciclina (19).

Indicaciones y dosis: Los principales usos de la cefuroxima axetil los constituyen (7):

1. OMA.

2. Infecciones de la piel y anexos causadas por *S. aureus* y *S. pyogenes*.

En ambas condiciones la cefuroxima axetil ofrece una importante alternativa terapéutica especialmente cuando están producidas por cepas productoras de beta-lactamasa. Otras posibles indicaciones del producto son:

3. Faringitis y amigdalitis estreptocócica.

4. Infección del tracto respiratorio inferior (Bronquitis aguda y crónica; neumonías bacterianas por *S. pneumoniae* y *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* sensibles a ampicilina).

5. Infección de vías urinarias sin complicación urológica (Cistitis y uretritis).

La *dosificación* recomendada es 30 mg/kg/día dividida en 2 fracciones. Se recomiendan 40 mg/kg/día en el caso de OMA; por ello, la presentación de 60 ml de suspensión (5 ml = 125 mg) suele ser a menudo muy insuficiente para completar el tratamiento y tiene el inconveniente de su mal sabor. El laboratorio indica para la mayoría de afecciones 15 mg/kg/día. Se ha observado en tratamientos prolongados sobrecrecimiento y sobreinfección intestinal por candidas, enterococos y *C. difficile* que puede requerir la interrupción del producto.

2. CEFPROZIL. Es una cefalosporina semisintética de la segunda generación de amplio espectro con actividad significativa contra las bacterias comúnmente asociadas a infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, de la piel y de los tejidos blandos (20). Es la última incorporación al mercado español en cefalosporinas orales (finales 1994).

Espectro antimicrobiano: Es activo contra la mayoría de cocos gram positivos incluyendo *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae* y *S. pneumoniae* (MIC90 < 0,06 mcg/ml). *Staphylococcus aureus*

susceptibles a la meticilina y estafilococos coagulasa negativos son susceptibles (MIC₉₀ < 1 mcg/ml). Tiene una actividad moderada *in vitro* contra *H. influenzae*, tanto cepas productoras como no productoras de beta-lactamasa, así como contra *Moraxella catarrhalis*, similar al cefaclor pero inferior a cefixima, ceftibuten y cefpodoxima. También es menos activa *in vitro* que otras cefalosporinas orales de la tercera generación frente a bacterias gram negativas aunque tiene una moderada actividad frente *E. coli*, *Salmonellae* y especies de *Klebsiella* y *Shigella*.

Son resistentes los siguientes agentes: *Proteus*, *Providencia*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y *B. fragilis* (7, 20).

Farmacología clínica: a. **Farmacocinética.** La absorción del cefprozil no se afecta por los alimentos. La absorción del producto se efectúa en un 90-95%, excretándose por la orina del 57 al 70 % sin metabolizar. Las características farmacocinéticas más destacadas se encuentran en la tabla II. La semivida del producto es de 1,3 a 1,9 hs (7, 20, 21).

b. **Efectos secundarios.** Es bien tolerado por la mayoría de los pacientes. Se han descrito diarrea, náuseas, vómitos, exantemas y vértigos en un tanto por ciento de niños inferior al 5% que han revertido al suprimir el tratamiento (7, 20, 22).

Estudios clínicos: Entre ellos destacan:

1. El cefprozil ha demostrado ser tan eficaz como la penicilina, cefaclor y eritromicina en las faringoamigdalitis por el estreptococo del grupo A (23, 24).

2. En OMA a dosis de 30 mg/kg/día en 2 fracciones se demostró superior a la amoxicilina-clavulánico (25). También se han observado similares resultados clínicos cuando se comparó con la cefixima y con el cefaclor en la OMA, si bien los

efectos secundarios gastrointestinales fueron menores (26).

3. Se ha comparado con el cefaclor en infecciones de la piel no complicadas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* obteniéndose resultados similares (27).

4. Se han descrito buenos resultados, como los de la cefuroxima axetil y amoxicilina-clavulánico, en infecciones respiratorias de vías bajas en adultos aunque la experiencia en niños es más limitada.

Indicaciones y dosis: está indicado en los siguientes procesos infecciosos:

1. Faringitis y amigdalitis estreptocócica

2. OMA.

3. Infecciones del tracto respiratorio inferior.

4. Infecciones de la piel y estructuras cutáneas.

La **dosificación** recomendada es de 15 mg/kg/día en dos fracciones. Para la OMA se aconsejan 30 mg/kg/día en dos fracciones. En niños mayores de 12 años para FAE e infecciones de piel y tejidos blandos no complicadas, se recomienda una dosis de 500 mgs. cada 24 hs; en OMA y neumonía en estos adolescentes, se recomienda 500 mgs. cada 12 hs.

3. **CEFIXIMA.** Es un cefem oral de amplio espectro. Su estructura química le aporta estabilidad frente a las beta-lactamasas, alta afinidad para la unión a proteínas y buena absorción oral.

Espectro antibacteriano: Tiene una actividad *in vitro* frente a bacterias gram negativas similar a las de las cefalosporinas de la 3.^a generación (28-30). Esta actividad es excelente frente *Klebsiella*, *Shigella*, *Salmonella*, *Proteus* y especies de *Providencia* y *E. coli*. Igualmente es muy activa frente *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Inibe el 90% de las enterobacterias a

concentraciones inferiores a 1 mcg/ml, pero algunas cepas de *Citrobacter*, *Serratia* y *Acinetobacter* requieren concentraciones de hasta 16 mcg/ml.

Es activa frente a la mayoría de cocos gram positivos como *S. agalactiae*, *S. pyogenes* y *S. pneumoniae* sensible a penicilina (MICs 90 < 0.2 mcg/ml).

Son resistentes *Pseudomonas* spp y *B. fragilis*, enterococos, especies de *Listeria*, *B. cereus* y *Enterobacter*. *S. aureus* es muy resistente.

Farmacología clínica: a Farmacocinética. La absorción de la cefixima no se afecta por los alimentos. Del 40% al 50% del antibiótico ingerido se absorbe (31). La mitad de la dosis absorbida se excreta sin metabolizar por la orina en las primeras 24 h; una pequeña fracción (un 10%) lo hace por bilis. La concentración pico tras la administración oral del producto tiene lugar hacia las 3 h. La semivida media es de unas 3,4 h.; a las 8, 12 y 18 h. tras la administración oral se alcanzan concentraciones séricas que superan los 2, 1, y 0,5 mcg/ml respectivamente, por lo que se puede administrar en una sola fracción diaria. Otras características farmacocinéticas de la cefixima se detallan en la tabla II.

b. **Efectos secundarios.** Son escasos y leves y entre ellos se han descrito diarrea (16%), náuseas (7%), vómitos (<2%), vértigo (2%) y alteraciones bioquímicas menores (32). Esporádicamente se ha asociado colitis por desarrollo de *C. difficile* (33).

Estudios clínicos: Existen estudios clínicos de eficacia y seguridad de la cefixima en niños mayores de 6 meses y adultos. Como consecuencia, existen dudas sobre la actividad *in vivo* de la cefixima frente a *S. pneumoniae* (34) y se conoce su ineficacia frente a infecciones estafilocócicas. Entre los resultados más interesantes de diversos ensayos clínicos se citan:

1. La defixima ha sido muy eficaz en el tratamiento de faringitis bacteriana (35, 36).

2. En OMA, varios ensayos clínicos no han mostrado diferencias en cuanto a resultados terapéuticos entre la cefixima y la amoxicilina (37, 39); tampoco se observaron diferencias terapéuticas cuando se comparó con el cefaclor (40-41) aunque la cefixima apareció más efectiva para las infecciones causadas por organismos productores de betalactamasa; sin embargo, en un estudio reciente, se ha comunicado mayor eficacia en la erradicación de *H. influenzae* y menor en la erradicación del *S. pneumoniae* (42).

3. Se han obtenido buenos resultados con este antibiótico en el tratamiento de cistitis en niños (35, 43).

4. Se ha empleado también en infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior aunque los resultados no han sido tan buenos (35, 44).

Indicaciones y dosis: Los procesos infecciosos en los que está indicado los constituyen:

1. Faringitis y amigdalitis estreptocócica; no se aconseja en la profilaxis de la fiebre reumática.

2. OMA.

3. Bronquitis aguda.

4. Exacerbaciones de bronquitis crónica.

5. Infecciones urinarias no complicadas por *E. coli* y *P. mirabilis*.

La **dosificación** recomendada en pediatría es de 8 mg/kg/día en una sola toma en caso de OMA o en dos fracciones en las otras indicaciones. En los niños mayores de 12 años la dosis es de 400 mg/día, igual que en el adulto. La administración mediante suspensión consigue niveles séricos más altos y más precoces que cuando se emplean cápsulas

TABLA II. CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LAS NUEVAS CEFALOSPORINAS, MACRÓLIDOS Y QUINOLONAS ORALES

ANTIBIÓTICO	SEMIVIDA (h)	CONCENTRACIÓN SÉRICA PICO (mg/l)	LIGAZÓN A PROTEÍNAS (%)	VÍA DE ELIMINACIÓN	DOSIFICACIÓN RECOMENDADA (mg/kg/24 h)
CEFALOSPORINAS:					
SEGUNDA GENERACIÓN:					
Cefuroxima axetil	1,2-1,4	5,7		Renal	30, fraccionado cada 12 h*
Cefprozil	1,3 (1,6)**	10,5	36 a 44***	Renal	15-20, fraccionado cada 12 h
Loracarbef #	1,2	20,3	25	Renal	30, fraccionado cada 12 h
TERCERA GENERACIÓN					
Cefixima	3,8	3,9	69	Renal y otras	8, cada 24 h
Ceftibuteno	2,5	10,9	65	Renal	9, cada 24 h
Cefpodoxima proxetil	2,2	3,7	40	Renal	10, fraccionado cada 12 h
MACRÓLIDOS					
Eritromicina	1,5	0,3-1,5	42-84		40, fraccionado cada 6 h
Claritromicina	3,0-4,0	6,2	70	Biliar	15, fraccionado cada 12 h
Azitromicina	12,0****	0,4	7,5-12	Biliar	10, cada 24 h durante 3 días
Roxitromicina	19,8-21	8,7-10,1	90*****	Fecal y otras	5, fraccionado cada 12 h
Diritromicina	29,6-33,3	1,3-1,7	15-30	Biliar	No disponible
QUINOLONAS:					
Ciprofloxacina	2,0-4,0	2,1	30	Renal y otras	45, fraccionado cada 8 h*****
Ofloxacina	4,0-5,0	5,3	25	Renal	No disponible
Enoxacina	6	1,3	35	Renal	No disponible
Pefloxacina	10,9-35	4	25	Renal	No disponible
Lomefloxacina #	8	3,5	—	Renal	No disponible

No comercializada en España
 * 15 mg/kg/día, según el laboratorio
 ** Otros informes
 *** Isómeros cis y trans respectivamente
 **** 68 h en fase terminal
 ***** Específica y saturable con la alfa-1-glicoproteína
 ***** En el adolescente 30 mg/kg, fraccionado cada 12 h

por lo que se aconseja el primer excipiente en la OMA del niño.

4. CEFIBUTENO. El ceftibuteno es una nueva cefalosporina semisintética oral de la 3.^a generación muy estable frente a betalactamasas, en especial frente a las penicilinasas mediadas por plásmidos y

frente a las cefalosporinasas (7). No es estable frente a ciertas cefalosporinasas mediadas por cromosomas en microorganismos como *Enterobacter* spp, *Citrobacter* spp y *Bacteroides*.

Es activa frente a los patógenos gram negativos aislados más frecuentemente.

Espectro antibacteriano: Cefitibuteno ha demostrado actividad *in vitro* y en infecciones clínicas contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos (45, 46):

Gram positivos: *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*.

Gram negativos: *H influenzae* (cepas productoras y no productoras de betalactamasa; CIM90 = 0.06-2 mcg/ml), *H. parainfluenzae* (cepas productoras y no productoras de betalactamasa), *M. catarrhalis* (CIM90 = 0.25-4 mcg/ml) y *N. gonorrhoeae* (CIM90 = 0.015-0.5 mcg/ml). Es activo en más del 90% de los aislamientos clínicos de enterobacterias a concentraciones de \leq 8 mcg/ml. Sólo cinco especies entéricas (*C. freundii*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *M. morganii* y *S. marcescens*) presentaron más de 15% de cepas resistentes a CIMs > 16 mcg/ml. Fueron altamente sensibles (CIM50 \leq 0.13 mcg/ml) las bacterias que causan enteritis como *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E. coli* y *Yersinia* spp. También fueron sensibles especies de *Klebsiella*, incluyendo *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*, *Proteus* indol positivos, (entre ellos *P. vulgaris*), otras especies de *Proteus*, como *Providencia* (entre ellas *P. rettgeri* y *P. stuartii*), *P. mirabilis* y especies de *Enterobacter*, entre ellas *E. cloacae* y *E. aerogenes*.

Cefitibuteno ha demostrado actividad «*in vitro*» frente a la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismo pero su actividad clínica no está bien documentada:

Gram positivos: Estreptococos del grupo C

Gram negativos: *Citrobacter freundii*, *Hafnia alvei* y *Edwardsiella tarda*.

Es inactivo frente: Estafilococo, enterococo, especies de *Acinetobacter*, *Listeria*, *Flavobacterium* y *Pseudomonas*.

Muestra poca actividad frente a la mayoría de anaerobios, entre ellos la mayoría de especies de *Bacteroides*.

Farmacología clínica: a. *Farmacocinética.* Se absorbe casi completamente (\geq 90%) por vía oral (47). Tras su administración oral, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas a las 2-3 h. Si se administra en forma de cápsulas con las comidas la absorción no se ve afectada, lo que sí ocurre cuando se emplea la suspensión. Las comidas ricas en calorías y grasas reducen la efectividad del cefitibuteno hasta un 20%. Concentraciones elevadas y mantenidas en plasma, tejidos, líquidos inflamatorios y orina. Se une en un 62 - 64% a proteínas plasmáticas. No se metaboliza. La semivida plasmática del producto es elevada, de 2-4 h con promedio de 2,5 h. Pasa fácilmente a los líquidos y tejidos orgánicos donde también tiene una semivida prolongada. En el líquido del oído medio en niños con OMA, se alcanzan concentraciones iguales o mayores que las plasmáticas. Las concentraciones pulmonares de cefitibuteno son aproximadamente 40% de las plasmáticas; en secreciones nasales, traqueales, bronquiales y en el líquido de lavado broncoalveolar las concentraciones fueron aproximadamente 46%, 20%, 24%, y 6% de las plasmáticas, respectivamente. En las células del líquido de lavado broncoalveolar se informaron concentraciones 81% de las plasmáticas. No se detecta en la leche materna.

b. *Efectos secundarios.* Excelente tolerancia. Pocos efectos secundarios del tipo cefalea (2%) y gastrointestinales, náuseas (\leq 3%) y diarrea (3%) (48).

Estudios clínicos: Entre otros se han efectuado los siguientes:

1. En la FAE la administración durante 10 días en una toma diaria de cefitibuteno fue segura y más efectiva que tres administraciones diarias de penicilina V durante el mismo período de tiempo (49).

2. En la OMA la tasa de curaciones fue similar a la obtenida con amoxicilina-clavulánico, pero los efectos secundarios fueron menos frecuentes y menos graves con cefitibuteno (50). Otro estudio obtuvo resultados igualmente buenos cuando se comparó con el cefaclor (51).

3. En infecciones de vías urinarias complicadas o recurrentes ha demostrado tasa de curación superiores y menores efectos secundarios que el cotrimoxazol (52).

Indicaciones y dosis: Se ha indicado en:

1. Faringitis y amigdalitis agudas

2. OMA

3. Infecciones de vías urinarias recurrentes, complicadas y no complicadas.

La *dosificación* recomendada en pediatría es de 9 mg/kg/día en una sola toma de suspensión extemporánea (36 mg/ml) o cápsulas (400 mg). No se ha establecido la eficacia y seguridad del cefitibuteno en menores de 6 meses.

5. CEFPODOXIMA PROXETIL. Es una nueva cefalosporina oral de la 3.^a generación que se ha indicado para niños mayores de 6 meses como tratamiento de faringitis, amigdalitis, OMA, infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones de la piel y anejos e infecciones del tracto urinario (7).

Espectro antibacteriano: Posee actividad antibacteriana de amplio espectro y es resistente a muchas beta-lactamasas (53, 54).

Su actividad «in vitro» frente a bacterias gram negativas es similar a la de otras cefalosporinas de 3.^a generación. Así es activa frente a *E. coli*, *Salmonella* spp. y especies de *Klebsiella*, *Shigella*, *Profeteus* y *Providencia* (MIC \leq 0.5 mcg/ml).

Son resistentes a la cefpodoxima, especies de *Citrobacter*, *Serratia* y *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y *B. fragilis*. Aun-

que actúa frente a ciertos anaerobios, aparte de *B. fragilis*, esta acción tiene ciertas excepciones como *Peptostreptococcus magnus* (MIC \geq 32 mcg/ml) y *Veillonella* (= 0.25-8 mcg/ml).

Es activa «in vitro» contra la mayoría de cocos gram positivos tales como *S. agalactiae*, *S. pyogenes* y *S. pneumoniae* (MIC₉₀ $<$ 0.12 mcg/ml). También lo es frente a *S. aureus* meticilin-sensible y estafilococos coagulasa-negativos.

Es activa in vitro frente a *H. influenzae* (productor y no productor de beta-lactamasa) y *M. catarrhalis* (MIC₉₀ \leq 0.5 mcg/ml). También es muy efectiva frente a *N. gonorrhoea* tanto cepas penicilinsensibles como resistentes (MIC₉₀ \leq 0.06 mcg/ml).

Son resistentes *L. monocytogenes*, *E. faecalis* y *E. faecium*.

Farmacología clínica: a. *Farmacocinética.* Las características farmacocinéticas más destacadas de la cefpodoxima se describen en la tabla II (55). Aproximadamente el 50% de la dosis administrada por vía oral alcanza la circulación sistémica tras eliminación del componente proxetil por acción esterásica. Su absorción se ve incrementada si se asocia a las comidas; está reducida por los antiácidos y antagonistas de los receptores H-2 como la ranitidina. A las 12 h de administración se ha eliminado por orina un tercio del antibiótico. Las concentraciones pico se alcanzan aproximadamente a las 2 h de ingestión con unos valores de unos 2,4 mcg/ml. La semivida es de 2,1-2,8 h permitiendo el fraccionamiento de la intersticial, amígdalas, pulmón y líquido pleural donde las concentraciones son superiores a las del plasma.

b. *Efectos secundarios.* Los efectos secundarios son escasos e incluyen náuseas (3,8%), vómitos (1,1%) y diarrea (7,1%), exantema (1,4%), vértigo y alteraciones bioquímicas séricas menores (55).

Estudios clínicos: Entre otros se han efectuado los siguientes ensayos clínicos:

1. En niños se la ha comparado, en ensayo clínico, con la penicilina V en el tratamiento de faringoamigdalitis por estreptococo del grupo A con resultados favorables (56).

2. También fueron favorables los resultados comparativos con amoxicilina-clavulánico en la OMA (57, 58).

3. En infecciones cutáneas y en cistitis aguda se ha comparado su eficacia con el cefaclor con tasas de curaciones buenas y similares en ambos productos.

4. En neumonía de adulto su eficacia ha sido similar a la de la ceftriaxona (59).

Indicaciones y dosis: Las más fundamentadas son:

1. OMA.

2. Infecciones de vías respiratorias bajas.

3. Faringoamigdalitis estreptocócica, aunque existen otros productos igual de eficaces y más económicos. Sin embargo los informes de curaciones con tratamientos de sólo 5 días permiten reconsiderar la indicación.

4. Infecciones de la piel y anexos, aunque existen productos más baratos.

La *dosificación* recomendada en pediatría es de 10 mg/kg/día en dos fracciones, cada 12 h (7). En niños mayores de 12 años la dosis es la de adulto: 200 mgs cada 12 h (400 mg/día). La única presentación en el mercado español es la de comprimidos de 100 mg que no facilita la generalización de su uso para niños pequeños.

C. MACRÓLIDOS

Entre ellos estudiaremos por su existencia en el mercado español la claritromicina, azitromicina, roxitromicina y diritromicina.

1. CLARITROMICINA. Macrólido semisintético que, al igual que la eritromicina, está constituido por un anillo lactona de 14 átomos. Se diferencia de la eritromicina por tener un radical CH₃ en la posición 6 en lugar de un grupo hidroxilo, lo que le proporciona una mayor estabilidad en el medio ácido del estómago, una biodisponibilidad aumentada y un menor número de efectos secundarios gastrointestinales.

El mecanismo de acción de la claritromicina es similar al del resto de macrólidos (60, 61).

Espectro antibacteriano: *In vitro* es similar a la de la eritromicina, pero con una actividad aproximadamente dos veces mayor excepto para el *H. influenzae* y el *Propionibacterium acne*. El espectro comprende cocos gram positivos aerobios y anaerobios facultativos (estreptococos, estafilococos, enterococos) y bacilos gram positivos aerobios (*L. monocytogenes* y algunas especies de *Corynebacterium*); es activa frente a *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae* y *B. catarrhalis*; también muestra sensibilidad frente a bacilos gram negativos como *Bordetella* spp., *Campylobacter* spp., *Helicobacter* spp., *Legionella* spp., *Gardnerella vaginalis* y *Haemophilus* spp. Su actividad es 10 veces mayor que la eritromicina frente a *Clamydia trachomatis* y es también activa frente a *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi* y *Toxoplasma gondii*. Asimismo posee actividad frente a ciertas micobacterias, entre ellas, el *M. avium* y *M. leprae*; no es activa frente a *M. Tuberculosis*.

La claritromicina y su metabolito, 14-OH-claritromicina, en la proporción 4/1, que es la que espontáneamente se establece en el organismo, inhiben el 90% de las cepas de *H. influenzae*; sin embargo este metabolito posee, en general, una actividad aproximadamente 2 veces menor que la claritromicina (60).

Farmacología clínica: a. Farmacocinética. La claritromicina es estable en medio ácido, lo que permite la administración oral, siendo su absorción rápida y casi completa (90% de la dosis administrada). La concentración máxima se alcanza a las 2 horas de la administración oral y es de cinco a seis veces superior a la que se observa con una dosis similar de eritromicina (6,2 mg/L tras una dosis de 15 mg/kg/día). La presencia de alimentos puede retrasar la absorción del fármaco sin modificar su actividad antibacteriana. Tiene una buena distribución tisular, alcanzando concentraciones elevadas en pulmón (15 veces mayor que la obtenida con eritromicina), amígdalas, oído medio y senos paranasales. La concentración intracelular es mayor que la observada con otros macrólidos, por lo que constituye un tratamiento de elección para las infecciones por bacterias intracelulares sensibles (*Legionella*, *Chlamydia* y micobacterias no tuberculosas).

Se metaboliza fundamentalmente por el hígado produciendo un metabolito activo, la 14-OH-claritromicina. La excreción se realiza principalmente por vía biliar; solamente el 18% de la dosis administrada se encuentra en la orina. La semivida de eliminación es de 3 a 4 horas casi el doble de la observada con la eritromicina, por lo que puede administrarse cada 12 horas (60, 61).

b. Efectos secundarios. Se han referido epigastralgias leves, que no obligan a suspender el tratamiento, en un 5% de los casos y náuseas y vómitos de intensidad moderada. Interacciona con la carbamacepina y su administración simultánea con teofilina no afecta la farmacocinética de esta última (62). El sabor de la solución oral es un inconveniente para la cumplimentación terapéutica.

Estudios clínicos: En Europa, la administración de claritromicina en suspensión oral a niños se ha acompañado de

un elevado porcentaje de curaciones, entre el 95% y el 97%, similar a otras terapéuticas convencionales, en casos de faringitis estreptocócica, OMA e impétigo (62, 63). Más recientemente, en estudios en USA, la claritromicina se ha mostrado tan eficaz como la amoxicilina-clavulánico en el tratamiento de la OMA observándose una menor frecuencia de efectos secundarios gastrointestinales (64-66). Al igual que lo observado en adultos, la administración oral de claritromicina a dosis elevadas (15 mg/kg cada 12 horas) se ha mostrado eficaz para el tratamiento de la infección por *M. avium* complex en niños con SIDA (67).

Indicaciones y dosis: Las indicaciones clínicas en el niño incluyen (60, 62, 67):

1. FAE
2. Sinusitis maxilar
3. OMA y otitis serosa
4. Neumonía extrahospitalaria
5. Infecciones de la piel y tejidos blandos
6. Infecciones por *M. avium* complex.

La **dosificación** recomendada para las infecciones del tracto respiratorio y cutáneas es 15 mg/kg/día en dos fracciones y de 30 mg/kg/día en dos fracciones en pacientes con SIDA e infección por micobacteria atípica.

2. AZITROMICINA. Es el primer miembro de una nueva clase de macrólidos derivados de la eritromicina, denominados azálidos. La sustitución en el C-9 del anillo lactona por un grupo aza-metilo le confiere una mayor estabilidad a nivel gástrico favoreciendo su absorción. El mecanismo de acción es similar al de los otros macrólidos (7).

Espectro antibacteriano: Se asemeja al de la eritromicina aunque muestra una actividad mayor «in vitro» frente a microorganismos gram negativos (*E. Coli*, *Sal-*

monella spp. *Shigella* spp.). En un estudio se ha mostrado más activa frente a *H. influenzae* que la eritromicina, la claritromicina, la roxitromicina, la diritromicina y la josamicina. Igualmente se ha mostrado más activa «in vitro» e «in vivo» frente al *S. pyogenes*. Por lo general es menos potente «in vitro» frente a los patógenos gram positivos, aunque ha demostrado una alta eficacia en infecciones causadas por estos patógenos. Por sus elevadas concentraciones intracelulares, azitromicina es eficaz en infecciones por patógenos intracelulares sensibles como *Chlamydia* spp. *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma* spp., incluyendo el *M. hominis* que es resistente a la eritromicina (7).

Farmacología clínica: a. **Farmacocinética.** Se absorbe bien por vía oral, alcanzando una concentración máxima de 0.6 mg/L a las 2-3 horas tras una dosis de 500 mg en el adulto. La presencia de alimentos disminuye un 37% a un 50% la absorción oral. La unión a proteínas es escasa, próxima al 7%. Muestra un volumen de distribución muy alto (31 L/kg) con concentraciones tisulares muy elevadas, incluso más de 100 veces las séricas, que superan ampliamente la CIM de los diversos patógenos, lo que asegura su acción antimicrobiana; estos parámetros farmacológicos varían poco tras dosis múltiples. También alcanza altas concentraciones intracelulares incluidos los fagocitos. Estos altos niveles persisten en los tejidos hasta 4 días después de administrar una dosis.

Debido a su alta fijación a los tejidos se elimina lentamente detectándose en orina hasta 14 días después de su administración. La principal vía de eliminación es la hepatobiliar. La excreción urinaria representa menos del 6% durante una semana tras la administración de una dosis oral. Este patrón de eliminación le proporciona una vida media muy prolongada entre 55 y 65 horas (68).

No interacciona con la teofilina ni con la carbamacepina.

b. **Efectos secundarios.** Al igual que con la claritromicina son escasos y en su mayoría de tipo gastrointestinal; entre ellos, diarrea (6%), náuseas (5%), dolor abdominal (4%) y vómitos (2%), no precisando, por lo general, la suspensión del tratamiento (69).

Estudios clínicos: La eficacia de la azitromicina está bien documentada en pacientes adultos con infecciones leves y moderadas del tracto respiratorio y cutáneas e infecciones genitourinaria por *Chlamydia*. En niños se ha mostrado igualmente eficaz que la amoxicilina-clavulánico en el tratamiento de la otitis media aguda (70, 71) y que la eritromicina en la FAE (72) y en la curación clínica y bacteriológica de infecciones del tracto respiratorio superior e inferior (73). En adolescentes sexualmente activas e infección genitourinaria no complicada por *C. trachomatis*, una sola dosis de 1 g de azitromicina fue tan eficaz como el tratamiento estándar de 100 mg cada 12 horas durante 7 días de doxiciclina (74). Finalmente, en 2 niños con cáncer y diarrea severa por *Cryptosporidium* se observó mejoría significativa tras su administración (75).

Indicaciones y dosis. Puede estar indicada en aquellos niños en los que sea necesario facilitar la cumplimentación terapéutica en infecciones del tracto respiratorio y cutáneas y en adolescentes con cervicitis y uretritis por clamidias (69, 70, 74).

La **dosificación** recomendada es de 10 mg/kg en una dosis diaria durante 3 días o una primera dosis de 10 mg/kg seguido por una dosis diaria de 5 mg/kg durante 4 días más. En la cervicitis no complicada por *C. trachomatis* se recomienda una dosis única de 1 g. Debe administrarse 1 hora antes o 2 horas después de la ingesta de alimento (7). La reconstrucción de la suspensión de 15 ml

debe efectuarse con sólo 10 ml de agua a fin de conseguir la adecuada concentración.

3. ROXITROMICINA. Es un nuevo macrólido semisintético, derivado de la eritromicina A por sustitución de una cadena éter oxicina en el C-9, con lo que se mejora la absorción oral del fármaco.

La roxitromicina, como el resto de macrólidos, inhibe la síntesis proteica uniéndose de forma reversible a la subunidad 50S de los ribosomas (76).

Espectro antibacteriano (76): Tiene una actividad «in vitro» similar a la de la eritromicina, aunque es menos activa frente a *Staphylococcus* spp., y frente a estreptococos del grupo D, incluyendo *E. faecalis*. Es activa frente al estreptococo hemolítico del grupo A (CIM90 < 0,06 mc/ml); también son susceptibles los estreptococos del grupo B y C y *S. pneumoniae*.

La mayoría de *S. aureus* sensibles a penicilina son sensibles a roxitromicina.

Muestra una actividad adecuada frente a *L. monocytogenes*, *B. cereus*, *B. anthracis* y es más activa que la eritromicina frente a *Corynebacterium*.

Tiene una actividad similar a la de la eritromicina frente a algunas bacterias gram negativas asociadas a infecciones respiratorias como *B. catarrhalis*, *B. pertussis* y *H. influenzae*.

También son susceptibles la *G. vaginalis* y el *H. ducreyi*.

La roxitromicina es activa frente al 90% de los cocos gram positivos anaerobios, *Peptococcus* spp., y *Peptostreptococcus*. La mayoría de especies de *Clostridium* son susceptibles excepto el *C. difficile* que es resistente.

Es activa frente a *M. tuberculosis*, *M. avium* y *M. leprae*. Tiene actividad frente a la *B. burgdorferi* y *T. gondii*. Muestra una actividad similar a la eritromicina

frente a *C. trachomatis*, *Cl. pneumoniae* y *M. pneumoniae*. No presenta actividad frente *M. hominis*. También presenta actividad anti-rickettsia (*R. rickettsii* y *R. conorii*) que son resistentes a la eritromicina.

La actividad *in vivo* es superior a la de la eritromicina, especialmente frente a *Legionella*, *Mycoplasma* y *Chlamydia*.

Farmacología clínica: a. Farmacocinética. La absorción oral es buena (70-80%) y rápida alcanzando concentraciones séricas entre 8,7 y 10 mg/L a las 2 horas de la administración oral de 2,5 mg/kg cada 12 horas. Esta concentración sérica es mayor que la observada con otros macrólidos. Difunde bien a los tejidos, a pesar de unirse en una proporción elevada a las proteínas, principalmente con la alfa-1-glicoproteína; esta unión es específica y saturable y no modifica la actividad del fármaco. La alfa-1-glicoproteína se eleva en procesos inflamatorios y durante el primer año de vida la concentración plasmática se incrementa en un 50%, lo que provoca variaciones interindividuales de los parámetros farmacocinéticos en relación con la edad. Alcanza concentraciones elevadas en pulmón, amígdalas, tejido adenoideo, oído medio y seno maxilar y, como el resto de macrólidos, se acumula de forma significativa en el interior del macrófago, aunque con concentraciones menores que las observadas con los macrólidos más nuevos.

La roxitromicina se elimina principalmente en forma no metabolizada por vía fecal. Parte de la roxitromicina libre se elimina en una proporción mucho menor por vía renal y biliar lo que explica que los parámetros farmacocinéticos se modifiquen poco en caso de insuficiencia renal o hepática. Una pequeña fracción, del 5% al 7%, es metabolizada (desmetilación) a un compuesto no activo bacteriológicamente que se elimina principalmente por vía renal y biliar. La elimina-

ción fecal se realiza por secreción del enterocito a la luz intestinal, de forma similar a lo observado con otros antibióticos como la doxiciclina y la ciprofloxacina (76, 77).

b. *Efectos secundarios.* Son escasos y en su mayoría de tipo gastrointestinal (vómitos, epigastralgia) que por lo general no precisan suspensión del tratamiento. No se observa interacción con la carbamacepina ni con la ranitidina.

Estudios clínicos: Diferentes estudios multicéntricos (63, 78, 79) han establecido relativamente bien la eficacia de la roxitromicina en niños afectos de faringitis, amigdalitis, reumonías y piodermitis; algunos de estos estudios observan un porcentaje menor de curaciones en niños con OMA. Este macrólido se ha mostrado igualmente eficaz que la eritromicina en el tratamiento de la conjuntivitis por *C. trachomatis* en el recién nacido (80). Diferentes ensayos clínicos en pacientes adultos con infecciones odontológicas (periodontal y pericoronal) han demostrado una eficacia clínica similar a la terapia convencional con josamicina en relación a las elevadas concentraciones del antibiótico en el hueso mandibular (76).

Indicaciones y dosis: La roxitromicina es efectiva en el tratamiento de (76, 78, 80):

1. Faringitis y amigdalitis agudas bacterianas
2. Sinusitis
3. Neumonía
4. Piodermitis
5. Infecciones periodontales.
6. Puede utilizarse igualmente en el recién nacido afecto de conjuntivitis por *C. trachomatis*.

La dosificación recomendada es de 2,5 mg/kg cada 12 horas. No existe en España la forma galénica en jarabe lo que dificulta la dosificación correcta en el niño de menos de 20 kg. Los sobres contienen 2,7 gs. de sacarosa.

4. DIRITROMICINA. Macrólido semisintético constituido por un anillo lactona macrocíclico de 14 átomos; se diferencia de la eritromicina por tener un radical NH en el C-9

El mecanismo de acción y el espectro antibacteriano son similares a los de la eritromicina.

Farmacología clínica: a. Farmacocinética. Los aspectos farmacocinéticos son únicos y distintos de los de la eritromicina (81).

Se absorbe bien por vía oral. En humanos adultos, tras una dosis de 500 mg por vía oral, la concentración máxima se alcanza a las 4 horas (valor medio de 0,48 mg/L) con una concentración mínima media de $0,09 \pm 0,17$ mg/L. En general, la presencia de alimentos no interfiere su absorción, aunque en algunos pacientes la presencia de alimentos y de anti-H2 puede aumentar la biodisponibilidad del fármaco. No se ha demostrado acumulación plasmática tras dosis repetidas. Puede administrarse por vía IV, obteniéndose una concentración máxima de 1,3-1,7 mg/L a los 30 minutos. La unión a proteínas es del 15-30%, muy inferior a la de la eritromicina (70%), lo que favorece su amplia distribución con concentraciones tisulares superiores a la CIM de la mayoría de los patógenos respiratorios y cutáneos.

Durante el proceso de absorción la diritromicina es rápidamente convertida por hidrólisis no enzimática en eritromicilamina que posee actividad antibacteriana completa; a los 90 minutos de la administración intravenosa, la práctica totalidad de la droga se encuentra en su forma hidrolizada. En relación a la eritromicina, la diritromicina interacciona menos con otros fármacos que son metabolizados en el hígado por el sistema citocromo P450. La principal vía de eliminación de la diritromicina/eritromicilamina es la hepática/fecal tanto tras la administración oral (81-97%) como pa-

reteral (75-83%); la eliminación urinaria, inferior al 20% de la dosis administrada, es máxima en las primeras 48 horas aunque persiste más allá de las 240 horas después de su administración. La semivida plasmática calculada se sitúa entre $29,6 \pm 3,5$ h y $32,3 \pm 1,3$ h, lo que permite su administración una vez al día (81).

b. *Efectos secundarios*. La frecuencia y tipo de efectos adversos es similar a la descrita para la roxitromicina y la claritromicina (63).

Estudios clínicos: No se ha publicado en niños.

Indicaciones y dosis. En la actualidad no existe preparación pediátrica ni recomendaciones en cuanto a su dosificación. Por sus características farmacocinéticas, en el adulto se administran 500 mg. cada 24 horas (63).

D. QUINOLONAS

Constituyen un grupo de antimicrobianos relativamente nuevo que, tras la introducción en 1978 de la norfloxacina, se encuentran en la actualidad en fase desarrollo explosivo (nuevas quinolonas o fluorquinolonas) como consecuencia de su espectro antibacteriano mucho más amplio. Desde su aparición, estos compuestos han sido utilizados ampliamente en el adulto para el tratamiento de infecciones del aparato respiratorio, infecciones genitourinarias, diarrea, infecciones osteoarticulares y de muchas otras localizaciones. Con excepción de alguna de las quinolonas iniciales, principalmente el ácido nalidíxico, las nuevas quinolonas han sido prácticamente excluidas en el niño como consecuencia de su actividad tóxica experimental sobre el cartílago articular. En la actualidad, no existe autorización en Europa ni América para su utilización en niños; el empleo compasivo en grupos controlados de adolescen-

tes afectos de fibrosis quística y en recién nacidos y niños con infecciones graves por patógenos multiresistentes está permitiendo conocer la farmacocinética y efectos tóxicos en la edad infantil de manera que su utilización en determinados casos pueda realizarse dentro de márgenes de seguridad necesarios para el paciente. La reciente aparición de revisiones y monografías indica el interés creciente por el tema (7, 82, 83).

Desde el punto de vista químico, las quinolonas comparten una estructura base común de carácter bicíclico. La incorporación de un átomo de flúor en la posición 6 del anillo base (fluorquinolonas) mejora los aspectos farmacocinéticos y, sobre todo, amplía extraordinariamente la actividad antimicrobiana.

Son sustancias bactericidas que actúan inhibiendo la DNA-girasa del cromosoma impidiendo la replicación del DNA y provocando la muerte de la bacteria (84).

Espectro antibacteriano: Las fluorquinolonas tienen un espectro mucho más amplio y una actividad intrínseca muy superior, con CIM hasta 1000 veces menores, que las quinolonas iniciales (ácido nalidíxico, ácido oxolínico y ácido pipemídico). Las fluorquinolonas son activas frente a las *Enterobacteriaceae* y los géneros *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Gardnerella*, *Branhamella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Yersinia*, *Vibrio*, *Aeromonas*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Ureaplasma* y *Brucella*, entre otros. La ciprofloxacina y la ofloxacina muestran actividad «in vitro» contra las micobacterias, incluyendo *M. tuberculosis* y *M. avium complex*. La actividad frente a bacterias anaerobias es moderada o nula, con excepción de la nueva quinolona tosufloxacina que es efectiva frente a *Bacteroides fragilis*; sin embargo esta sustancia ha sido eliminada del mercado por sus efectos adversos severos que inclu-

yen hipoglucemia grave, anemia hemolítica, hepatitis tóxica, anafilaxia y muerte (7). Atendiendo a su actividad frente al conjunto de bacterias, el orden de clasificación de las diferentes quinolonas sería ciprofloxacina > ofloxacina > fleroxacina > lomefloxacina > pefloxacina > norfloxacina > enoxacina > ácido pipemídico > ácido nalidíxico (84). La ampliación del espectro de la ciprofloxacina y la ofloxacina frente a la enoxacina, la norfloxacina y la lomefloxacina radica principalmente en su gran actividad frente a bacterias aerobias gram positivas. Comparativamente, las nuevas quinolonas tienen una actividad similar a la ceftazidima frente a las bacterias gram negativas; son más activas frente a *Staphylococcus* que la vancomicina y es menos activa que la ampicilina frente a *Gardnerella* y *Enterococcus faecalis* (84). En la actualidad están apareciendo resistencias principalmente en infecciones por *P. aeruginosa* y *Serratia marcescens*. El mecanismo de resistencia, que frecuentemente afecta a todos los integrantes de la familia, se establece por mutaciones de la DNA-girasa e impermeabilidad de la bacteria a la penetración del fármaco.

Farmacología clínica: a. **Farmacocinética.** Ha sido ampliamente estudiada en el adulto pero existen muy pocos datos en niños (85). Por lo general, de los estudios realizados en adultos, todas se absorben por vía oral, aunque con biodisponibilidad variable entre el 90% (pefloxacina, afloxacina y fleroxacina) y el 35-50% (norfloxacina, enofloxacina). La ciprofloxacina se absorbe en una proporción entre el 45% y el 65% pero de forma irregular. Los alimentos pueden enlentecer la absorción pero no afectan a la biodisponibilidad. No se dispone de ningún preparado comercial en forma de solución oral. La ciprofloxacina, la ofloxacina y la pefloxacina se administran también por vía intravenosa. La concentración plasmática máxima se alcanza en aproximadamente 1,5 horas. Se unen

escasamente a proteínas, entre un 15% y un 30% sin que afecte a su efectividad clínica. Una característica farmacológica que debe destacarse en este grupo de antimicrobianos es su amplia distribución y sus elevadas concentraciones tisulares, a menudo superiores a las concentraciones plasmáticas, excepto en el hueso, que es similar al plasma, y el LCR que es inferior (84); no obstante, las concentraciones son suficientes para inhibir la mayoría de los patógenos humanos. En niños con ventriculitis por *Pseudomona aeruginosa* y *Enterobacter cloacae* multi-resistentes se han alcanzado CIM terapéuticas y curaciones clínicas con la administración intravenosa de ciprofloxacina (7). A diferencia de los antibióticos beta-lactámicos, las quinolonas penetran bien en los macrófagos y en los leucocitos polinucleares, siendo capaces de destruir patógenos intracelulares habituales (*Legionella*, *Salmonella*, *Brucella*, *Chlamydia*, *Mycobacterium*) y ocasionales (*Neisseria*, *Pseudomonas*, *Haemophilus* y *Staphylococcus*) (84).

Todas las quinolonas sufren procesos de metabolización (desmetilación, oxidación, rotura del anillo bicíclico), aunque de grado muy variable; es máxima con la nefloxacina (85%) y mínima en el caso de la ofloxacina (menos del 10%). Algunos de los metabolitos tienen actividad bactericida. La mayoría de las fluorquinolonas se eliminan por vía renal, entre el 30-40% de la ciprofloxacina y el 80-90% de la ofloxacina y la fleroxacina. Del 25% al 30% de la norfloxacina se elimina por vía biliar y porcentajes inferiores en el caso de la ciprofloxacina y la ofloxacina (5-15%) (84). La semivida plasmática muestra alguna variabilidad significativa. La ciprofloxacina y la ofloxacina muestran $T_{1/2}$ entre 4 y 6 horas, mientras que es de 8 a 10 horas en el caso de la pefloxacina, lomefloxacina y fleroxacina. La edad modifica de manera significativa los parámetros farmacocinéticos. Sin embargo, los datos disponibles son escasos, Compa-

rando con pacientes adultos, los adolescentes tratados con ofloxacin muestran un $T_{1/2}$ algo menor (4,19 \pm 0,93 h frente a 5,6 \pm 1,8 h), un aclaramiento ligeramente mayor (126 \pm 34 ml/min frente a 116 \pm 22 ml/min) y un volumen de distribución más pequeño (56,8 \pm 8,2 l/m² frente a 68,1 \pm 7,6 l/m²) (85). En el lactante de 5 a 14 semanas, tras la administración de ciprofloxacina se observó un $t_{1/2}$ de 2,73 \pm 0,28 h, algo más prolongado que el observado en el mismo estudio en niños de mayor edad (1,28 \pm 0,52 h) (86).

De los parámetros farmacocinéticos disponibles de pacientes adultos, en caso de insuficiencia renal, sólo se precisa modificar la dosis de la norfloxacina y de la ofloxacin y, en menor proporción, de la ciprofloxacina y la pefloxacina. Por su elevada metabolización hepática, la pefloxacina es la única fluorquinolona que precisa disminuir su dosificación en caso de insuficiencia hepática (84).

b. *Efectos secundarios*. Datos experimentales en animales demuestran producción de artropatía por efecto tóxico sobre el cartílago articular. La acción tóxica es dosis dependiente y es variable según el tipo de animal y la sustancia administrada. En la mayoría de los estudios la condrotoxicidad se produce a los 3 ó 4 día de iniciado el tratamiento y afecta principalmente a las grandes articulaciones de los miembros (7, 84). Este efecto tóxico ha sido el motivo de la contraindicación de las fluorquinolonas en niños menores de 18 años (82). En ciprofloxacina no se ha observado efecto tóxico sobre el cartílago articular demostrable por resonancia nuclear magnética ni por el microscopio electrónico (87). Asimismo, no se han observado signos clínicos de toxicidad articular permanente en ninguno de los más de 1000 pacientes pediátricos referidos en la literatura e incluidos en una revisión reciente. En algunos pacientes, un 1,3% pertenecientes a un estudio multicéntrico sobre 634

niños y adolescentes, se han referido artralgias transitorias que han desaparecido tras la supresión del tratamiento (88). Se ha referido que la pefloxacina tendría un mayor efecto tóxico en el niño (89). Sin embargo, a pesar de estas observaciones los mismos autores concluyen que probablemente debe mantenerse la contraindicación de su utilización en niños menores de 18 años ya que existen alternativas terapéuticas más seguras.

Otros efectos adversos referidos incluyen la decoloración de los dientes, molestias gastrointestinales leves (náusea dolor abdominal y diarrea) y cefalea. Reacciones severas son infrecuentes pero se han referido en adultos, entre las que se incluyen anafilaxia, convulsiones, aplasia medular reversible y hepatitis tóxica (7, 88). Interaccionan con la teofilina y compuestos relacionados al igual que los macrólidos, por interferir en la metabolización hepática, por lo que se deben monitorizar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos durante el tratamiento con quinolonas (84).

Estudios clínicos: No existe información sobre la utilización de enoxacin y lomefloxacina en niños.

La norfloxacina se ha mostrado eficaz en la descontaminación intestinal de niños con neutropenia, si bien se ha observado un incremento de las infecciones por estreptococos (90). En las infecciones urinarias, dos estudios retrospectivos demuestran su utilidad en el tratamiento de niños con cistitis y pielonefritis (91).

La ofloxacin y, sobre todo la ciprofloxacina; al disponer de presentación oral y parenteral han sido las más utilizadas en las exacerbaciones pulmonares en niños con fibrosis quística con pautas de hasta 6 semanas, y en infecciones del niño neutropénico e inmunosuprimido; de forma aislada se ha utilizado con un porcentaje de curaciones clínicas superior al 80% en pacientes con neumonía nosocomial, infección osteoarticular por

Pseudomona, osteítis por micobacterias atípicas, otitis media crónica sin colesteatoma, infección urinaria complicada y meningitis neuroquirúrgica y del recién nacido por gérmenes multiresistentes (7, 83, 88).

La pefloxacina se ha utilizado de forma aislada pero eficaz en niños con fibrosis quística, meningitis neuroquirúrgica, inmunodeprimidos y en infecciones intestinales por *Salmonella* y *Shigella* (92, 93).

Indicaciones y dosis. Como ya se ha referido, a pesar de la eficacia demostrada en los estudios clínicos, las fluorquinolonas están contraindicadas y no deben emplearse como antimicrobianos de primera elección en las infecciones de niños y adolescentes. En general, su uso compasivo debe reservarse para procesos producidos por patógenos multiresistentes o por intolerancia a los regímenes terapéuticos convencionales. Durante su administración debe establecerse una especial vigilancia de los efectos tóxicos,

principalmente articulares, que puedan producirse.

La *dosificación* sólo dispone de recomendaciones para la ciprofloxacina: 15 mg/kg cada 8 horas, en el niño y pequeño y cada 12 horas en el adolescente (oral o intravenosa) (7, 82).

E. OTRAS CONSIDERACIONES DE INTERÉS

La oferta de nuevas cefalosporinas, macrólidos y quinolonas en nuestro país es numerosa; en la tabla III se incluyen algunos de los preparados comerciales más empleados en la práctica así como sus distintas formas de presentación.

Dado que uno de sus inconvenientes más reiterados en la bibliografía es el coste del producto, en la tabla IV se incluye a título de aproximación lo que supondría el tratamiento antibiótico para un niño en edad escolar con faringoamigdalitis estreptocócica considerando la forma de presentación más económica y la provisión exacta de la dosis total.

TABLA III. NUEVAS CEFALOSPORINAS, MACRÓLIDOS Y QUINOLONAS ORALES: PREPARADOS COMERCIALES EN ESPAÑA

NOMBRE GENÉRICO	PREPARADO COMERCIAL	PRESENTACIONES
CEFALOSPORINAS		
Cefuroxima axetil	Nivador (Menarini)	Suspensión, 5 ml = 125 mg. Sobres de 125 mg y de 250 mg. Comprimidos de 125 mg. 250 mg y 500 mg.
	Selan (Iquinosá)	Suspensión, 5 ml = 125 mg. Sobres de 125 mg y de 250 mg. Comprimidos de 125 mg. 250 mg y 500 mg.
	Zinnat (Glaxo)	Suspensión, 5 ml = 125 mg. Sobres de 125 mg y de 250 mg. Comprimidos de 125 mg. 250 mg y 500 mg.
Cefixima	Denvar (Merck)	Suspensión, 5 ml = 100 mg. Sobres de 100 mg. Cápsulas 200 mg.
	Necopén (Esteve)	Suspensión, 5 ml = 100 mg. Sobres de 100 mg. Cápsulas 200 mg.
Ceftibutén	Biocef (Antibióticos)	Suspensión, 5 ml = 180 mg. Cápsulas de 400 mg.
	Cedax (Schering Plough)	Suspensión, 5 ml = 180 mg. Cápsulas de 200 y 400 mg.
	Cepifran (Juste)	Suspensión, 5 ml = 180 mg. Cápsulas de 400 mg.
Cefpodoxima	Kelbium (Faes)	Comprimidos de 100 mg.
	Orelox (Hosbon)	Comprimidos de 100 mg.
Cefprozil	Brisoral (Bristol-Myers-Squibb)	Suspensión, 5 ml = 125 mg, 250 mg. Comprimidos de 250 y 500 mg.
MACRÓLIDOS:		
Clarithromicina	Bremón (Pensa)	Suspensión, 5 ml = 125 mg. Comprimidos de 250 mg.
	Klacid (Abbott)	Suspensión, 5 ml = 125 mg. Sobres de 250 mg. Comprimidos de 250 mg.
	Kofrón (Ross)	Suspensión, 5 ml = 125 mg. Comprimidos de 250 mg.
Azitromicina	Vinzam (Funk)	Suspensión, 5 ml = 200 mg. Sobres de 100, 150, 200 y 250 mg. Cápsulas de 250 mg.
	Zitromax (Pfizer)	Suspensión, 5 ml = 200 mg. Sobres de 100, 150, 200, 250 y 1000 mg. Cápsulas de 250 mg.
Roxitromicina	Macrosil (Faes)	Comprimidos de 150 mg.
	Rotesan (Knoll-basf)	Sobres de 50 mg. Comprimidos de 150 mg.
	Rotramín (Britisfarma)	Comprimidos de 150 mg.
	Rulide (Roussel)	Sobres de 50 mg. Comprimidos de 150 mg.
Diritromicina	Nortrón (Dista) y 2 más	Comprimidos de 250 mg.
QUINOLONAS:		
Ciprofloxacino	Baycip (Bayer)	Comprimidos de 250, 500 y 750 mg.
	Rigorán (Vita) y 17 más	Comprimidos de 250, 500 y 750 mg. Ampollas de 100 mg. Viales de 200 y 400 mg.
Ofloxacino	Surnox (Roussel)	Comprimidos de 200 mg. Solución inyectable de 100 ml., de 2 mg/ml.
	Tarivid (Hoechst)	Comprimidos de 200 mg. Viales de 100 ml, de 2 mg/ml
Enoxacino	Almitil (Tecnobio)	Comprimidos de 200 mg y 300 mg.

TABLA IV. COSTE DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ORAL PARA UN NIÑO DE 6 AÑOS Y 20 KG.

ANTIBIÓTICO	Dosis (mg/kg/día)	Preparado comercial	Precio (pts)/día tratamiento	Precio (pts.) tratamiento completo (10 días)
Penicilina V	50 mg/kg	Penilevel sobres	75	750
Eritromicina	40 mg/kg	Pantomicina Forte	132	1320
Roxitromicina	5 mg/kg	Rulide	156	1560
Azitromicina	10 mg/kg	Zitromax	530	1590*
Amox/Cláv.	40 mg/kg	Augmentine	165	1650
Cefixima	8 mg/kg	Denvar	198	1980
Cefprozil	15 mg/kg	Brisoral	273	2738
Claritromicina	15 mg/kg	Klacid	318	3182
Ceftibuteno	9 mg/kg	Cedax	335	3350
Cefuroxima ax.	30 mg/kg	Zinnat	432	4320
Ciprofloxacina	45 mg/kg	Baycip	473	4732
Cefpodoxima prox.	10 mg/kg	Kelbium	484	4840

(*) Tratamiento completo de 3 días.

BIBLIOGRAFÍA

- SORIANO, F.: *Predicción de la eficacia de los antibióticos en base a datos microbiológicos y farmacológicos*. VI Congreso Nacional de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Libro de Actas. Valencia, 1994: 192-193.
- MARTÍNEZ-BELTRÁN, J.: *Predicción de la eficacia de los antimicrobianos en base a la identificación del patógeno*. VI Congreso Nacional de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Libro de Actas. Valencia, 1994: 193-194.
- GREENWOOD, D.: *Predicting clinical efficacy based on antimicrobial susceptibility data*. VI Congreso Nacional de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Libro de Actas. Valencia, 1994: 194-195.
- AZANZA PEREA, J.: *Parámetros farmacocinéticos y predicción de eficacia y tolerancia de los antibióticos*. VI Congreso Nacional de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Libro de Actas. Valencia, 1994: 197-198.
- ROGERS, T. R.: *Management of infection*. En: Barltrop D., Brueton M. J. ed. Paediatric. Therapeutics. Principles and Practice. London, Butterworth Heinemann, 1991; 51-81.
- HARRISON, C. J.: *Selección racional de antimicrobianos para infecciones respiratorias altas*. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12 (Supl. en español): S5-S12.
- RODRÍGUEZ, W. J.; WIEDERMANN, B. L.: *The role of newer oral cephalosporines, fluoroquinolones, and macrolides in the treatment of pediatric infections*. *Adv. Pediatr. Infect. Dis.* 1994; 9: 125-159.
- EICHENWALD, H. F.: *New directions in antimicrobial therapy*: Loracarbef. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1992; 11 (Suppl.): S5-S41.
- POWERLL, D. A.; JAMES, N. C.; OSSI, M. J. *et al.*: *Pharmacokinetics of cefuroxime axetil suspension in infants and children*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 2042-2045.
- POWERLL, D. A.; MILAP, C. N.; POWERLL, N. E. *et al.*: *The safety, efficacy and tolerability of cefuroxime axetil suspensions in infants and children receiving previous intravenous antibiotic therapy*. *Drug. Intell. Clin. Pharm.* 1991; 25: 1236-1238.
- DAGAN, R.; SHVARTZMAN, P.; LISS, Z.: *Variation in acceptance of common oral antibiotic suspensions*. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1994; 13: 686-690.
- HARRIS, A. M.; RAUCH, A. M.: *Cefuroxime axetil oral suspensión*. (Letter). *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1994; 13: 838.
- GOOCH, W. M.; McLINN, S. E.; ARONOVITZ, G. H.; PICHICHERO, M. E.: *Comparative efficacy and safety of cefuroxime axetil suspension and penicillin V suspension in the treatment of acute Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis*. *Res. Clin. Forums* 1990; 12: 49-55.
- PICHICHERO, M. E.; ARONOVITZ, G. H.; GOOCH, W. M. *et al.*: *Comparison of cefuroxime axetil, cefaclor, and amoxicillin-clavulanate potassium suspensions in acute otitis media in infants and children*. *South Med. J.* 1990; 83: 1174-1177.
- McLINN, S. E.; MOSKAL, M.; GOLDFARD, J. *et al.*: *Comparison of cefuroxime axetil and amoxicillin-clavulanate suspensions in treatment of*

- acute otitis media with effusion in children.* Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 315-318.
16. SYDNOR, A.; GWALTENEY, J.; COCHETTO, D. *et al.*: *Comparative evaluation of cefuroxime axetil and cefaclor for treatment of acute bacterial maxillary sinusitis.* Arch. Otolaryngol Head Neck Surg. 1989; 115: 1430-1433.
 17. JACOBS, R. F.; TUCKER, N. C.: *A multicenter comparative trial of cefuroxime axetil versus cefadroxil for skin and skin structure infections in children.* Res Clin. Forums 1990; 12: 91-101.
 18. WILLIAMS, K. J.; HEBBLETHWAITE, E. M.; BROWN, G. W. *et al.*: *Cefuroxime axetil in the treatment of uncomplicated UTI: A comparison with cefaclor and augmentin.* Drugs. Exp. Clin. Res. 1987; 12: 95-99.
 19. NADELMAN, R.; LUGER, S.; FRANK, E. *et al.*: *Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease.* Ann. Intern. Med. 1992; 117: 273-280.
 20. STUTMAN, H. R.: *Cefprozil.* Pediatr. Ann. 1993; 22: 167-8, 171-6.
 21. SÁEZ-LLORENS, X.; SHYU, W. C.; SHELTON, S. *et al.*: *Pharmacokinetics of cefprozil in infants and children.* Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 1204-1209.
 22. WILBER, R. B.; DOYLE, C. A.; DURHAM, S. J. *et al.*: *Safety profile on cefprozil.* Clin. Infect. Dis. 1992; 14 (Suppl 2): S264-S271.
 23. McCARTY, J. M.; RENTERÍA, A.: *Treatment of pharyngitis and tonsillitis with cefprozil: Review of Three multicenter trials.* Clin. Infect. Dis. 1992; 14 (Suppl. 2): S224-S230.
 24. CHRISTENSON, J. C.; SWENSON, E.; GOOCH, W. M. *et al.*: *Comparative efficacy and safety of cefprozil (BMY-28199) and cefaclor in the treatment of acute group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis.* Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 1127-1130.
 25. AARGUEDAS, A. G.; ZALESKA, M.; STUTMAN, H. *et al.*: *Comparative trial of cefprozil vs. amoxicillin clavulanate potassium in the treatment of children with acute otitis media with effusion.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1991; 10: 375-80.
 26. POOLE, J. M.; ROSENBERG, R.; ARONOVITZ, G. H. *et al.*: *Cefprozil vs cefixime and cefaclor in otitis media in children.* Infect. Med. 1992; 9 (Suppl. E.): 21-32.
 27. FAINGEZICHT, I.; BOLANOS, H. J.; ARIAS, G.; GUEVARA, J.; RUIZ, M.: *Comparative study of cefprozil and cefaclor in children with bacterial infections of skin and skin structures.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1992, 11: 976-78.
 28. NEU, H. C.; CHIN, N. X.; LABTHAVIKUL, P.: *Comparative in vitro activity and beta lactamase stability of FR 17027, a new orally active cephalosporin.* Antimicrob Agents Chemother 1984; 26: 174-180.
 29. BLUESTONE, C. D.: *Review of cefixime in the treatment of otitis media in infants and children.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1993; 12: 75-82.
 30. HARRISON, C. J.; CHARTRAND, S. A.; PICHICHERO, M. E.: *Microbiologic and clinical aspects of a trial of once daily cefixime compared with twice daily cefaclor for treatment of acute otitis media in infants and children.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1993; 12: 62-69.
 31. FAULKNER, R.; YACOBI, A.; BARONE, J. *et al.*: *Pharmacokinetic profile of cefixime in man.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1987; 6: 963-970.
 32. TALLY, F.; DESJARDINS, R.; MCCARTHY, E. *et al.*: *Safety profile of cefixime.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1987; 6: 976-980.
 33. GREMSE, D. A.; DEAN, P. C.; FARQUHAR, D. S.: *Cefixime and antibiotic-associated colitis.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1994; 13: 331-333.
 34. HOWIE, V. M.; OWEN, M. J.: *Bacteriologic and clinical efficacy of cefixime compared with amoxicillin in acute otitis media.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1987; 6: 989-991.
 35. RISSER, W.; BARONE, J.; CLARK, P. *et al.*: *Noncomparative, open label, multicenter trial of cefixime for treatment of bacterial pharyngitis, cystitis and pneumonia in pediatric patients.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1987; 6: 1002-1006.
 36. BLOCK, S. L.; HEDRICK, J. A.; TYLER, R. D.: *Comparative study of the effectiveness of cefixime and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis in children and adolescents.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1992; 11: 919-925.
 37. McLINN, S. E.: *Randomized, open-label, multicenter trial of cefixime compared with amoxicillin for treatment of acute otitis media with effusion.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1987; 6: 997-1001.
 38. LEIGH, A. P.; ROBINSON, D.; MILLAR, E. D.: *A general practice comparative study of a new third-generation oral cephalosporin, cefixime, with amoxicillin in the treatment of acute paediatric otitis media.* Brit. J. Clin. Pract. 1989; 43: 140-143.
 39. JOHNSON, C. E.; CARLIN, S. A.; SUPER, D. M. *et al.*: *Cefixime compared with amoxicillin for treatment of acute otitis media.* J. Pediatr. 1991; 119: 117-122.
 40. KENNA, M. A.; BLUESTONE, C. D.; FALL, P. *et al.*: *Cefixime vs cefaclor in the treatment of acute otitis media in infants and children.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1987; 6: 992-996.
 41. RODRÍGUEZ, W. J.; DHAN, W.; SAIT, T.; CHABRA, O. P. *et al.*: *Cefixime vs. cefaclor in the treatment of acute otitis media in children: a randomized comparative study.* Pediatr. Infect. Dis. J. 1993; 12: 70-74.
 42. OWEN, M. J.; ANWAR, R.; NGUYEN, H. K.; SWANK, P. R.; BANNISTER, E. R.; HOWIE, V. M.: *Efficacy of cefixime in the treatment of acute otitis media in children.* Am. J. Dis. Child. 1993; 147: 81-86.

43. DAGAN, R.; EINHOM, M.; LAND, R. *et al.*: *Once daily cefixime compared with twice daily trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of urinary tract infection in infants and children.* *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1992; 1: 198-203.
44. BOUDIGNAT, O.; ZYLBERTREST, T.; ROCHE, G.: *Comparative study of two dosage regimens of cefixime in the treatment of upper or lower respiratory tract infections.* *Drugs Today* 1990; 26 (Suppl. 10): S21-S23.
45. JONES, R. N.: *Ceftibuten: a review of antimicrobial activity, spectrum and other microbiologic features.* *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12 (Suppl.): S37-S44.
46. NEU, H. C.: *Ceftibuten: minimal inhibitory concentrations, postantibiotic effect beta-lactamase stability - a rationale for dosing programs.* *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12 (Suppl. 12): S49-S54.
47. BARR, W. H.; AFFRIME, M.; LIN, C.; BATRA, V.: *Pharmacokinetics of ceftibuten in children.* *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12 (Suppl. 12): S55-S63.
48. KAMMER, R. B.: *Worldwide safety experience with ceftibuten pediatric suspension.* *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12 (Suppl. 12): S92-S94.
49. PICHICHERO, M. E.; MCLINN, S. E.; MANFORDGOOCH III W. *et al.*: *Ceftibuten vs. penicillin V in Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis.* *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12 (Suppl. 12): S64-S70.
50. MCLINN, S. E.; MCCARTY, J. M.; PERROTTA, R. J. *et al.*: *Multicenter controlled trial comparing ceftibuten with amoxicillin/clavulanate in the empiric treatment of acute otitis media.* *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12 (Suppl. 12): S70-S76.
51. BLUMER, J. L.; MCLINN, S. E.; DEABATE, C. A. *et al.*: *Multinational multicenter controlled trial comparing ceftibuten with cefaclor for the treatment of acute otitis media.* *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12 (Suppl. 12): S77-S83.
52. BANFI, A.; GABRIELE, G.; HILL-JUÁREZ, J. M. *et al.*: *Multinational comparative trial of ceftibuten and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of children with complicated or recurrent urinary tract infections.* *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12 (Suppl. 12): S84-S91.
53. WIEDEMANN, B.; LUHMER, E.; ZUHLSDORF, T.: *In vitro activity of cefpodoxime and ten other cephalosporins against gram-positive cocci, enterobacteriaceae and pseudomonas aeruginosa, including beta lactamase producen.* *Infection* 1991; 19: 363-369.
54. BAUERNFIEND, A.; JUNGWIRTH, R.: *In vitro evaluation of cefpodoxime, a new oral cephalosporin of the third generation.* *Infection* 1991; 19: 353-362.
55. BORIN, M.; HUGHES, G.; PATEL, R. *et al.*: *Pharmacokinetic and tolerance studies of cefpodoxime, after single and multiple dose oral administration of cefpodoxime proxetil.* *J. Clin. Pharmacol* 1991; 31: 1137-1145.
56. KLINE, N. E.; KLINE, M. W.: *Cefpodoxime proxetil versus penicillin V in the treatment of streptococcal pharyngitis in children.* *Curr. Ther. Res.* 1991; 49: 807-813.
57. MENDELIMAN, P. M.; DEL BECCARO, M. A.; MCLINN, S. E.; TODD, W. M.: *Cefpodoxime proxetil compared with amoxicillin-clavulanate for the treatment of otitis media.* *J. Pediatr.* 1992; 121: 459-465.
58. ASMAR, BL.; DAJANI, A. S.; DEL BECCARO, M. A.; MENDELIMAN, P. M. *et al.*: *Comparación de la cefpodoxima prosetilo y la cefixima en el tratamiento de la otitis media aguda en lactantes y niños.* *Pediatrics* (ed. esp.) 1994; 38: 351-356.
59. ZUCH, P.; RÍO, Y.; ICHOU, F.: *Efficacy and tolerance of cefpodoxime proxetil compared with ceftriaxone in vulnerable patients with bronchopneumonia.* *J. Antimicrob. Chemother* 1990; 26: 71-77.
60. PETERS, D. H.; CLISSOLD, S. P.: *Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential.* *Drugs* 1992; 44: 117-64.
61. NEU H. C.: *The development of macrolides: clarithromycin in perspective.* *J. Antimicrob Chemother* 1991; 27 (Suppl. A): 1-9.
62. MARTÍN LUENGO, F.: *Clarithromicina. Experiencia clínica.* *Rev. Esp. Quimioterap* 1992; 5 (Supl. 3): 55-58.
63. ADAM, D.: *Clinical use of the new macrolides, azalides, and streptogramins in pediatrics.* *J. Chemother* 1992; 4: 371-375.
64. PUKANDER, J. S.; JERO, J. P.; KAPRIO, E. A.; SORR, M. J.: *Clarithromycin versus amoxicillin suspensions in the treatment of pediatric patients with acute otitis media.* *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12: 118-121.
65. MCCARTHY, J. M.; PHILLIPS, A.; WILSANEN, R.: *Comparative safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of acute otitis media in children.* *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12: 122-127.
66. ASPIN, M. M.; HOBBERMAN, A.; MCCARTY, J. *et al.*: *Comparative study of the safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of acute otitis media in children.* *J. Pediatr.* 1994; 125: 136-141.
67. HUSSON, R. N.; ROSS, L. A.; SANDELLI, S. *et al.*: *Orally administered clarithromycin for the treatment of systemic Mycobacterium avium complex infection in children with acquired immunodeficiency syndrome.* *J. Pediatr.* 1994; 124: 807-814.
68. NAHATA, M. C.; KORANYI, K. L.; GADGIL, S. D.; HILLIGOSS, D. M.; FOUHA, H. G.; GARDNER, M. J.: *Pharmacokinetics of azithromycin in pediatric patients after oral administration of multiple doses of suspension.* *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 314-316.

69. HOPKINS, S.: *Clinical safety and tolerance of azithromycin in children*. J. Antimicrob Chemother 1993; 31 (Suppl. E): 111-117.
70. PESTALOZZA, G.; CIOCE, C.; FACCHINI, M.: *Azithromycin in upper respiratory tract infections: a clinical trial in children with otitis media*. Scand J. Infect. Dis. 1992; 83 (Suppl.): 22-25.
71. DANIEL, R. R.: *Comparison of azithromycin versus amoxicillin clavulanate in the treatment of otitis media in children*. J. Antimicrob Chemother 1993; 31 (Suppl. E): 65-71.
72. WEIPPL, G.: *Multicenter comparison of azithromycin versus erythromycin in the treatment of paediatric pharyngitis or tonsillitis caused by group A streptococci*. J. Antimicrob Chemother 1993; 31 (Suppl. E): 95-101.
73. MANFREDI, R.; JANNUZZI, C.; MANTERO, E. et al.: *Clinical comparative study of azytrbomicin versus erythromycin in the treatment of acute respiratory tract infections in children*. J. Chemother 1992; 4: 364-370.
74. HAMMERSCHLAG, M. R.; GOLDEN, N. H.; OH, M. K. et al.: *Single dose of azithromycin for the treatment of genital chlamydial infections in adolescents*. J. Pediatr. 1993; 122: 961-965.
75. VARGAS, S. L.; SHENEP, J. L.; FLYNN, P. M.; PUI, C. H.; SANTANA, V. M.; HUGHES, W. T.: *Azithromycin for treatment of severe Cryptosporidium diarrhea in two children with cancer*. J. Pediatr. 1993; 123: 154-156.
76. PAULSEN, O.; ROXITHROMYCIN: *A macrolide with improved pharmacokinetic properties*. Drugs of Today 1991; 27: 193-222.
77. BÉGUÉ, P.; KAFETZIS, D. A.; ALBIN, H.; SAFRAN, CH.: *Pharmacokinetics of roxithromycin in paediatrics*. J. Antimicrob Chemother 1987; 20 (Supl. B): 101-106.
78. KAFETZIS, D. A.; BLANC, F.: *Efficacy and safety of roxithromycin in treating paediatric patients. A European multicentre study*. J. Antimicrob. Chemother 1987; 20 (Supl. B): 171-177.
79. BAZET, M. G.; BLANC, F.; CHUMDERMPADETSUK, S. et al.: *Roxithromycin in the treatment of paediatric infections*. Br. J. Clin. Pract. 1987; 55 (Suppl.): 117-118.
80. STENBERG, K.; MARDH, P. A.: *Treatment of chlamydial conjunctivitis in newborns and adults with erythromycin and roxithromycin*. J. Antimicrob Chemother 1991; 28: 301-307.
81. SIDES, G. D.; CERIMELE, B. J.; BLACK, H. R.; BUSCH, U.; DE SANTE, K. A.: *Pharmacokinetics of dirithromycin*. J. Antimicrob Chemother 1993; 31 (Suppl. C): 65-75.
82. AUJARD, Y.; GENDREL, D.: *Les quinolones en Pédiatrie*. París: Flammarion, 1994.
83. SCHAAD, U. B.: *Use of quinolones in pediatrics*. Eur. J. Clin. Microbiol Infect. Dis 1991; 4: 355-60.
84. GOBERNADO, M.; SANTOS, M.: *Quinolonas*. En: Drobnic, L. (ed.). Tratamiento antimicrobiano. Barcelona: Ediciones Doyma, 1993; 155-167.
85. PONS, G.; REY, E.; VAUZELLE-KERVROËDAN, F.: *Farmacologie des quinolones chez l'enfant*. En: Aujard, Y.; Gendrel, D. Les quinolones en Pédiatrie. París: Flammarion, 1994; 25-31.
86. PELTOLA, H.; VAAVALA, M.; RENKONEN, O. V.; NEUVONEN, P. J.: *Pharmacokinetics of single dose oral ciprofloxacin in infant and small children*. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 1086-1090.
87. SCHAAD, U. B.; STOUPIS, C.; WEDGWOOD, J. et al.: *Clinical, radiologic and magnetic resonance monitoring for skeletal toxicity in pediatric patients with cystic fibrosis receiving a three-month course of ciprofloxacin*. Pédiatr. Infect Dis. J. 1991; 10: 723-729.
88. CHIYSKY, V.; KAPILA, K.; HULLMANN, R. et al.: *Safety of ciprofloxacin in children: worldwide clinical experience based on compassionate use*. Emphasis on joint evaluation. Infection 1991; 19: 289-296.
89. JOB-DESLANDRE, C.: *Toxicité articulaire des quinolones*. En: Aujard, Y., Gendrel, D. Les quinolones en Pédiatrie. París: Flammarion, 1994; 61-64.
90. ROHRICH, P.; VILMER, E.: *Quinolones chez l'enfant neutropénique et chez l'enfant immunodéprimé*. En: Aujard, Y.; Gendrel, D. Les quinolones en Pédiatrie. París: Flammarion, 1994; 71-75.
91. BRUN, P.: *Utilisation des quinolones dans le traitement des infections urinaires de l'enfant*. En: Aujard, Y.; Gendrel, D. Les quinolones en Pédiatrie. París: Flammarion, 1994; 99-104.
92. CHEESBROUGH, J. S.; MWEMA, FL.; GREEN, S. D. R. et al.: *Quinolones in children with invasive salmonellosis*. Lancet 1991; 338: 127.
93. GENDREL, D.; RAYMOND, J.: *Quinolones et infections gastro-intestinales de l'enfant*. En: Aujard, Y.; Gendrel, D. Les quinolones en Pédiatrie. París: Flammarion, 1994; 93-97.

Petición de separatas:

J. BRINES
Hospital Clínico. Pediatría
Paseo del Mar, 17
46010 VALENCIA

INFORMES

Estudio y valoración de los traslados hospitalarios pediátricos en Castilla-León*

J. SÁNCHEZ MARTÍN, J. B. GONZÁLEZ DE LA ROSA, F. BARBADILLO IZQUIERDO y T. GIL RIVAS**

INTRODUCCIÓN

El incremento de la tecnología médica, sobre todo en determinadas Unidades tanto Neonatales como de Cuidados Intensivos Pediátricos, ha venido a determinar la necesidad de organizar el transporte como una pieza fundamental hasta el punto de haberse convertido en muchos países en una verdadera especialidad (1).

Las necesidades de transporte sanitario varían según las circunstancias de cada región, oscilando de unas a otras según las condiciones del terreno, la densidad de población, las condiciones climáticas, la distancia entre los distintos hospitales y la existencia o no, de Centros de Referencia en la propia región o en las más próximas. Por ello la organización del transporte ha de ajustarse a estas necesidades, lo que condiciona a su vez el tipo de transporte, ya sea en ambulancia o aerotransporte aunque éste último caso requiere consideraciones especiales (2).

En nuestra Comunidad Autónoma (C.A.) aunque todos los Centros Hospitalarios (C.H.) tienen una problemática similar, con matices, todos somos conscientes de que este tema tan fundamental es algo

por resolver y organizar a nivel regional e interregional. Nuestro conocimiento sin embargo es muy parcial y referido a nuestro propio C.H., por ello queremos aportar con éste estudio un conocimiento más amplio de la situación, analizando los Centros y las Especialidades con mayor demanda o necesidad, la relación intercentros en la C.A. y la de nuestros Hospitales con las demás C.A., sobre todo las más próximas, sacando conclusiones más aproximadas a la realidad de cada día.

ESTADO ACTUAL SOBRE REGIONALIZACIÓN Y ORGANIZACIÓN

En general, existen dos sistemas de transporte, bien por envío sencillo de un Centro a otro o viaje unidireccional, o bien el método bidireccional en el que la Institución que recibe el enfermo, envía a su vez los medios y el personal adiestrado. El primer sistema de viaje sencillo tiene la gran ventaja de la rapidez, pero tiene las grandes desventajas de la falta de medios apropiados, reducida experiencia y personal menos cualificado. Al sistema bidireccional se le critica los altos tiempos de demora en el traslado.

* Informe realizado por la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León mediante una ayuda de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León.

** Hospital General Yagüe. Burgos.

Por lo que respecta al personal, sin duda, es el elemento más valioso de todo el sistema y en general todos los países cuentan con un esquema común: mínimo de un Jefe o Responsable, el médico receptor o aceptor y un coordinador, además del equipo propio de transporte, médicos, enfermera, piloto o conductor. Por supuesto con una asignación de responsabilidad para cada uno; sus miembros han de tener la capacitación suficiente y estar familiarizados con la urgencia, con el transporte en estas condiciones y con ciertos aspectos de los cuidados intensivos del niño (3, 4, 2).

El equipamiento en aparatos, vehículos y medicamentos conforman otro aspecto de gran interés, con un amplio listado de elementos que lo componen: aparatos de vigilancia y constantes, dispositivos para la actuación sobre las vías respiratorias, para el acceso a vías vasculares, junto a un amplio apartado referido a material de procedimientos (5).

Para el éxito del transporte se ha de contar con una correcta reanimación y estabilización del enfermo en el Centro emisor, estimando los tiempos máximos del traslado, junto con la aportación de la información básica sobre la historia del enfermo así como el contacto telefónico entre médico emisor y receptor (6).

Por el momento no hay acuerdo en cuál es el método de transporte más idóneo, pero se considera que el transporte especializado es superior al transporte simple o unidireccional, siempre hay que conjugar el riesgo en el transporte con los beneficios que éste puede conllevar, al transferirse un enfermo a un Centro de nivel más elevado tecnológicamente.

OBJETIVOS

1. *Conocer* la problemática actual del traslado en la edad pediátrica dentro de

los Hospitales de la C.A. de Castilla y León:

— Material y métodos de transporte de cada Centro.

— Relaciones e interrelaciones entre los distintos Centros de la C.A. y fuera de la misma.

— Demandas asistenciales que no pueden ser resueltas por los Hospitales de nuestra C.A.

2. *Estudiar* la incidencia cuantitativa de traslado de niños desde Hospitales de nuestra C.A. a otros Centros de fuera de nuestra C.A.:

— Centro de Referencia o Especiales.

— Demanda por patologías específicas o especialidades.

3. *Valorar* los problemas que plantea el propio transporte en cada Centro de nuestra C.A.:

— Material y métodos.

— Distancia o dispersión de la demanda.

4. *Sacar* las conclusiones, analizar las necesidades y recomendaciones para una mejora y posterior solución de este problema.

METODOLOGÍA

Estudio retrospectivo y multicéntrico con los siguientes aspectos:

Recogida de datos, mediante una encuesta enviada a los Centros Hospitalarios de nuestra C.A. referida a los enfermos que han requerido traslado dentro y fuera de la Comunidad durante el año 1993.

El ámbito comprende los 14 C.H. de las nueve provincias con la excepción de Soria, cuyo C.H. no pertenece a la Socie-

dad de Pediatría de Asturias-Cantabria-Castilla y León.

Se han obtenido datos de un total de 589 enfermos, además de las anotaciones que envía el colaborador de cada Unidad y los contactos telefónicos para puntualizar o concretar algunos aspectos específicos de cada Centro.

Hemos excluido del estudio los enfermos que no han ingresado en los distintos Servicios y que desde las Unidades de Urgencia han sido trasladados con la consiguiente falta de datos.

Se han incluido los niños ingresados en C.H. o enviados desde sus consultas desde 0 a 14 años de edad.

RESULTADOS

I. RESULTADOS DEL TRASLADO DE ENFERMOS DENTRO DE LA PROPIA COMUNIDAD AUTÓNOMA.

A. RESULTADOS GLOBALES:

El número total de enfermos que han sido trasladados dentro de la propia C.A. ha sido de 229, de ellos el 42,7% han sido enviados al Hospital General Yagüe de Burgos, el 25,7% lo han hecho al Hospital Clínico de Valladolid y cifras significativamente menores del 7,8% al General de León y del 8,2% y del 6,5% a los Hospitales Clínico de Salamanca y Virgen de la Vega respectivamente, como puede verse en la Tabla n.º I.

B. RESULTADOS POR HOSPITALES:

1. *Hospital V. de Sonsoles de Avila.* Este Hospital ha trasladado a Centros de la propia C.A. a 7 enfermos y lo ha realizado a dos Hospitales: Clínico Universitario de Valladolid y Virgen de la Vega de Salamanca.

2. *Hospital General Yagüe de Burgos.* Ha trasladado 7 enfermos, 6 de los cuales han ido al Hospital Clínico de Valladolid y el otro a una Clínica privada para R.N.M.

3. *Hospital Santos Reyes de Aranda de Duero.* Ha realizado 9 traslados y todos ellos han sido al Hospital General Yagüe de Burgos.

4. *Hospital Santiago Apóstol de Miranda de Ebro.* Ha realizado 7 traslados al Hospital General Yagüe de Burgos.

5. *Hospital Complejo Hospitalario de León.* Ha realizado un único traslado al Hospital Río Hortega de Valladolid.

6. *Hospital Virgen del Camino de Ponferrada.* Realizó 5 traslados al Complejo Hospitalario de León y envió 2 enfermos al Hospital Clínico de Salamanca.

7. *Hospital Río Carrión de Palencia.* Ha trasladado a otros Centros hospitalarios de la C.A. un total de 130 enfermos, de los cuales 75 fueron enviados al Hospital General Yagüe de Burgos, 13 al Hospital Complejo Hospitalario de León, 28 al Hospital Clínico Universitario de Valladolid, 3 al Clínico Universitario de Salamanca, 1 al Hospital Río Hortega de Valladolid y 10 a Clínicas privadas para R.N.M.

8. *Hospital Virgen de la Vega.* Faltan datos.

9. *Hospital Clínico Universitario de Salamanca.* Ha trasladado a 4 enfermos al Hospital Virgen de la Vega.

10. *Hospital General de Segovia.* No ha realizado ningún traslado a Centros de C.L. durante 1993.

11. *Hospital Clínico Universitario de Valladolid.* Ha trasladado 9 enfermos al Hospital General Yagüe de Burgos. Faltan parte de los datos.

12. *Hospital Río Hortega de Valladolid.* Realizó 4 traslados, 2 de ellos al Hos-

TABLA I. TOTAL TRASLADOS DENTRO DE CASTILLA LEÓN (1993)
Centro emisor / Centro receptor

	Avila	Gr. Y	St. R	Sg. A	León	Cam. S	Pale	Vg. V	Cl. S	Sego	Ri. H	Cl. V	M.C.	Zam	Otr.	Tot.
Avila	XXX							2				5				7
Gr. Yg.		XXX										6			1	7
S. Reyes		7	XXX												2	9
Sg. Ap.		5		XXX											2	7
León					XXX						1					1
Cam. S.					5	XXX			2							7
Palen.		75			13		XXX		3		1	28			10	130
Vg. V.								XXX								
Clin. S								4	XXX							4
Segov.										XXX						
Rio H.		2									XXX	1	1			4
Clin. Va.		9										XXX				9
Med. C												19	XXX		2	21
Zamora								9	14					XXX		23
Tot.		98			18			15	19		2	59	1		17	229

pital General Yagüe de Burgos, 1 al Hospital Clínico Universitario de Valladolid y 1 al Hospital de Medina del Campo.

13. *Hospital de Medina del Campo*. Trasladó un total de 21 enfermos, 19 de ellos al Hospital Clínico de Valladolid y 2 a Centros especiales para R.N.M...

14. *Hospital Virgen de la Concha de Zamora*. Ha trasladado un total de 23 enfermos, 9 al Hospital Virgen de la Vega y 14 al Clínico Universitario de Salamanca.

C. RESULTADOS POR ESPECIALIDADES:

Como muestra la Tabla II hay una clara demanda de traslados dentro de la propia C.A., para la Cirugía Infantil, los 111 pacientes trasladados representan el 48,4% de todos los traslados que se han realizado. Ocupa un segundo lugar importante los traslados de Recién Nacidos con 25 pacientes, lo que representa un 10,9% del total de los traslados. Le siguen especialidades como Neurología con 9,1%, gastroenterología con el 4,8% y en porcentajes menores otras especialidades. En el apartado de Otras incluimos sobre todo traslados para la realización de pruebas diagnósticas TAC, R.N.M...

II. RESULTADOS DEL TRASLADO DE ENFERMOS FUERA DE LA PROPIA COMUNIDAD AUTÓNOMA

A. RESULTADOS GLOBALES DE LOS CENTROS RECEPTORES:

Los enfermos trasladados a otros Hospitales de las C.A. más próximas ha sido de 360 como muestra la tabla III.

De estos enfermos el 74,5% han sido enviados a Hospitales de la C.A. de Madrid y por Centros de mayor a menor

número: La Paz recibió el 39,1%, el Hospital Ramón y Cajal el 11,9%, el Hospital del Niño Jesús el 10,8%, el Hospital Gregorio Marañón el 9,7% y el Hospital 12 de Octubre el 4,1% de los enfermos.

B. RESULTADOS POR CENTROS QUE REALIZAN LOS TRASLADOS:

1. *Hospital Virgen de Sonsoles de Avila*, trasladó 22 enfermos y todos a Hospitales de Madrid, con preferencia a La Paz y Niño Jesús.

2. *Hospital General Yagüe de Burgos*, traslada 34 enfermos, fuera de nuestra C.A. enviándolos fundamentalmente al Hospital Gregorio Marañón (13) y a La Paz de Madrid (9).

3. *Hospital Santos Reyes de Aranda de Duero*, traslada un solo enfermo al Hospital Gregorio Marañón.

4. *Hospital Santiago Apóstol de Miranda de Ebro*, traslada un total de 9 enfermos.

5. *Complejo Hospitalario de León*, trasladó 30 enfermos de los que 12 fueron enviados al Hospital Central de Asturias, 8 a La Paz, 5 al Hospital Gregorio Marañón y cifras menores a otros Hospitales.

6. *El Hospital Virgen del Camino de Ponferrada*, realizó 68 traslados fuera de nuestra C.A. Casi todos los enfermos fueron trasladados a Madrid, 37 al Hospital de La Paz, 11 al Hospital Ramón y Cajal y 6 a otros Centros de esta Comunidad. Envío 2 enfermos al Hospital Central de Asturias, 3 a Cruces y 1 a Cantabria.

7. *Hospital Río Carrión de Palencia*, traslada 47 enfermos, de los cuales 15 van al Hospital de La Paz, 12 al Hospital Gregorio Marañón, a Cantabria 8 enfermos y cifras menores a otros Hospitales.

TABLA II. DEMANDA POR ESPECIALIDADES
TRASLADOS DENTRO DE CASTILLA LEÓN (1993)

	Cardi	Ciru	Endoc.	Gastr.	Hemat.	Inmun.	Neurol.	Neuroc.	Pediat.	Neona	U.V.I.	Otras	Total
Avila	2	2		1			2						7
Gr. Yg.				4			1		1			1	7
S. Reyes		5			1				1	2			9
Sg. Ap.		4							1	2			7
León		1											1
Cam. S.		1				2	3				1		7
Palenn.		76	1	6			15	3	15	4		10	130
Vg. V.													
Clin. Sa.		4											4
Segov.													
Río H.		2						1	1				4
Clin. Va.		9											9
Med. C.		2			3					3	6	7	21
Zamora		5						2		14	2		23
TOTAL		111	1	11	4	2	21	6	19	25	9	18	229

TABLA III. TOTAL TRASLADOS FUERA DE CASTILLA LEÓN (1993)
Centro emisor / Centro receptor

	C. Ast.	Valdec.	Cruces	Greg. Mr.	La Paz	Niñ. Js.	Ra. y Ca.	12/10	Otros	Total
Avila				1	9	5	2	1	4	22
Gr. Yg.	1		1	13	9	4	1	1	4	34
S. Reyes				1						1
Sg. Ap.			1						8	9
León	12			4	8	5			1	30
Cam. S.	2	1	3		37	2	11	4	8	68
Palen.		8	1	12	15	1	1	1	8	47
Vg. V.										
Clin. Sa.					4		2			6
Segov.					26	6	21	6	18	77
Río H.			1		23	4	1	1	3	33
Clin. Va.				4	1	3				8
Med. C.					7	2				9
Zamora					2	7	4	1	2	16
TOTAL	15	9	7	35	141	39	43	15	55	360

8. *Hospital Virgen de la Vega de Salamanca*, no aportó los datos de los Centros a los que envía sus enfermos.

9. *Hospital Clínico Universitario de Salamanca*, trasladó un total de 6 enfermos, 4 de ellos a La Paz y 2 enfermos al Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

10. *Hospital General de Segovia*, trasladó un total de 77 enfermos que fueron enviados a los siguientes Centros: 26 al Hospital La Paz, 21 al Hospital Ramón y Cajal, 6 al Hospital del Niño Jesús, 6 al Hospital 12 de Octubre y otros 18 enfermos a otros Centros.

11. *Hospital Río Hortega de Valladolid*, de este Hospital fueron trasladados 33 enfermos y todos ellos salvo 1 que fue enviado a Cruces, fueron enviados a Hospitales de Madrid: El Centro de máxima recepción fue La Paz con 23 enfermos.

12. *Hospital Clínico Universitario de Valladolid*, trasladó 8 enfermos, 4 al Hospital Gregorio Marañón, 3 al Hospital del Niño Jesús y 1 a La Paz. Faltan parte de los datos.

13. *Hospital de Medina del Campo*, ha trasladado 9 enfermos, de los que 7 fueron al Hospital de La Paz y 2 al Hospital del Niño Jesús.

14. *Hospital Virgen de la Concha de Zamora*, realizó 16 traslados todos a la C.A. de Madrid, 7 al Hospital del Niño Jesús, 5 al Hospital Ramón y Cajal y 2 a La Paz.

C. RESULTADOS POR ESPECIALIDADES:

El total de enfermos trasladados fuera de nuestra Comunidad Autónoma es de 360. La especialidad que ha generado mayor demanda ha sido la de Cirugía con 94 enfermos es decir el 26,1% del total. Destaca también por su importancia numérica la Cardiología con 58 enfermos,

que representa el 16,1%. Siguen en importancia numérica Neurología con 36 enfermos (10%), Cuidados Intensivos con 24 que representan el 6,6%, Gastroenterología con 23 enfermos (6,3%), Neonatología 20 enfermos (5,5%). Después hay cifras menores para Neurocirugía con 16 enfermos (4,4%) y otras especialidades. En el apartado de Otras/Varios incluimos otras especialidades (Endocrino, Hematología, Inmunología, Nefrología...) así como traslados para la realización de pruebas diagnósticas: TAC, R.N.M... Tabla IV.

III. TOTAL DE TRASLADOS DENTRO Y FUERA DE LA COMUNIDAD POR ESPECIALIDADES

Los resultados GLOBALES, están referidos en la Tabla V, en la que la Cirugía general representa el número de traslados más elevados, con 205 enfermos (34,8%). La Cardiología ocupa un segundo lugar con 60 enfermos trasladados (10,1%), demandando cifras muy similares la Neurología con 57 enfermos (10%) y la Neonatología con 45. Siguen en incidencia los Cuidados Intensivos y la Gastroenterología con 34 y 33 enfermos respectivamente.

IV. RESULTADOS DEL SEGUIMIENTO DE ENFERMOS:

Los resultados referidos al posterior seguimiento de los enfermos trasladados son los siguientes:

El 58,33% volvió a tener un contacto con el Hospital y se conoció su evolución. El 3,17% falleció y el 38,49% no volvió a tener ningún contacto con el Servicio que le envió para su estudio y/o tratamiento. Figura 1.

TABLA IV. DEMANDA POR ESPECIALIDADES
TOTAL TRASLADOS FUERA DE CASTILLA LEÓN (1993)

	Aler.	Card.	Ciru.	Endo.	Gast.	Hem..	Inmu.	Néfr.	Nem.	Neur.	Neuc.	Pedi.	Neo.	Tra.	Uvi	Otro	TT
Avila	5	4			2				1	2	1		4		1	2	22
Gr. Yg.		13	3		2		2			6			1	2	1	4	34
S. Reyes									1								1
Sg. Ap.						1				1			2		2	3	9
León	3	16			1			1	1	1	4				2	1	30
Cam. S.	9	12		2	7	4		9	2	9	2	1	1	2		8	68
Palen.	1	11	2		2	3		3		15		3	2	2	2	1	47
Vg. V.																	
Clin. S			4												2		6
Segv.	10	24	24	1	8	2		1		1	2		2	3	5	18	77
Río H.	3	19						1		1	4		5				33
Clin. Va.			4										2		2		8
Med. C			4								1				4		9
Zamora	4	2			1			2			2		1		3	1	16
TT	1	58	94	3	23	10	2	17	5	36	16	4	20	9	24	38	360

TABLA V. TOTAL TRASLADOS POR ESPECIALIDADES

	En C. y León	Fuera de C. y León	TOTAL
Cardiología	2	58	60
Cirugía	111	94	205
Endocrinología	1	3	4
Gastroenterología	11	23	34
Hematología	4	10	14
Inmunología	2	2	4
Nefrología	0	17	17
Neumología	0	5	5
Neurología	21	36	57
Neurocirugía	6	16	22
Pediatría	19	4	23
Neonatología	25	20	45
Traumatología	0	9	9
UVI	9	24	33
OTROS	18	39	57
TOTALES	229	360	589

V. RESULTADOS DE LOS PROBLEMAS BÁSICOS DEL TRASLADO:

Ha habido problemas de contacto con el Centro receptor en el 38,77% de los traslados, 31,30% con el transporte, el 5,1% porque no sabía a que Centro enviarle y en el 4,08% hubo problemas de contacto con el médico receptor. Otros problemas menores hubo en el 21,42% como muestra la Figura II.

VI. RESULTADOS DE LA GESTIÓN DE TRASLADO:

El 70,5% de los traslados se gestionó por contacto directo, el 27,6% a través de

canalización o inspección médica y el 1,87% por otros conductos. Figura III.

VII. RESULTADOS DE LOS MÉTODOS DE TRANSPORTE:

En la Figura IV se puede ver como el 20,37% de los traslados se hacen por medios propios, el 10,01% se ha realizado en uvi móvil y un 8,31% en ambulancia. Un total del 22,56% son acompañados únicamente por enfermera y el 9,84% lo han realizado con enfermera y médico. Vemos que en un elevado tanto por ciento de hasta el 45,84% de los enfermos de

nuestra encuesta, no se ha podido especificar el medio de transporte.

COMENTARIOS:

VIII. RESULTADOS DE LOS MOTIVOS DE TRASLADO:

Los motivos de traslado abarcan tres grandes conceptos: La Cirugía Infantil, Los c.i. Neonatales y Pediátricos y finalmente los motivos de Consulta, dejando un reducido campo a los traslados por petición familiar. El motivo de Consulta a distintas áreas o especialidades abarca el 46%, seguida de la Cirugía Infantil con el 36%, Los Cuidados Intensivos Neonatales y Pediátricos con el 11,4% y el 5% respectivamente.

Resulta llamativa, la cifra de enfermos que ha tenido que ser trasladados a hospitales de otras c.a., un total de 360 enfermos, que no han podido ser atendidos en nuestros hospitales, por requerir medios diagnósticos y terapéuticos de más alto nivel.

Así grandes hospitales como el Complejo Hospitalario de León, el General Yagüe de Burgos y el Río Hortega de Valladolid, han tenido que trasladar 30, 34 y 33 enfermos respectivamente. Es de notar la cifra de 68 enfermos trasladados fuera de nuestra c.a. por el hospital Camino de Santiago de Ponferrada y los 77 del hospital General de Segovia, posiblemente

CONTACTO Y/O SEGUIMIENTO

Volvió al Hospital
58,33

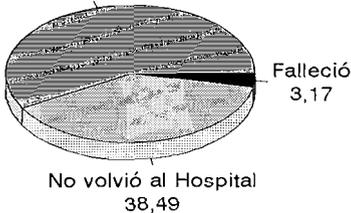


Figura I

PROBLEMAS BASICOS DEL TRASLADO

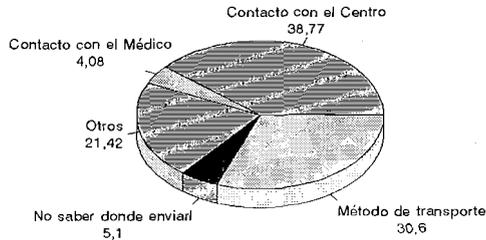


Figura II

GESTION DEL TRASLADO

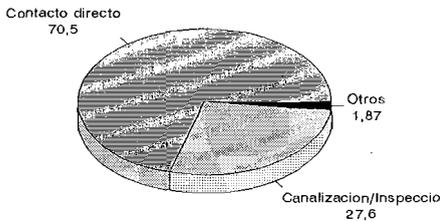


Figura III

METODOS DE TRANSPORTE

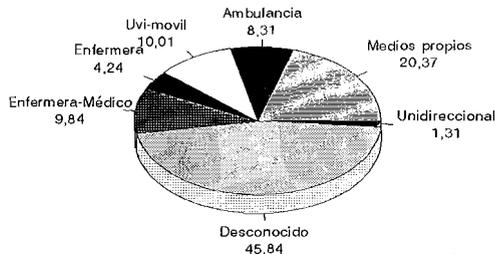


Figura IV

te muy en relación con proximidades geográficas y la buena aceptación por algunos centros próximos a nuestra C.A.

Por lo que afecta a los grandes hospitales hay que valorar más que los factores geográficos, el tipo de patología que se transfiere a otros centros. Esto se aprecia más claramente cuando se analizan los traslados por especialidades.

El análisis de traslados por especialidades sugiere los siguientes comentarios:

Dentro de nuestra propia C.A. la Cirugía con sus dos únicas localizaciones en Salamanca y Burgos, genera el mayor número de traslados con sus 111 enfermos, un número importante de niños precisaron de atención Neonatológica específica (25 neonatos), así como Neurología con 21 niños trasladados. El resto de las especialidades ha precisado un número más reducido de traslados.

El análisis de los traslados fuera de nuestra C.A. demuestra las altas demandas para especialidades como la Cardiología con 58 enfermos, la UCI con 24, pues la falta de una unidad de Cuidados Intensivos en nuestra región y la falta de Cirugía Cardíaca Infantil dan respuesta a estos resultados y a esta situación.

Los 24 enfermos quirúrgicos de Segovia y los 16 de León denotan la gran influencia de los Centros Quirúrgicos de Madrid y Asturias por su proximidad y rapidez para resolver estas situaciones.

Fueron atendidos en proporciones muy similares dentro y fuera de la Comunidad en especialidades como Cirugía, Neonatología y Neurología, sin embargo vemos como el 96,6% de los enfermos cardiológicos transferidos han tenido que ser enviados fuera de nuestra C.A. por falta de Cardiocirugía en nuestro entorno comunitario. De igual forma el 72,7% de los enfermos que precisaron una vigilancia intensiva máxima han requerido traslado por la falta de un centro adecuado dentro de nuestra C.A.

Hay un grupo de Otros o Varios en el que hemos incluido algunas especialidades de muy baja incidencia y sobre todo a los enfermos que han sido enviados para realización de algunas técnicas como RNM, TAC y Medicina Nuclear entre otras.

Finalmente hay que comentar que el 100% de los enfermos traumatológicos y de los enfermos nefrológicos que fueron trasladados lo hicieron fuera de nuestra C.A.

En el diagrama de seguimiento posterior al traslado, nos llama la atención la escasa tasa de enfermos que volvieron a informar al centro emisor o de origen. El 38,49% no volvió a tener ningún contacto por razones que no se han analizado, pero sin lugar a dudas es una situación que habría que intentar estudiar y mejorar.

Entre los problemas que han surgido al tener que transferir de un centro a otro 589 enfermos, se han planteado fundamentalmente con el Centro receptor y en similar medida con el propio sistema de transporte. Es evidente la falta de centros de referencias bien establecidos y un sistema de transporte regionalizado y bien organizado.

La Regionalización de la red hospitalaria (7) es una pieza fundamental para abordar una coordinación entre los distintos centros hospitalarios con niveles de asistencia y dotación de medios adecuados. Así hemos podido constatar la falta de Centros de Referencia dentro y fuera de nuestra C.A. Podríamos afirmar que el sistema funciona por «propia voluntad» de los distintos Servicios, sin tener asentadas unas bases de responsabilidad que consideramos absolutamente indispensables.

El sistema de transporte es anárquico e irregular, pues en el mejor de los casos, hospitales como el de Palencia y el de Zamora disponen de una UVI móvil con enfermera y médico generalista indepen-

diente, lo cual es una solución mediocre pero la mejor existente en toda la C.A., ya que en la mayoría de los casos los hospitales solos disponen de UVI móvil sin médico, lo cual supone en nuestros días una carencia básica o elemental en el transporte interhospitalario, aunque nosotros abogamos por el tipo de transporte bidireccional, apoyado en Centros de Referencia que dispongan de transporte propio coordinado con los hospitales del área o región de influencia.

CONCLUSIONES

1. Un gran número de niños precisan ser trasladados dentro y fuera de los Hospitales de nuestra C.A.

2. Resulta evidente el mayor número de traslados que afectan a Hospitales de Palencia, Segovia y Camino de Santiago de Ponferrada sobrepasando todos ellos los 70 enfermos.

3. La Cirugía demandó el mayor número de traslados dentro y fuera de los Hospitales de nuestra C.A.

4. En números absolutos, la Cardiología fue la segunda especialidad que ocasionó mayor número de traslados fuera de nuestra C.A.

5. El 100% de los enfermos nefrológicos y traumatológicos fueron trasladados fuera de la C.A. y en tercer lugar los niños que precisaron UCI, de 33/24.

6. Se ha detectado un pobre contacto posterior del enfermo con el Hospital emisor.

7. El sistema de transporte es malo y carece de coordinación y organización.

8. Son llamativas las dificultades de contactar con los Centros y/o los Médicos receptores, por la falta de Centros de Referencia bien establecidos.

9. Es necesario una Regionalización de la Red Hospitalaria, organizada a distintos niveles: Hospital Regional 1.000.000/1.400.000 habitantes como Centro de máxima referencia. Hospital de nivel II o Provincial y Hospitales Comarcales de nivel I.

10. Sobre la base de una Regionalización, tanto a nivel de C.A., como a nivel Nacional, es necesario organizar coordinadamente el transporte del niño enfermo, de unos Hospitales a otros.

11. La carencia de una Unidad de Cardiología de alto nivel en los hospitales de nuestra C.A., motiva el desplazamiento de un elevado número de enfermos cardiológicos, muchos de ellos neonatos en situación crítica.

12. La falta de Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos en los hospitales de nuestra región, demanda el traslado de enfermos en situación muy crítica a grandes centros hospitalarios de comunidades próximas, a veces muy distantes del hospital que envía el enfermo, con unos medios de transporte pobres y mal organizados.

13. Se aprecia la falta de un Hospital Infantil de máximo nivel de equipamiento en nuestra C.A., similar a los existentes en otras comunidades próximas o bien correcta referencia y concertación con hospitales de otras C.A., con sistemas de transporte coordinado.

AGRADECIMIENTO

Deseamos expresar nuestro agradecimiento al esfuerzo y al tiempo dedicado en la recogida de datos a los Médicos y Hospitales que han participado:

Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Avila. Dr. Hernán Sanz.
 Hospital General Yagüe. Burgos. Dr. González de la Rosa, Dr. Barbadillo Izquierdo y Dra. Gil Rivas.
 Hospital Santos Reyes. Aranda de Duero (Burgos). Dr. de la Mata Franco.
 Hospital Santiago Apóstol. Miranda de Ebro. (Burgos). Dr. Avilio Ortega.
 Complejo Hospitalario de León. Dr. E. Alvaro y Dr. J. M. Marugán.
 Hospital Camino de Santiago. Ponferrada (León). Dr. I. Fidalgo.
 Hospital Río Carrión. Palencia. Dr. Rojo del Nozal.
 Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Dr. Salazar Villalobos.
 Hospital General de Segovia. Dr. Cuadrado Bello.
 Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Dr. Ardura Fernández y Dr. Fernández Calvo.
 Hospital Río Hortega. Valladolid. Dr. Fernández de las Heras.
 Hospital Comarcal Medina del Campo. Valladolid. Dr. Villar Villanueva.
 Hospital Virgen de la Concha. Zamora. Dr. Carrascal Tejado.

BIBLIOGRAFÍA

1. KLEIGMAN, R. H.; BEHRMAN, R. E.: *El feto y el recién nacido*. Nelson W. Ed. Interamericana. McGraw-Hill. 13.^a Edic. Español, Madrid 1993, v. 1, pp. 404-405.
2. PON, E. y NOTTERMAN, D. A.: *Organización de un programa de transporte pediátrico*. Medicina de transporte. Clin. Ped. Nort. 1993, v. 2. pp. 229-252.
3. GRAVEN, S.; FANAROFF, A. A.: *Enfermedades del feto y del recién nacido*. Behrman, Ed. Interamericana. Buenos Aires 1985, pp. 26-27.
4. BAKER, M. D.; LUDWIG, S.: *Pediatric emergency transport and the private practitioner*. Pediatrics, 1991, 88: 691.
5. DAY, S.; MACLOSKEY, K. ORR *et al.*: *Pediatric interhospital critical care transport: Consensus of a national leadership conference*. Pediatrics, 1991, 88: 696.
6. HALLER, J. A.: *Toward comprehensive emergency medical system for children*. Pediatrics. 1990, 86: 120.
7. ARAGO, I.: *Planificación regional. La planificación hospitalaria*. Ed. Ruan. Madrid, 1977, pp. 81-88.

Petición de separatas:

J. SÁNCHEZ MARTÍN
 H. General Yagüe. Pedatría
 Avda. del Cid, s. n.
 09005 BURGOS

Registro perinatal hospitalario en Zamora y León durante el año 1993 (I): Estudio epidemiológico

J. M. MARUGÁN*, C. OCHOA**, S. LAPEÑA*, M. C. TORRES*,
A. CARRASCAL**, M. C. LUQUE**, A. SUÁREZ* y E. ALVARO*

RESUMEN: Hemos llevado a cabo un proyecto de informatización de la historia clínica neonatal, en los 3.510 recién nacidos durante el año 1993 en dos hospitales de la Comunidad autónoma de Castilla y León, en Zamora y León, obteniendo y analizando con carácter prospectivo datos epidemiológicos sobre los mismos. Se obtienen unas tasas de mortalidad neonatal del 4,55, y perinatal del 7,97 por mil. Predominan los recién nacidos de sexo masculino (53,16%). El porcentaje de prematuridad fue del 6,51%, y de postérminos 3,95%, con un 6,69% de niños nacidos con bajo peso, menor de 2500 gramos. Alrededor del 25% de los casos presentaron alguna morbilidad neonatal. El porcentaje de cesáreas fue del 12%, y también un 12,28% de las madres referían algún aborto previo. PALABRAS CLAVE: EPIDEMIOLOGÍA PERINATAL.

HOSPITAL PERINATAL RECORD IN ZAMORA AND LEON DURING 1993 (I): EPIDEMIOLOGIC STUDY. (SUMMARY): The purpose of this study was to informatize the neonatal clinical history, of the 3.510 newborns during 1993 in two hospitals from Castilla-León, in Zamora and León. We analyze prospectively the epidemiologic data. It obtain the next mortality rates: neonatal 4.55/1.000. and perinatal 7.97/1.000. The males were the 53.16%, and on the other hand the prematurity and postmaturity percentage was 6.51% and 3.95% respectively, with an 6.69% of newborns with weight less than 2500 grs. A quarter of the newborns had neonatal morbidity. The cesarean percentage was a 12%. KEY WORDS: PERINATAL EPIDEMIOLOGY.

INTRODUCCIÓN

Entre los numerosos indicadores de salud existentes, el estudio de la morbi-mortalidad neonatal y perinatal ha tenido siempre una enorme importancia como reflejo del nivel sociosanitario y del estado de bienestar de una comunidad (1). En este sentido, las tasas de mortalidad son habitualmente más exactas que las

de morbilidad correspondientes, ya que se refieren a un hecho incuestionable, que carece de sesgo de clasificación, como es el fallecimiento del individuo. Su estudio y conocimiento son un paso obligado en la investigación epidemiológica neonatal.

De otro lado, el análisis sistemático de las distintas variables clínicas, proporcionará una información útil para conseguir

* Servicio de Pediatría. Hospital de León.

** Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora.

Este trabajo ha sido encargado y financiado parcialmente por la Consejería de Sanidad y Bienestar Social de la Junta de Castilla y León.

una mejor planificación sanitaria perinatal. En ambos casos la informática puede tener un papel importante, al simplificar y automatizar la recogida de información, homogeneizar la definición de criterios clínicos en las distintas variables analizadas, y facilitar la obtención periódica de resultados. La historia neonatal ofrece además la ventaja de poseer un número pequeño y limitado de variables clínicas.

A pesar del interés de toda esta información, las cifras oficiales suelen tardar varios años en su publicación (2), y consisten habitualmente en estadísticas de ámbito nacional. Parece sin embargo importante conocer datos de una realidad sanitaria más cercana, en la propia comunidad autónoma, ya que aquellos pueden variar ampliamente entre diferentes comunidades, en función de características demográficas y socioeconómicas propias (1).

En este estudio se ha llevado a cabo un ensayo de informatización de la historia clínica perinatal de los recién nacidos en una muestra de hospitales de la comunidad autónoma de Castilla y León, para obtener con carácter prospectivo datos epidemiológicos sobre los mismos. Se analizan los resultados del año 1993.

MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo se ha realizado en dos centros hospitalarios, el Hospital Virgen de la Concha de Zamora, y el Complejo hospitalario del Insalud de León. El abarcar el estudio a dos centros diferentes tiene como ventaja poder comparar los hallazgos de ambos y analizar los resultados muy discordantes, bien por errores en la utilización del programa informático, o bien en relación a diferentes prácticas médicas, infraestructura y potencial asistencial de cada centro, pudiendo obtener así un resultado promediado.

En los dos casos, se trata de centros de referencia en la provincia respectiva, donde tiene lugar la práctica totalidad de nacimientos en la sanidad pública, exceptuando únicamente en el caso de León, la comarca del Bierzo (Hospital de Ponferrada), con unas características geográficas y demográficas distintivas. Ambos centros pueden servir quizás como ejemplo de la actividad perinatal media (obstétrica y neonatal) habida en la comunidad de Castilla y León.

El almacenamiento de los datos del recién nacido se ha llevado a cabo mediante la base de datos del Proyecto Altas (3). La información es introducida siempre por la misma persona en cada centro, cubriendo múltiples variables clínicas del recién nacido, pre, peri y posnatales. Tras este paso, se procede a la elaboración automática del informe clínico. Este proceso es seguido para todos los recién nacidos vivos, ingresen o no en la unidad de recién nacidos patológicos.

Se exponen los datos correspondientes al año 1993 en el total de población estudiada, para todas las variables definidas en la ficha médica, exceptuando el diagnóstico clínico.

El tratamiento informático de los datos se ha llevado a cabo mediante el programa DBASE IV, y el estudio estadístico por el programa SPSS-plus. Para la comparación de variables cualitativas se ha utilizado el test de Ji cuadrado, asumiendo un error alfa del 5% (p menor de 0.05).

En el trabajo se hace referencia a una serie de términos conceptuales, definidos como se indica a continuación:

1. *Tasas de mortalidad* (4, 5, 6):

— Tasa de mortalidad NEONATAL INMEDIATA: Número de recién nacidos (RN)

vivos fallecidos en las primeras 24 horas de vida, por cada 1000 RN vivos y año.

— Tasa de mortalidad NEONATAL PRECOZ: Número de RN vivos fallecidos en la primera semana de vida durante 1 año, por cada 1000 RN vivos. Engloba por tanto a la mortalidad neonatal inmediata.

— Tasa de mortalidad NEONATAL TARDÍA: Número de RN vivos fallecidos durante 1 año entre los 8 y 28 días de vida, por cada 1000 RN vivos.

— Tasa de mortalidad NEONATAL: Número de RN vivos fallecidos durante 1 año entre los 0 y 28 días de vida, por cada 1000 RN vivos. Representa por tanto la suma de la mortalidad neonatal precoz y tardía.

— Tasa de mortalidad FETAL (prenatal): Número de fetos muertos anteparto con un peso igual o superior a 500 gramos, durante un año, por cada 1000 recién nacidos.

Tasa de mortalidad PERINATAL (O PERINATAL PRECOZ): Número de fetos muertos anteparto con peso igual o superior a 500 gramos, más el número de fetos muertos intraparto, más el número de RN vivos fallecidos en la primera semana de vida, durante un año, por cada 1000 RN. Esta tasa equivale por tanto a la suma de las tasas de mortalidad fetal, intranatal y neonatal precoz.

Tasa de mortalidad PERINATAL AMPLIADA: Equivale a la tasa de mortalidad perinatal más la tasa de mortalidad neonatal tardía.

2. Clasificación del RN según la edad gestacional

— Prematuro: edad gestacional inferior a 37 semanas.

— Postérmino: edad gestacional igual o superior a 42 semanas.

— A término: edad gestacional entre 37 y 41 semanas.

RESULTADOS

El número total de recién nacidos durante el año 1993 ha sido de 1.290 en el Hospital Virgen de la Concha de Zamora, y 2.200 en el Complejo Hospitalario de León, lo que hace un total de 3.510 recién nacidos incluidos en el presente estudio. Dentro del análisis de la mortalidad observada, se obtienen las tasas siguientes: Tasa de mortalidad neonatal inmediata 1.42/mil, neonatal precoz 2.85/mil, neonatal tardía 1.70/mil, neonatal total 4.55/mil, fetal 5.12/mil, perinatal precoz 7.97/mil, y perinatal ampliada 9.67/mil recién nacidos.

En relación al sexo del recién nacido existe un curioso predominio de varones (53.16%), cifra muy superior al 46.8% de mujeres. El porcentaje de prematuridad obtenido es del 6.51%, y la proporción de recién nacidos de bajo peso (inferior a 2500 gramos) resultó del 6.69%, con un 6.2% de niños con peso elevado en términos absolutos (superior a 4 kg.) (Tabla I). Existe una diferencia estadísticamente significativa en el peso al nacimiento en función del sexo, con un porcentaje superior de niñas de bajo peso con respecto a los varones (Tabla II (Cont.)) ($p < 0.05$).

TABLA I. DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN PESO AL NACIMIENTO

500 —	749 gramos	2	(0.05%)
750 —	999 gramos	6	(0.17%)
1000 —	1249 gramos	7	(0.20%)
1250 —	1499 gramos	11	(0.31%)
1500 —	1749 gramos	12	(0.34%)
1750 —	1999 gramos	25	(0.71%)
2000 —	2499 gramos	170	(4.88%)
TOTAL <	2500 gramos	233	(6.69%)
2500 —	3999 gramos	3031	(87.09%)
	> 3999 gramos	216	(6.20%)
TOTAL	RECIÉN NACIDOS	3480	(100.00%)

TABLA II. PESO AL NACIMIENTO SEGÚN SEXO

	MUJERES		VARONES	
< 2500 gr.	119	(7.25%)	114	(6.20%)
2500-3999 gr.	1438	(87.62%)	1593	(86.62%)
> 3999 gr.	84	(5.11%)	132	(7.17%)
TOTAL	1641	(100.00%)	1839	(100.00%)

P < 0.05

En cuanto a la talla del recién nacido, en tres cuartas partes de los casos (74.6%) se situó entre 48 y 52 centímetros, en un 19.76% por debajo de 48 cm. y sólo en un 5.62% por encima de 52 cm.

Se analiza asimismo el tipo de parto, tomando en consideración solamente la última maniobra que completó el expulsivo (forceps, ventosa o cesárea), y el estado del recién nacido en los primeros minutos de vida por el test de Apgar. El parto pudo considerarse eutócico en un 80.18%, utilizándose forceps en el 1.42% de los casos, y vacuoextracción en el 6.38%. La proporción de niños nacidos por cesárea en este estudio fue del 12% durante el año 1993.

Inmediatamente tras el parto, a minuto de vida, el valor del Apgar fue normal en la inmensa mayoría de los casos (96.35%). depresión neonatal leve (apgar 5-7) presentó sólo un 2.81%, y depresión grave (apgar 0-4) sólo un 0.83% del total de la muestra. A los 5 minutos de vida, el test de Apgar fue normal en un 98.28% del total, depresión leve tuvo el 1.39%, y grave solamente el 0.31%.

Aproximadamente una cuarta parte de los niños nacidos vivos (24.92%) ha sido ingresado en las unidades de recién nacidos patológicos o han requerido observación clínica o algún tipo de terapia en Nidos, por presentar cualquier patología neonatal. De ellos, como es lógico, la inmensa mayoría fueron dados de alta tras curación o mejoría clínica (94.51%

del total). Del resto de altas hospitalarias de los recién nacidos patológicos, sólo se dio alta voluntaria en un 0.45%, y fueron trasladados a otro centro el 3,54% de los casos. Finalmente, en el caso de haberse producido el éxitus del enfermo, se realizó necropsia en casi 2/3 de los fallecidos con cargo al servicio de Pediatría (8/13 casos, 61.5%).

El análisis de la existencia de algún aborto previo entre las madres mostró una cifra del 12.28% (431/3.510 madres). En la mayoría de los casos (10% del total de madres) se trataban de un único aborto previo, dos abortos el 1.62%, y en el 0.59% las madres referían ese antecedente en más de dos ocasiones.

Finalmente, respecto al número de hijos de las madres estudiadas, en el 50% de los casos éste era su primer hijo, un 37.7% tenían un solo hijo anterior, el 8.3% dos niños, y sólo un 3.97% más de dos hijos.

DISCUSIÓN

El proceso de informatización de la historia clínica ha demostrado ampliamente su utilidad en múltiples campos de la medicina. En el área perinatal este proceso es particularmente interesante al manejar un número limitado de variables de fácil definición. Si a ello le sumamos una adecuada codificación clínica según criterios uniformes, podremos disponer

regularmente de una amplia información clínica y epidemiológica en nuestros centros de trabajo. En el presente estudio, el programa informático ha resultado de fácil aplicación, permitiendo además sobre la marcha la elaboración automática de informes clínicos. Es importante no obstante que el trabajo recaiga si es posible en la misma persona, para una mayor uniformidad de criterios. A la vista de los resultados, podemos concluir que las diferencias observadas en los datos obtenidos entre los dos centros, son atribuibles a una cumplimentación mayor o menor de variables en la historia clínica, o bien al uso de protocolos de actuación diferentes en cada centro, y en ningún caso al proceso de informatización o almacenamiento de la información, lo que apoya la utilidad de dicho proceso.

Clásicamente se ha observado en nuestra comunidad autónoma una gran diversidad en las tasas de mortalidad infantil y neonatal entre diferentes provincias de la misma. Ello puede traducir las grandes diferencias demográficas y sociosanitarias que pueden existir en la práctica en una comunidad territorial extensa como la nuestra, en muchos casos derivadas de un predominio de la población de medio urbano o rural (2).

La tasa de mortalidad perinatal es el mejor indicador de salud y asistencia obstétrica y el más objetivo para valorar el resultado final de la gestación y el parto (4, 7, 8, 9, 10). De otro lado, la mortalidad neonatal, que supone aproximadamente dos tercios de la mortalidad infantil (11), es también un valioso indicador sanitario, especialmente en lo que se refiere a la asistencia pediátrica neonatal (5). Aunque los progresos perinatológicos han permitido disminuir esta última de manera importante y retrasarla en parte a su periodo tardío, es difícil rebajarla por debajo de cierto límite, al traducir en gran parte el riesgo congénito (6). Así, en España se ha pasado de una mortalidad neonatal del 9.13/1000 en 1979 según

datos de la OMS (12) o del 10.1/1000 según el estudio del área perinatal del Ministerio de Sanidad y Consumo realizado en 1979 en 118 hospitales de todo el país (13), al 6.7/1000 en el año 1984 (11) y a las cifras en torno al 5/1000 existentes en la actualidad. Ello significaría de forma aproximada una reducción en la mortalidad neonatal en nuestro país superior al 40% en los 14 últimos años. El descenso se ha producido fundamentalmente a expensas de la mortalidad neonatal inmediata y precoz (5, 13).

Globalmente considerada toda la comunidad, sus tasas de mortalidad se han movido habitualmente dentro del rango nacional (13). En nuestro estudio, hemos obtenido una mortalidad neonatal global del 4.55/1000, ligeramente inferior a la publicada en estadísticas oficiales para todo el territorio nacional en 1989 (5.1/1000) (11), y similar a la recogida por la Sección de Neonatología de la Asociación Española de Pediatría (A.E.P.) en un estudio multicéntrico en 123 hospitales de todo el país, que abarcó a 447.540 recién nacidos de más de 500 gramos, en los años 1990-92, obteniendo una cifra de mortalidad neonatal del 4.82/1000 (5). En relación a todos estos estudios de ámbito nacional (tabla III), llama la atención la elevada tasa de mortalidad neonatal tardía observada en nuestro estudio, que contrasta con unas bajas tasas neonatal inmediata y precoz.

También la mortalidad perinatal ha sufrido un gran descenso en nuestro país, pasando del 16.6/1000 en el año 1979 (12, 13, 14), a cifras en torno al 11% actual (5, 7, 15). En nuestro estudio se observa una baja tasa de mortinatos mayores de 500 gramos, resultando por tanto una tasa de mortalidad perinatal mucho menor que en otros estudios recientes. Este último dato depende básicamente de la certificación de los obstetras, por lo que la baja tasa de mortalidad fetal obtenida, y como consecuencia, la

TABLA III. TASAS DE MORTALIDAD NEONATAL Y PERINATAL EN ESPAÑA

Ref.	Año	N. inmediata	N. precoz	N. tardía	N. global	Perinatal	Fetal
11	1989				5.1		
15	1989		4.6			11.8	7.3
7	1990-2		4.88			11.87	6.99
5	1990-2	2.07	3.65	1.07	4.82	10.46	6.84
***	1993	1.42	2.85	1.70	4.55	7.97	5.12

Abreviaturas: Ref.: Referencia. - N.: Neonatal. -

***: Estudio actual en Zamora y León.

perinatal resultante, pueden ofrecer dudas sobre su validez.

El predominio de recién nacidos varones es importante en nuestro estudio. Es preciso contrastar este dato con estadísticas oficiales en todo el territorio de la comunidad, para confirmar dicha tendencia o asumir que se trata de un fenómeno contingente.

El porcentaje de prematuridad observado es del 6.51%, similar al 6.76% del Hospital La Paz de Madrid en 1992 (7), y ligeramente superior al 5.66% recogido

por la Sección de Neonatología de la A.E.P. entre 1990-92 (5). Parece por tanto que nos movemos en los niveles del resto del país. Por bandas de edad gestacional, los datos también son superponibles a los del estudio nacional, incluyendo el porcentaje de postérminos (Tabla IV). En ambos estudios los datos son claramente discordantes con los correspondientes al estudio colaborativo nacional de malformaciones congénitas, sobre 14.097 recién nacidos no malformados, por lo que se supone la existencia de un sesgo en este último (16).

TABLA IV. PORCENTAJE DE RECIÉN NACIDOS SEGÚN BANDAS DE EDAD GESTACIONAL. ESTUDIO COMPARATIVO

	SEMANAS DE GESTACIÓN					
	< 28	28-31	32-36	Total prematuros	37-41	> = 42
Zamora-León 1993	0.23	0.56	5.71	6.51	89.53	3.95
Sección Neona- tología AEP (5) 1990-92	0.23	0,56	4.86	5.66	90.14	4.20
Estudio de mal- formaciones con- génitas (16) 1976-88				11.20	85.60	3.20

Otro dato importante es el porcentaje de niños con bajo peso al nacimiento (< 2500 gr), que en nuestro estudio supuso un 6.69%, ligeramente inferior al 7.39% del Hospital Infantil La Paz de Madrid en 1992 (7), y similar a las estadísticas neonatológicas nacionales (año 1990-92) con un 6.43% (5). Todas ellas son asimismo muy superiores a la cifra del 4.4% de niños menores de 2500 gramos del estudio sobre malformaciones congénitas, ya que dicho estudio no es universal y excluye los niños malformados (16) (Tabla V). El porcentaje de recién nacidos de bajo peso parece mantenerse estable a lo largo de los años, ya que el obtenido en nuestro estudio es similar al de niños menores de 2500 gramos en Castilla y León en 1980, que fue del 6.82% (13).

Es llamativa la diferencia por sexos en la distribución del peso al nacimiento, con mayor porcentaje de niños de bajo peso entre las mujeres (7.13% frente a 6.09% en varones). Este dato no parece atribuible a una diferente incidencia de prematuridad, que fue similar en ambos sexos, como se demuestra en la segunda parte del trabajo (17). De otro lado, el porcentaje de niños nacidos con un peso alto en términos absolutos, superior a 4 kg, fue del 6.2% en nuestro entorno, frente a un 5.35% a nivel nacional (5) (Tabla IV). este último hecho se observa con

mayor frecuencia entre los varones (7.17%) que entre los recién nacidos de sexo femenino (5.12%) (Tabla I (Cont.)).

Alrededor de 1 de cada 5 partos fue distócico, cifra no demasiado elevada, y condicionada por un porcentaje aceptable de cesáreas, del 12% del total de nacimientos. Afortunadamente, en clara relación con una mejor conducta obstétrica, presentan sufrimiento fetal agudo cada vez menos neonatos, con un porcentaje de depresión neonatal grave (Apgar menor de 5) del 0.83% de los casos al minuto, y 0.31% a los 5 minutos de vida.

El porcentaje de niños que deben realizar ingreso en la unidad de recién nacidos patológicos por aparente morbilidad neonatal, una cuarta parte de los neonatos en nuestro caso, así como la proporción de traslados a otro hospital, son datos que pueden variar ampliamente entre diferentes centros en función de protocolos propios e infraestructura diferente. Sin embargo, puede considerarse como aceptable la proporción de necropsias, realizada en el 61.5% de los casos, aunque lógicamente esa cifra debería incrementarse.

Una de cada ocho mujeres (12.28%) refiere el antecedente de al menos un aborto, cifra superior a la obtenida 13 años antes en Castilla y León, con un 10.65% (1980) (13). Al no matizar el ori-

TABLA V. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE RECIÉN NACIDOS SEGÚN PESO AL NACIMIENTO (gramos)

	500-999	1000-1499	1500-1999	2000-2499	< 2500	2500-3999	> 4000
Zamora-León 1993	0.22	0.51	1.05	4.88	6.69	87.10	6.20
NEO. AEP. (5) 1990-92	0.27	0.51	1.22	4.42	6.43	88.19	5.35

gen de aquellos, espontáneo o inducido, es difícil deducir la causa de este incremento.

Finalmente, en cuanto al número de hijos habidos por cada mujer los datos son concluyentes. En la mitad de los casos se trata del primer hijo, y sólo un 12.2% de las madres prefieren tener al menos 2 hijos. Todo ello está acorde con la tendencia al gran descenso de la tasa de natalidad observada en nuestro país en los últimos años, con una media actual de 1.31 hijos por mujer (18).

Para terminar, debemos insistir en la posible variabilidad temporal de alguno

de los datos expuestos, especialmente de las tasas de mortalidad, siendo un año un período demasiado breve de tiempo para obtener conclusiones definitivas al respecto. Reconociendo pues algunas limitaciones al presente trabajo, sí ha demostrado la utilidad de la informatización del registro perinatal para obtener información epidemiológica de interés, monitorizar tendencias, evaluar nuestra calidad asistencial y el grado de bienestar materno-infantil de nuestro entorno. Asimismo, éste podría suponer un primer paso para estudios periódicos en nuestra comunidad autónoma, más amplios en cobertura y más prolongados en el tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. SECCIÓN NEONATOLOGÍA DE LA A.E.P.: *Atención neonatal. Recomendaciones y bases para una adecuada asistencia*. An. Esp. Pediatr. 1988; 28: 335-344.
2. CONSEJERÍA DE SANIDAD Y BIENESTAR SOCIAL: *Plan de salud de Castilla y León*. Protección infantil. Bol. Pediatr. 1992; 143: 83-92.
3. ARGEMI, J.; BAU, A.; OBIOLS, P. Y COL.: *Proyecto Atlas. Estudio multicéntrico para la informatización del informe de alta hospitalaria y para la definición de un conjunto mínimo básico de datos de la hospitalización pediátrica*. An. Esp. Pediatr. 1992; 36 (supl. 48): 318-325.
4. CHALMERS, I.: *Better perinatal health: The search for indices*. Lancet 1979; 2: 1063-1065.
5. MORAL, A.; ARIZCUM, J.; ARREGUI, A. Y COL.: *Mortalidad posparto. Factores etiológicos y evitabilidad*. XIV Congreso Nacional de Medicina Perinatal. Santander, 1993; pp. 61-77.
6. SIERRA, A.; DORESTE, J. L.: *Demografía y salud pública*. En: G. Piédrola Gil y cols. (eds.): «Medicina preventiva y salud pública», 8.ª ed., Salvat, Barcelona, 1988; pp. 71-74.
7. GONZÁLEZ, A.; FERNÁNDEZ, L.; ÁBARCA, L.; RIOS, M. M.; HERRERO, L.: *Mortalidad anteparto. Análisis etiológico y evitabilidad*. XIV Congreso Nacional de Medicina Perinatal. Santander, 1993; pp. 47-60.
8. CHAMBERLAIN, G.: *Beter perinatal health: Background the perinatal health*. Lancet 1979; 2: 1061-1063.
9. ASHFORD, JR.; FALKNER, F.: *Perinatal, neonatal and infant mortality in two european cities: An introduction*. En F. Falkner (ed.), *Fundamentals of mortality risks during the perinatal period and infancy*. Illustrations by a comparative study between Göteborg and Palermo. Monogr. in Paediatr. (vol. 9). Karger. Basel. 1977, pp. 1-3.
10. MORRISON, I.: *Perinatal mortality: Basic considerations*. Semin Perinatol 1985; 4: 144-150.
11. GARCÍA, M. P.; REGIDOR, E.; GUTIÉRREZ, J. L. RODRÍGUEZ, C.: *Evolución de la mortalidad infantil por causa en España durante el período 1980-1989*. An. Esp. Pediatr. 1994; 41: 8-14.
12. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD: *World Health Statistics Annual*, O.M.S., 1983.
13. ARIZCUM, J.: *Estudio del área perinatal. Recursos y resultados*. Ed.: Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública. 1983.
14. CASTRODEZA, J.; LÓPEZ, P.; ALMARAZ, A.; MACHIN, P.; RODRÍGUEZ, A.: *Causas de la mortalidad perinatal en Castilla-León*. Bol. Pediatr. 1988; 29: 65-72.
15. FABRE, E.; GONZÁLEZ DE AGÜERO, R.; DE AGUSTÍN, J. L.; TAJADA, M.; REPOLLÉS, S.: *Morbilidad y mortalidad perinatal. Análisis y situación actual en España*. XIV. Congreso Nacional de Medicina Perinatal. Libro de Ponencias: 13-45. Santander, 1993.
16. MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L.; PRIETO, L.; BERMEJO, E.; GAYA, F.: *Estudio del peso al nacimiento sobre una población de niños sin defectos congénitos. I. Curvas de percentiles del peso por edad gestacional*. An. Esp. Pediatr. 1990; 33: 12-15.

17. OCHOA, C.; MARUGÁN, J. M.; LAPENA, S. Y COL.: *Registro perinatal hospitalario en Zamora y León durante el año 1993 (II): Interés epidemiológico de las variables edad materna y prematuridad*. Bol. Pediatr. 1995. (En prensa).
18. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA: *Evolución de algunos indicadores demográficos*. Anuario el Mundo (elaboración propia) 1994, pág. 100.

Petición de separatas:

DR. J. M. MARUGÁN DE MIGUELSANZ
Servicio de Pediatría. Hospital de León
Alto de la Nava, s. n.
24071 LEÓN

NORMAS DE PUBLICACION

El BOLETÍN ofrece la posibilidad de publicar artículos relacionados con la Patología Infantil Médica y Quirúrgica y con la Asistencia Pediátrica; también tendrán cabida en él otros aspectos de marcado interés científico, profesional o social. Su fin es de carácter primordialmente docente e informativo.

Las colaboraciones pueden consistir en revisiones científicas, estudios originales y multicéntricos, casos clínicos, imágenes radiológicas, artículos sobre sanidad pública y sobre pediatría extrahospitalaria, protocolos diagnósticos o terapéuticos, cartas al editor y editoriales acerca de temas de actualidad. Habitualmente estos últimos serán solicitados por la dirección del BOLETÍN de acuerdo al contenido de cada número, pero también se recibirán aportaciones espontáneas.

PREPARACIÓN DE LOS MANUSCRITOS:

Los artículos se presentarán por duplicado, mecanografiados en folios escritos a doble espacio, por una sola cara y numerados correlativamente. Se dejarán márgenes superiores a 2,5 cm.

En la primera página se hará constar, por este orden: a) El título del trabajo, que deberá ser informativo y relacionado con el texto. b) Apellido y abreviatura del nombre de los autores. c) Institución, Centro Sanitario, Servicio o Unidad donde se realizó el trabajo. Si hubiera más de uno se señalarán con asteriscos los autores pertenecientes a cada uno de ellos. d) Nombre completo y dirección del autor al que se mandará la solicitud de correcciones y las separatas. e) Becas o ayudas de las que se quiera dejar constancia.

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE:

En el segundo folio se escribirá el resumen. Tendrá un máximo de 100 palabras para los casos clínicos y 150 para los originales. Deberá estar redactado en términos concretos, evitando vaguedades y tópicos, como «se hacen consideraciones», «se discuten los resultados», «se presenta la experiencia», etc. Incluirá los datos estadísticos que se hayan conseguido. El resumen deberá ser comprendido sin necesidad de leer parcial o totalmente el resto del artículo y no incluirá material o datos que no figuren en él. Su ordenación seguirá en miniatura la del artículo completo.

Se debe cuidar con esmero la redacción de este apartado, ya que será el primer foco de atención de un lector con interés marginal en el tema y de él dependerá que decida la lectura íntegra del artículo.

A continuación se indicarán 2-4 palabras o frases muy cortas relacionadas con el contenido del artículo. Se escribirán en mayúsculas y es aconsejable que coincidan con el encabezamiento de Temas Médicos que incorpora el Index Medicus. Servirán para hacer los índices anuales y codificar el artículo.

El título, resumen y palabras clave llevarán una copia en inglés, aunque la redacción de la revista puede hacérselo al autor, si fuera necesario.

ARTÍCULOS:

Podrán consistir en *revisiones* de algún tema de actualidad y que no se le encuentre así abordado en libros y monografías de uso habi-

tual. Su longitud máxima será de 8-10 folios, sin contar la bibliografía. Su construcción será libre pero también incluirá resumen y palabras clave. Sin embargo, cuando vayan destinados a pediatras extrahospitalarios no será preciso el resumen, debido al carácter elemental del artículo y a la originalidad de esta sección.

Los *artículos originales* tendrán una extensión máxima de 10 folios, aparte de la bibliografía imprescindible. En la introducción se especificarán concisamente los conceptos básicos, la situación actual del problema y los fines del trabajo, pero no intentará ser una revisión exhaustiva del problema. En el material y métodos se describen los criterios para seleccionar y diagnosticar a los enfermos. Se definen las características de los diferentes grupos de estudio, incluido el control normal. Deben detallarse las técnicas utilizadas o citar su procedencia bibliográfica, si es fácilmente asequible. Cuando corresponda, se mencionarán las pruebas matemáticas seguidas para calcular la significación estadística de los resultados. Los resultados se presentarán de forma ordenada y clara, procurando no repetir exhaustivamente en el texto los datos que ya figuren en las tablas. En la discusión se resaltarán los aspectos originales y relevantes de los hallazgos obtenidos, procurando que exista una correlación entre los resultados y las conclusiones. Los datos se compararán a los publicados por otros autores, comentando las diferencias, y si fuera posible explicándolas. Se expondrán hipótesis nuevas cuando estén justificadas y se resaltarán las nuevas líneas de investigación que queden abiertas.

Los *casos clínicos* tendrán una extensión máxima de 5-6 folios y la bibliografía no deberá superar las 8-10 citas, salvo artículos especiales que se acompañen de revisiones. Constará de una breve introducción, presentando el artículo y definiendo conceptos: la observación clínica con los datos semiológicos, analíticos, radiológicos y, en su caso, evolutivos. Finalmente se discutirá el caso, comparándolo a otros publicados y resaltando las enseñanzas que aporta. Si se estima oportuno se acompañará de una revisión o resumen de los casos publicados en la literatura mundial hasta el momento.

BIBLIOGRAFÍA:

Las citas bibliográficas se numerarán consecutivamente por el orden en el que aparezcan en el texto. Se incluirán todos los autores si son 6 o menos. Cuando sean 7 o más se citarán sólo los 3 primeros y se añadirá «y cols.». El nombre de la revista se abreviará según el modelo que aparece en el Index Medicus. A continuación, y por este orden riguroso, se hará constar el año de publicación, el número del volumen, la primera página y la última. Los nombres de los autores se escribirán en mayúsculas y se deberá ser especialmente cuidadoso con la puntuación, de acuerdo a los siguientes ejemplos:

a) *Artículos de revistas*: JULIA A, SANCHEZ C, TRESANCHEZ JM, SARRET E. Leucemia mieloide crónica en el síndrome de Turner. Rev. Clín Esp 1979; 153: 399-402.

b) *Autor corporativo*: ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. Recommended method for the treatment of tuberculosis. Lancet 1979; 1: 264-267.

c) *Libro completo*: OSLER AF. Complement: Mechanisms and functions. Nueva York. Appleton 1968.

d) *Capítulo de un libro*: WEINSTEIN L, SWARTZ MN. Pathogenetic properties of microorganisms. En Sodeman WA edit. Pathologic Physiology. Filadelfia. WB Saunders 1974; pp. 457-472.

TABLAS:

Las tablas de mecanografiarán cada una en un folio independiente. Se numerarán con caracteres romanos. En la parte superior llevará escrito en mayúsculas un título sucinto y al pie las abreviaturas y llamadas que se estimen oportunas. Conviene que su número no sea excesivo en proporción a la extensión del texto y que no se repita su información en las figuras.

FIGURAS:

Pueden aceptarse los dibujos originales o fotografías de adecuada calidad. Se cuidará que

los caracteres sean de tamaño suficiente para ser fácilmente identificado una vez que la figura se reduzca para su publicación. Pueden incluir flechas y asteriscos para resaltar aspectos importantes. Se ordenarán con números arábigos según el orden de aparición en el texto. Los pies de las figuras se escribirán de manera correlativa en un folio aparte, procurando que se aporte la suficiente información para que las figuras sean comprendidas sin necesidad de leer el texto del artículo. En el caso de microfotografías se identificará siempre el método de tinción y el número de aumentos.

Las fotografías serán identificadas al dorso, con un lápiz blando, señalando el nombre del primer autor, número correlativo y orientación. Las imágenes, especialmente radiografías, se recortarán, suprimiendo las zonas negras o sin interés. De esta forma resaltará más la zona comentada y se reproducirá a mayor tamaño.

ENVÍO DE LOS ORIGINALES:

Se enviará por duplicado todo el texto, salvo las fotografías, al Director del Boletín; Dept. de Pediatría; Facultad de Medicina; c/Ramón y Cajal 7, 47007-Valladolid.

Antes de enviar el artículo se recomienda cuidar los siguientes puntos:

- Releer el texto y corregir los errores mecanográficos.
- Comprobar que se incluyen todas las tablas y figuras y que están «colgadas» en el texto.
- Comprobar que se envían 2 copias y que se guarda 1 copia más.
- Asegurarse que las figuras están bien protegidas.